

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6094578号
(P6094578)

(45) 発行日 平成29年3月15日(2017.3.15)

(24) 登録日 平成29年2月24日(2017.2.24)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 401/14	(2006.01) C07D 401/14
A61P 43/00	(2006.01) A61P 43/00 1 1 1
A61P 3/10	(2006.01) A61P 3/10
A61P 3/04	(2006.01) A61P 3/04
A61P 3/06	(2006.01) A61P 3/06

請求項の数 13 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-514056 (P2014-514056)
(86) (22) 出願日	平成24年6月6日(2012.6.6)
(65) 公表番号	特表2014-516070 (P2014-516070A)
(43) 公表日	平成26年7月7日(2014.7.7)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/060729
(87) 國際公開番号	W02012/168315
(87) 國際公開日	平成24年12月13日(2012.12.13)
審査請求日	平成27年6月5日(2015.6.5)
(31) 優先権主張番号	11169297.6
(32) 優先日	平成23年6月9日(2011.6.9)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁(EP)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーゼ 173
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 裕男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

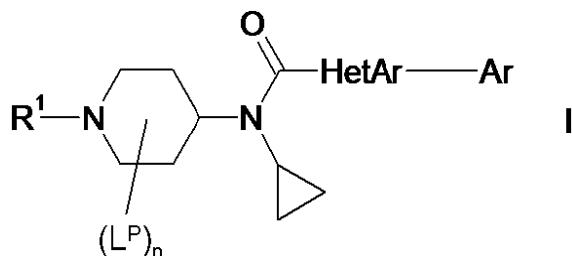
(54) 【発明の名称】代謝性障害の治療のためのGPR119モジュレーターとしての置換ピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



10

[式中、

R¹は、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、互いに独立に、L^Arから選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記芳香族複素環は、基R²で置換されていてもよく、

各R^Nは、独立に、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる群から選択され、

HetArは、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族複素環であり、

20

各芳香族複素環は、 L^Q から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

A^rは、フェニル環、テトラゾリル環ならびにN、N R^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族複素環からなる群から選択され、前記フェニル環、テトラゾリル環、および芳香族複素環のそれぞれは、互いに独立に、L<sup>A^rから選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよ
く、</sup>

L^{Ar}は、F、C1、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-O-、およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる群から選択され、各アルキル基は、F、C1、およびCNから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L^P は、FまたはC₁₋₃-アルキルであり、

L^Q は、F、C1、および C_{1-4} -アルキルから選択され、

R^2 は、C₃₋₆ - シクロアルキルおよびアリールから選択され、

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

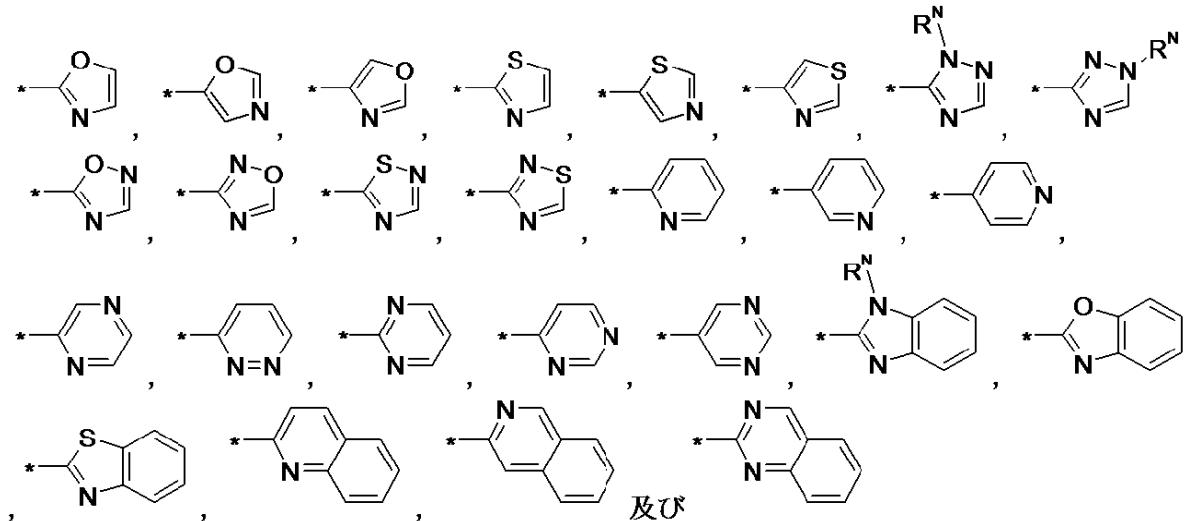
[n は、0、1、2、3 または 4 から選択される整数である]

の化合物またはその塩。

【請求項2】

R¹ が、

【化 2】



からなる群から選択され、

各環が、1個の置換基 L^A で置換されていてもよく、各基が、1 個の置換基 R^2 で置換されていてもよく、

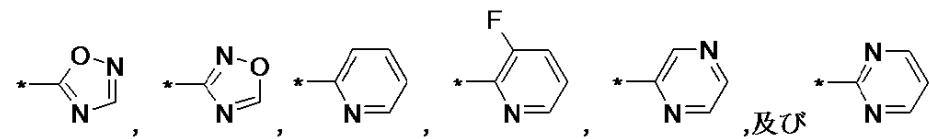
R²、R^NおよびL^{A_r}が、請求項1に記載の通りである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項3】

\mathbb{R}^1 が、

【化 3】



からなる群から選択され、

各環が、F、N C -、C₁₋₄-アルキル-、F₃C-、C₁₋₃-アルキル-O-およびフェニルからなる群から選択される。

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

n が 0 または 1 であり、 L^P が F である、 請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

A^r が、 フェニル、 テトラゾリル、 ならびにピリジニル、 ピラジニル、 ピリダジニル、 ピリミジニル、 イソオキサゾリル、 オキサゾリル、 オキサジアゾリル、 イミダゾリル、 ピラゾリル、 トリアゾリル、 チエニルおよびチアゾリルから選択される芳香族複素環からなる群から選択され、
前記フェニルおよび芳香族複素環が、 L^{Ar} から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

芳香族複素環において、 1 個の NH 基の H - 原子が、 R^N によって置き換えられていてもよく、

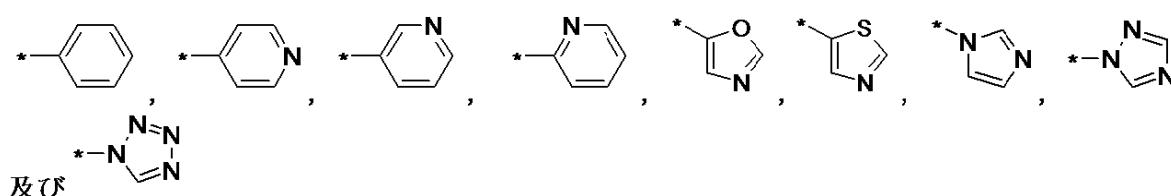
R^N および L^{Ar} が請求項 1 に記載の通りである、

請求項 1、 2、 3 または 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

A^r が、

【化 4】

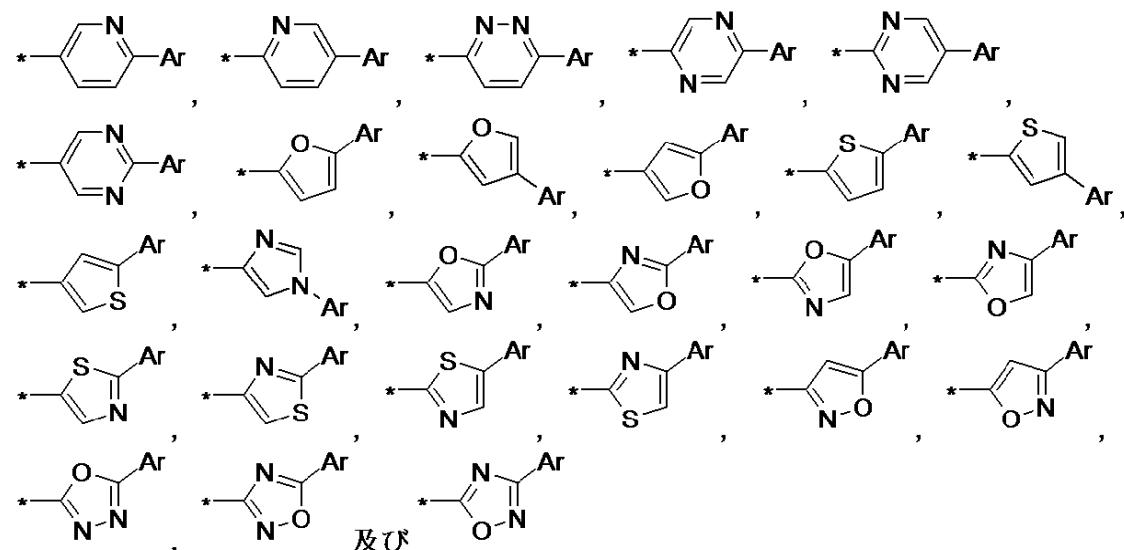


からなる群から選択され、前述の基のそれぞれが、 CN 、 CH_2CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_2CH_3 、 および SO_2CH_3 からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、 1 個の F 原子で追加的に置換されていてもよい、 請求項 1、 2、 3、 または 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$HetAr-Ar$ が、

【化 5】

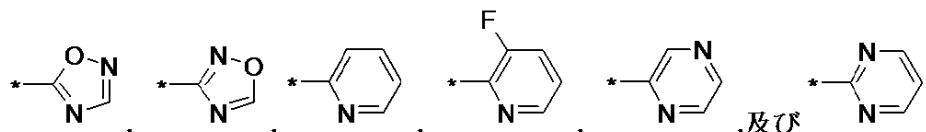


からなる群から選択され、各環が、 L^Q から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、 A^r が請求項 1、 5 または 6 に記載の通りであり、 L^Q が請求項 1 に記載の通りである、 請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

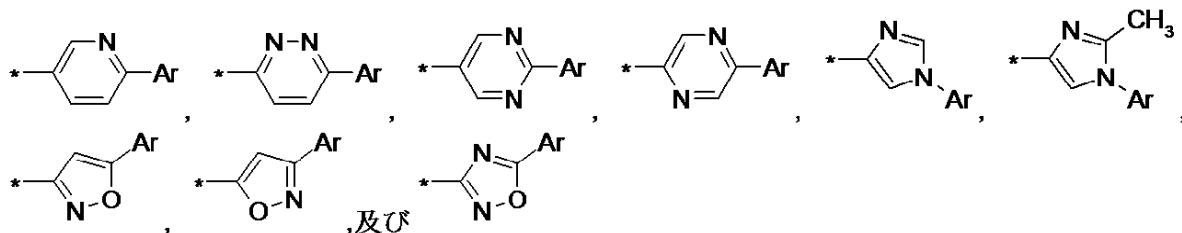
R^1 が、

【化6】



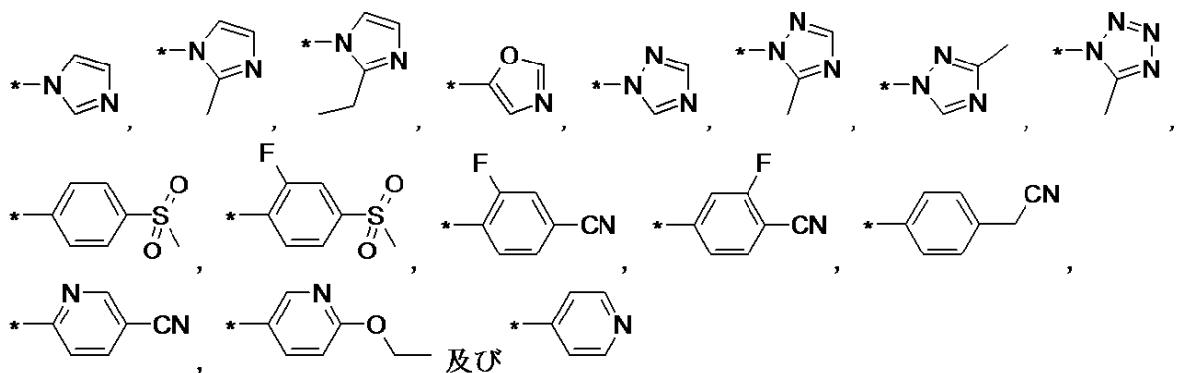
からなる群から選択され、R¹が、C₁、C₁₋₄-アルキル-、シクロプロピル、F₃C-、またはフェニルで置換されていてもよく、HettAr-Arが、

【化7】



からなる群から選択され、Arが、

【化8】



からなる群から選択され、L^PがFであり、nが0または1である、

請求項1に記載の式Iの化合物。

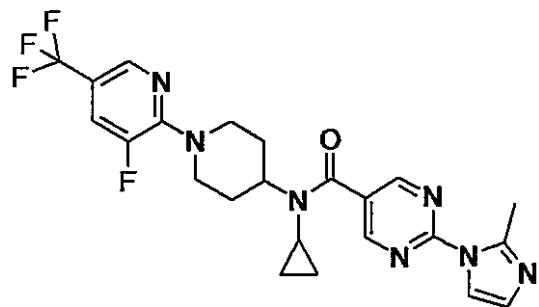
【請求項9】

10

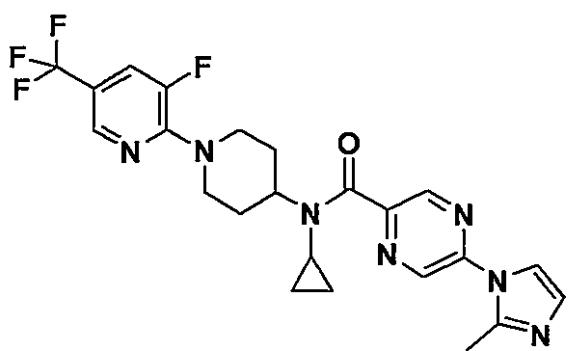
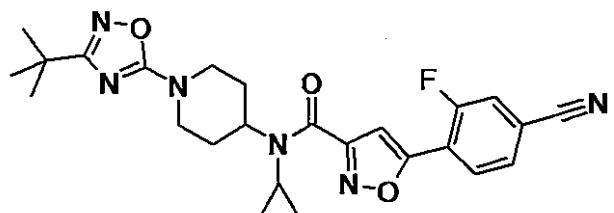
20

30

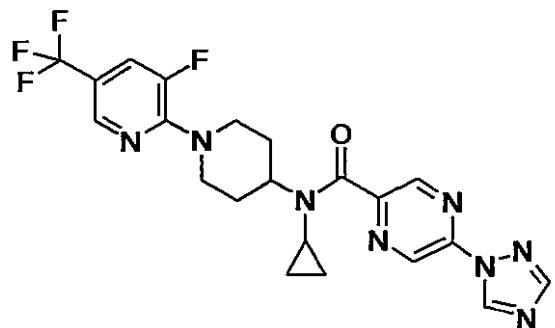
【化9】



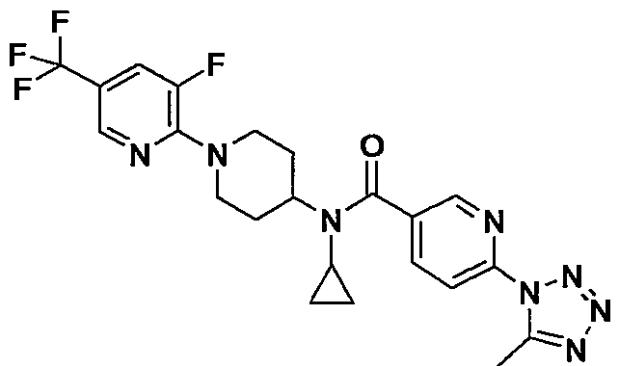
10



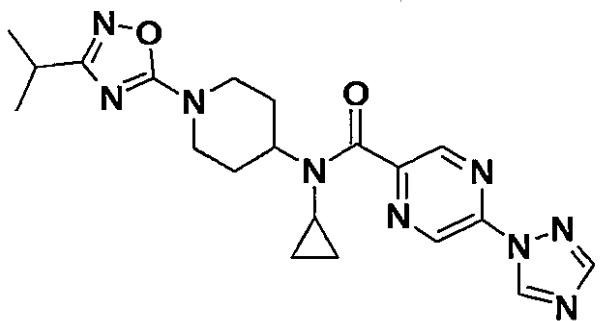
20



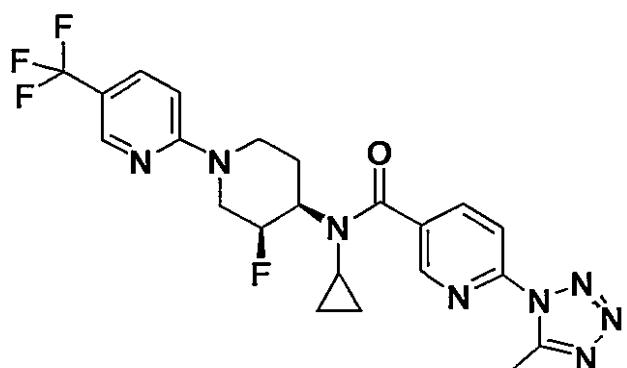
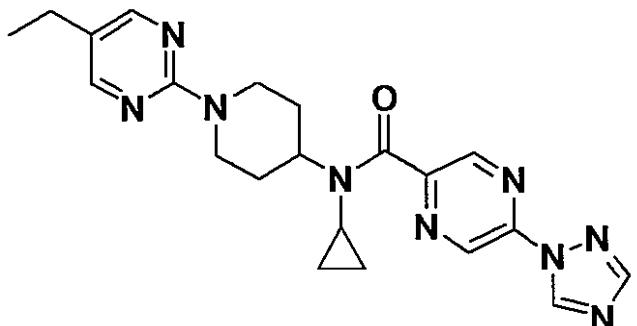
30



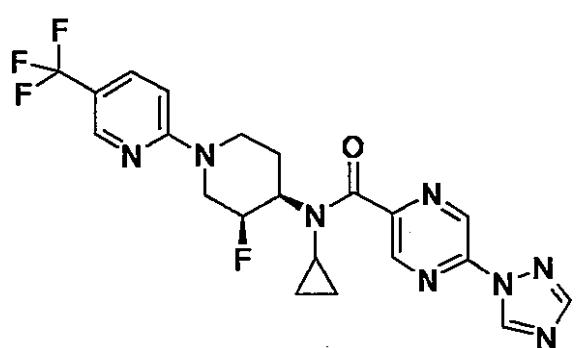
40



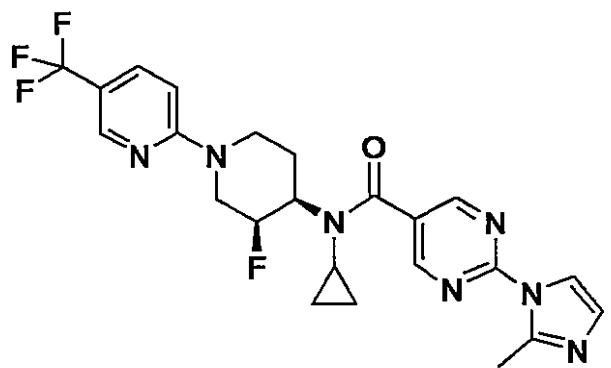
10



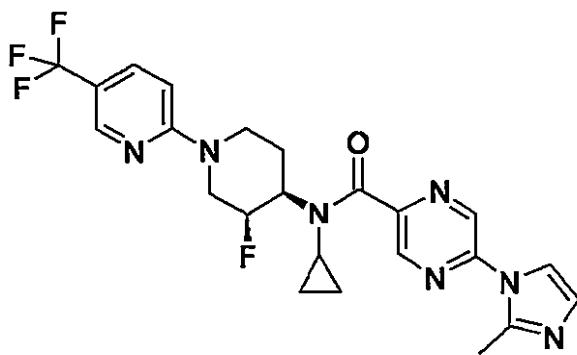
20



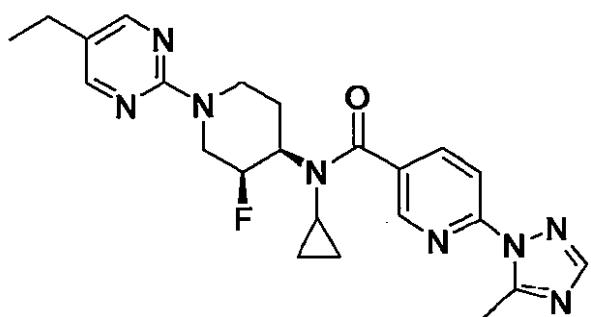
30



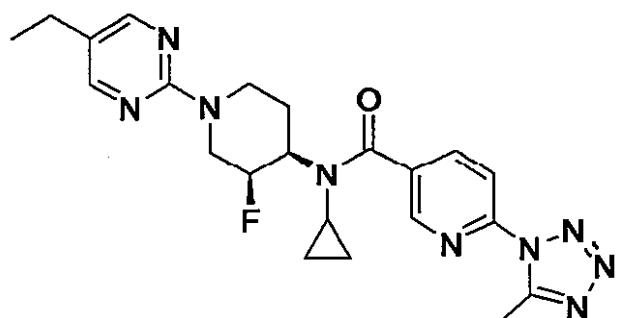
40



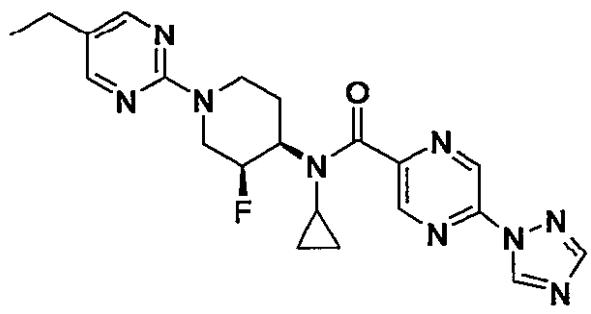
10



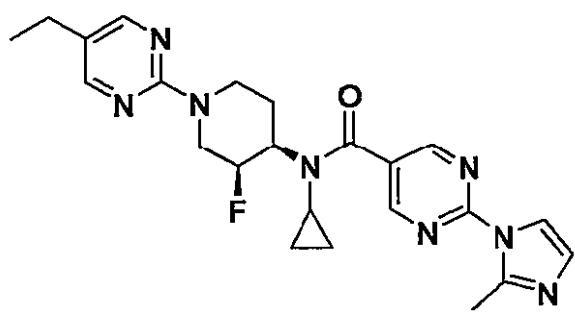
20

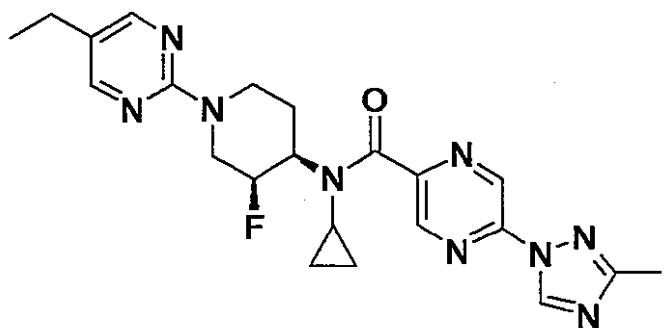


30

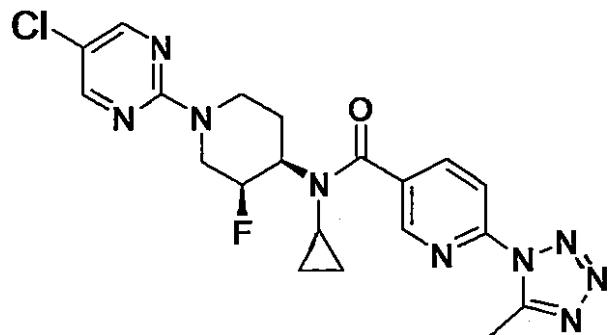


40

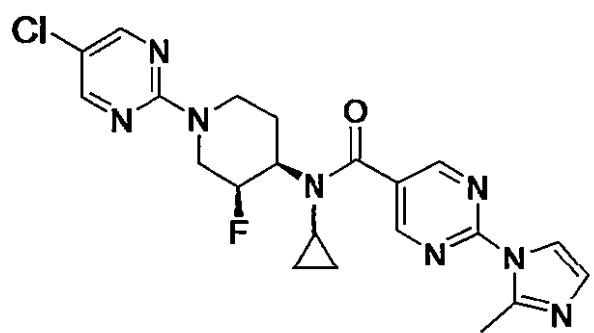




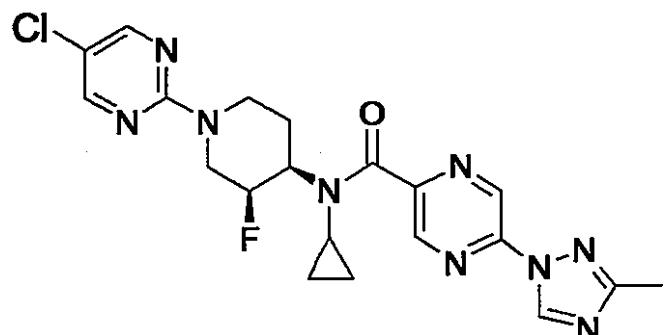
10

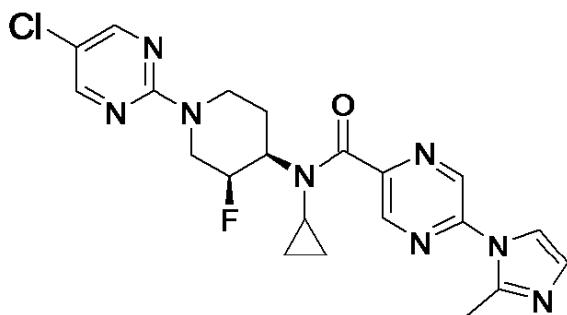


20

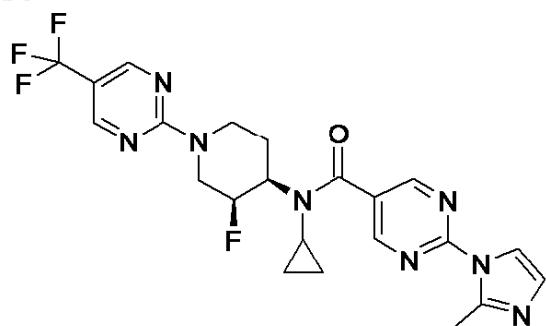


30





及び



10

20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 0】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の、薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の 1 種もしくは複数の化合物、または 1 種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを 1 種または複数の不活性な担体および / または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

【請求項 1 2】

G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含むことを特徴とする、医薬組成物。

30

【請求項 1 3】

G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

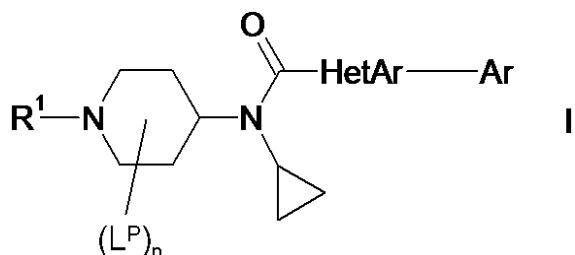
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新しい化合物、特に式 I

【化 1】



40

[式中、 R¹、 L^P、 H e t A r 、 A r および n は、本明細書で以下に定義される通りである]

の化合物、かかる化合物を調製する方法、G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のモジュレーターとしてのそれらの使用、それらの治療上の使用方法、特に G タンパク質共役受容

50

体 G P R 1 1 9 のモジュレートによって媒介される疾患および状態を治療する方法、ならびにそれらの化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

糖尿病は、世界的に 1 億人以上に影響を及ぼしている重篤な代謝性疾患である。米国では、1 2 0 0 万人以上の糖尿病患者が存在し、毎年 6 0 0 , 0 0 0 の新規症例が診断されている。糖尿病の有病率は増えつつあり、このことは、特に合併症の頻度が同様に高く、クオリティオブライフおよび平均余命が実質的に損なわれることを意味する。糖尿病に関連する微小血管合併症のために、先進工業国において 2 型糖尿病は、現在、成人発症型の視覚喪失、腎不全および切斷の最も一般的な原因になっている。さらに、2 型糖尿病は、
2 倍から 5 倍高い心血管疾患の危険性に関連している。
10

U K P D S 研究 (U n i t e d K i n g d o m P r o s p e c t i v e D i a b e t e s S t u d y) は、一般的な治療剤、例えばメトホルミン、スルホニル尿素またはインスリンによる集中治療では、血糖コントロールの改善がごく限られていることを示した (H b A 1 c 値の差異は、約 0 . 9 %) 。さらに血糖コントロールは、集中治療群の患者においても経時的に著しく悪化し、これによりベータ細胞機能が悪化すると考えられた。糖尿病は、眼底網膜の損傷の主な原因でもあり、白内障および緑内障の危険性を増大する。最後に、糖尿病は、特に疼痛を感じる患者の能力に影響を及ぼす脚および足の神経障害に関連し、重篤な感染症の一因になっている。全体として、糖尿病の合併症は、世界的 20
に死亡の主な原因の 1 つになっている。

【0 0 0 3】

肥満症（肥満）は、カロリー摂取量とエネルギー消費量の不均衡の結果である。肥満症は、インスリン抵抗性および糖尿病と高度に相関している。しかし、肥満 / 糖尿病症候群に関する分子機構は、まだ明確にされていない。肥満発生の初期段階では、インスリン分泌の増大がインスリン抵抗性と釣り合い、患者を高血糖症から保護する。しかし、ある時期からベータ細胞機能が悪化し、肥満集団の約 2 0 % にインスリン非依存性糖尿病が生じる。したがって肥満は、糖尿病にとって非常に重要な危険因子になっているが、脂肪蓄積に対する応答として、ある患者群がインスリン分泌の病理学的变化を生じやすい因子は、現在知られていない。肥満はまた、心血管疾患の発症の危険性を著しく増大する。糖尿病はまた、腎臓の病状、眼の病状、および神経系の問題の形成に関する。腎症としても公知の腎疾患は、腎臓の濾過機構が破壊されると起こり、過剰量のタンパク質が尿中に漏れ、最後には腎不全に至る。したがって、代謝性障害（特に、糖尿病、主に 2 型糖尿病）およびその合併症を予防および / または治療するための医薬品が、医学的に必要とされている。特に、血糖コントロール、疾患を改変する特性、ならびに心血管の罹患率および死亡率の低減に関して良好な活性を有し、より良好な安全性プロファイルも有する医薬品が必要とされている。
30

【0 0 0 4】

脂質異常症は、リポタンパク質の過剰産生または欠損を含む、リポタンパク質の代謝障害である。脂質異常症は、血中の総コレステロール、L D L コレステロールおよびトリグリセリドならびに遊離脂肪酸濃度の上昇、ならびに高密度リポタンパク質 (H D L) コレステロール濃度の低下によって認めることができる。脂質異常症は、高脂血症の一般的な原因である糖尿病を含む状況でしばしば生じる。糖尿病の成人には、L D L 、H D L および総コレステロール、ならびにトリグリセリドのレベルを毎年測定することが推奨されている。糖尿病の成人の最適な L D L コレステロールレベルは、1 0 0 m g / d L (2 . 6 0 m m o l / L) 未満であり、最適な H D L コレステロールレベルは、4 0 m g / d L (1 . 0 2 m m o l / L) 以上であり、望ましいトリグリセリドレベルは、1 5 0 m g / d L (1 . 7 m m o l / L) 未満である。
40

【0 0 0 5】

G P R 1 1 9 は、主に膵臓のベータ細胞、ならびに腸の K - および L - 細胞に発現する G タンパク質共役受容体 (G P C R 2 、 R U P 3 、 S N O R F 2 5 または G D I R として
50

も公知)である。G P R 1 1 9受容体およびイソ型は、ヒト、ラット、マウス、ハムスター、チンパンジー、アカゲザル、ウシおよびイヌを含む哺乳動物種において同定されている。臍臓、特に臍臓の細胞におけるG P R 1 1 9の発現は、G P R 1 1 9受容体が、インスリン分泌に対して効果を有することができるという仮説に至った。受容体の活性化は、c A M Pシグナル経路を刺激し、これらの細胞におけるc A M Pの細胞内レベルを増大する。この結果、かかる化合物の二重作用によって、糖尿病の状況が改善される。二重作用とは、ベータ細胞におけるc A M Pの刺激が、これらの細胞のG P R 1 1 9を活性化することによって直接的に生じ、さらには、G I PおよびG L P - 1などの神経内分泌ペプチドならびに腸からのP Y Yの放出の刺激によって間接的に生じることである。これらのペプチドの放出は、例えば食物摂取、胃排出および他のさらなる未知の機能に対して追加の有益な効果を有することもできる。また、G P R 1 1 9作動薬は、ベータ細胞機能およびベータ細胞質量を改善すると期待することができる。実際、G P R 1 1 9の活性化は、グルコースに依存して、インビトロおよびインビボでインスリン分泌を刺激する(げっ歯類において)。2つの内因性リガンドであるリゾホスファチジルコリン(L P C)およびオレオイルエタノールアミド(O E A)、ならびにより強力なG P R 1 1 9作動薬の発見により、G P R 1 1 9は、血糖値を低減し、それによって低血糖の危険性なしに血糖コントロールを容易にすることができるインスリンおよびインクレチン(G L P - 1およびG I P)分泌促進物質受容体の両方として特徴付けられた(Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 744-751、Cell Metabolism 2006, 167-175、Endocrinology 2007, 2601-9)。現在、G P R 1 1 9作動薬は、低血糖の危険性なしに糖尿病性げっ歯類の血糖レベルを有効に下げることが示されている。G P R 1 1 9ノックアウト動物は、G P R 1 1 9作動薬によって誘発されるインスリンおよびインクレチン分泌の両方が、G P R 1 1 9受容体に依存して決まる事を示している。さらにG P R 1 1 9作動薬は、Sprague Dawleyラットの食物摂取を低減し、その結果、体重を低減することが示されている。したがって、G P R 1 1 9作動薬は、代謝性疾患において治療上の利益を有すると期待することができる。かかる疾患の例には、1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害および骨関連疾患(骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など)が含まれる。

【0006】

比較および追加の情報については、以下も参照されたい。

- 1 . Dhayal, S., Morgan, N. G. The significance of GPR119 agonists as a future treatment for type 2 diabetes. Drug News Perspect. 2010, 23(7), 418-24.
- 2 . Yoshida, S., Tanaka, H., Oshima, H., Yamazaki, T., Yonetoku, Y., Ohishi, T., Matsui, T., Shibasaki, M. AS1907417, a novel GPR119 agonist, as an insulinotropic and -cell preservative agent for the treatment of type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun. 2010, 400(4), 745-51.
- 3 . Jones, R. M., Leonard, J. N., Buzard, D. J., Lehman, J. GPR119 agonists for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Therapeutic Patents 2009, Vol. 19, No. 10: 1339-1359.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9に関して活性な新しい化合物、特に新しいN - シクロプロピル - N - ピペリジニル - アミド誘導体を提供することである。

本発明の別の目的は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の作動薬である新しい化合物、特に新しいN - シクロプロピル - N - ピペリジニル - アミド誘導体を提供することである。

10

20

30

40

50

本発明のさらなる目的は、Gタンパク質共役受容体GPR119に対してインビトロおよび/またはインビボで活性化効果を有し、医薬品として使用するのに適した薬理学的特性および薬物動態特性を有する新しい化合物、特に新しいN-シクロプロピル-N-ピペリジニル-アミド誘導体を提供することである。

【0008】

本発明のさらなる目的は、特に代謝性障害、例えば糖尿病、脂質異常症および/または肥満の治療に有効なGPR119作動薬を提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者におけるGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。
10

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と、1種または複数の追加の治療剤との組合せを提供することである。

本発明のさらなる目的は、新しい化合物、特にN-シクロプロピル-N-ピペリジニル-アミド誘導体を合成する方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、新しい化合物を合成する方法に適した出発化合物および/または中間化合物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本明細書の先および以下の説明ならびに例によって、当業者に明らかになる。

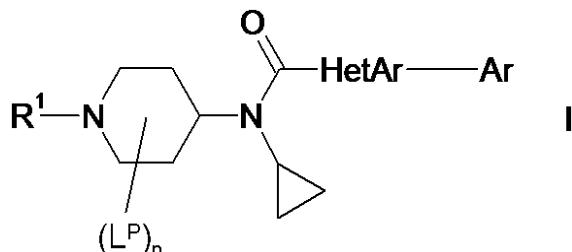
【課題を解決するための手段】

【0009】

ここで、以下により詳細に説明する本発明の化合物は、特にGPR119作動薬として、驚くべき特に有利な特性を有することが見出された。

したがって、第一の態様では、本発明は、式I

【化2】



[式中、

R¹は、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族複素環からなる基R¹-G1から選択され、前記芳香族複素環に第2の炭素環が縮合していてもよく、前記第2の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5員または6員であり、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第2の炭素環において、1個または2個の-CH₂-基は、-N(R^N)-、-C(=O)-、-S(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および/または第2の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、L^{A1}から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記芳香族複素環または前記第2の炭素環は、基R²で置換されていてもよく、

【0010】

各R^Nは、独立に、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる基R^N-G1から選択され、

HetArは、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族複素環からなる基HetAr-G1から選択され、

各芳香族複素環は、L^Qから選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく

10

20

30

40

50

A_rは、フェニル環、テトラゾリル環ならびにN、N R^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族複素環からなる基A_r-G1から選択され、前記フェニル環または芳香族複素環に第2の炭素環が縮合していてもよく、前記第2の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5員または6員であり、N、N R^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第2の炭素環において、1個または2個の-C H₂-基は、-N(R^N)-、-C(=O)-、-S(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、芳香族複素環および/または第2の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、L^{Ar}から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されてもよく、

【0011】

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₆-アルキル-、C₂₋₆-アルケニル-、C₂₋₆-アルキニル-、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₆-アルキル-S-、HO-C(=O)-、C₁₋₆-アルキル-O-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-(R^N)N-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基T-G1から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₃-アルキル-O-、R^{NT1}R^{NT2}N-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

【0012】

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

ヘテロアリールは、N、N R^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族炭素環であり、

ヘテロシクリルは、4~7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の-C H₂-基は、互いに独立に、N R^N、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または-C H-基は、Nによって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、L^{Ar}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

【0013】

R^{NT1}は、H、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C(=O)-、C₁₋₆-アルキル-S(=O)₂、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基R^{NT1}-G1から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル(cycloalkyl)基は、F、OH、CN、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-、(R^N)₂N、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、C₃₋₆-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、C₄₋₇-シクロアルキル環であり、1個または2個の-C H₂-基は、互いに独立に、N R^N、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)₂によって置き換えられており、

ヘテロシクリルは、F、C₁₋₄-アルキル、(R^N)₂N、OHおよびC₁₋₄-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

ヘテロアリールは、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族炭素環であり

アリール、フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基L^{A_r}で置換されていてもよく、

【0014】

R^{NT₂}は、HおよびC₁₋₆-アルキルからなる基R^{NT₂}-G₁から選択され、あるいは

R^{NT₁}およびR^{NT₂}は、連結して、C₃₋₅-アルキレン基からなる基R^{NT₁}R^{NT₂}-G₁から選択される1個の基(1個または2個の-C_{H₂}-基は、互いに独立に、NR^N、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)₂によって置き換えられている)(F、C₁₋₄-アルキル、(R^N)₂N、OHおよびC₁₋₄-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい)を形成し、

L^{A_r}は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-O-、(R^N)₂N-C(=O)、(R^N)₂N-およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる基L^{A_r}-G₁から選択され、各アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよびC₁₋₃-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L^Pは、FおよびC₁₋₃-アルキルからなる基L^P-G₁から選択され、アルキル基は、1個または複数のF原子で置換されていてもよく、

L^Qは、F、Cl、CN、OH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-、F₂HC-、F₃C-、C₁₋₄-アルキル-O-、F₂HC-O-、F₃C-O-およびC₃₋₇-シクロアルキル-O-からなる基L^Q-G₁から選択され、

【0015】

R²は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₆-アルキル-、C₂₋₆-アルケニル-、C₂₋₆-アルキニル-、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₆-アルキル-S-、HO-C(=O)-、C₁₋₆-アルキル-O-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-C(=O)-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-S(=O)₂-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-C(=O)-(R^N)N-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基R²-G₁から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₃-アルキル-O-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキ尔-S(=O)₂-、R^{NT₁}R^{NT₂}N-S(=O)₂-、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

ヘテロアリールは、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族炭素環であり

ヘテロシクリルは、4~7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の-C_{H₂}-基は、互いに独立に、NR^N、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または-C_H-基は、Nによって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、L^{A_r}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

nは、0、1、2、3または4から選択される整数である]

の化合物(任意のその互変異性体および立体異性体を含む)、またはその塩、またはその溶媒和物もしくは水和物に関する。

【0016】

10

20

30

40

50

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物を調製する方法、およびこれらの方
法における新しい中間化合物に関する。

本発明のさらなる一態様は、本発明の一般式Iの化合物の塩、特に薬学的に許容される
その塩に関する。

さらなる一態様では、本発明は、本発明の一般式Iの1種もしくは複数の化合物、または
1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを1種または複数の不活性
な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

【0017】

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩が
患者に投与されることを特徴とする、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によ
って媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者の疾患または状態を治療する
方法に関する。
10

本発明の別の態様によれば、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩が患者
に投与されることを特徴とする、代謝性疾患または障害の治療を必要としている患者の疾
患または障害を治療する方法が提供される。

【0018】

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載される治療方法のための医
薬品を製造するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供
される。

本発明の別の態様によれば、本明細書で先および以下に記載される治療方法において使
用するための、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。
20

【0019】

さらなる一態様では、本発明は、患者のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化
によって媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者に、治療有効量の一般式
Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の1種または複数の追加の治
療剤と組み合わせて投与するステップを含む、該患者のGタンパク質共役受容体GPR1
19の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。

さらなる一態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によ
って媒介される疾患または状態を治療するために、一般式Iの化合物または薬学的に許容
されるその塩を、1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。
30

さらなる一態様では、本発明は、一般式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、
および1種または複数の追加の治療剤を含み、それらを1種または複数の不活性な担体お
よび/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

本発明の他の態様は、本明細書で先および以下に記載される明細書および実験部分から
、当業者に明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0020】

別段指定されない限り、基、残基および置換基、特に、R¹、R^N、H e t A r、A r、
R²、T、R^{NT1}、R^{NT2}、L^Ar、L^P、L^Qおよびnは、本明細書で先および以下に定義さ
れている。残基、置換基または基が、化合物において、例えばR^N、L^Ar、L^PまたはL^Q
として複数回生じる場合、これらは同じまたは異なる意味を有することができる。本発明
の化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、本明細書で以下に記載す
る。これらの定義はどれも、それぞれ互いに組み合わせることができる。
40

R¹ :

R¹ - G 1 :

一実施形態によれば、基R¹は、本明細書で先および以下に定義される基R¹ - G 1 から
選択される。

【0021】

R¹ - G 2 :

別の実施形態によれば、基R¹は、N、N R^N、OおよびSから互いに独立に選択される
50

2個または3個のヘテロ原子を含有する5員の芳香族複素環、ならびに1個または2個のN原子を含有する6員の芳香族複素環からなる基R¹-G2から選択され、前記5員および6員の芳香族複素環に第2の炭素環が縮合していてもよく、前記第2の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5員または6員であり、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第2の炭素環において、1個または2個の-CH₂-基は、-N(R^N)-、-C(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、 L^A から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

前記芳香族複素環または前記第2の炭素環は、基R²で置換されていてもよい。

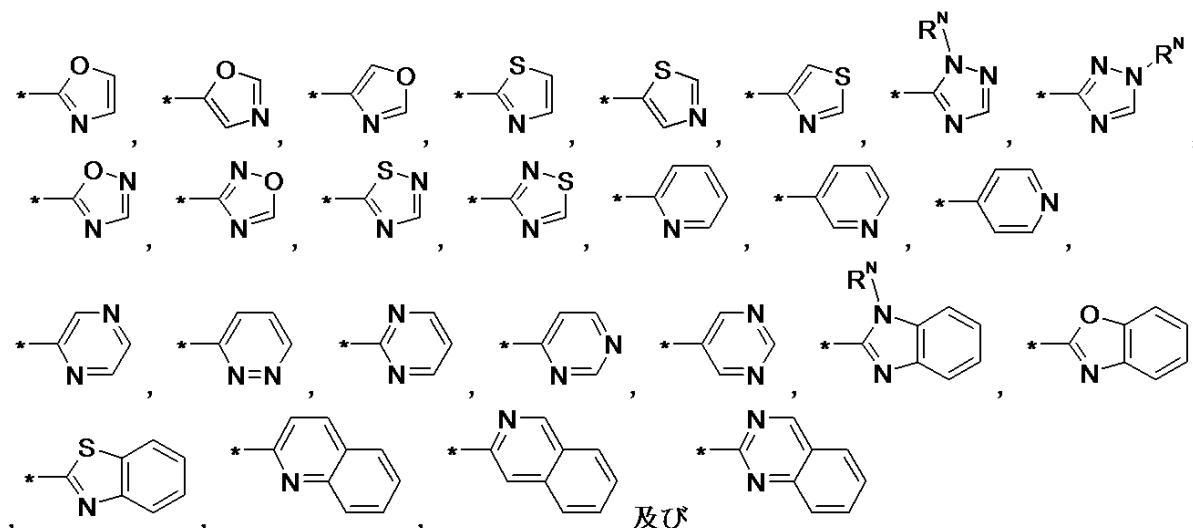
10

[0 0 2 2]

R¹ - G 3 :

別の実施形態によれば、基 R¹は、

【化 3】



20

からなる基 R¹ - G 3 から選択され、

各環は、1個の置換基 $L^A r$ で置換されていてもよく、各基は、1個の R^2 で置換されていてもよい。

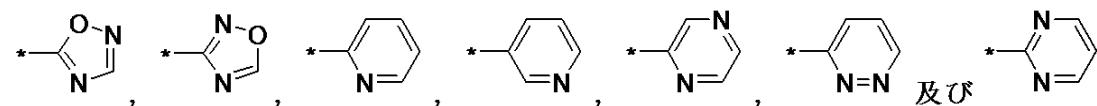
30

[0 0 2 3]

R 1 - G 4 •

別の実施形態によれば、基B¹は、

【化 4】



からなる基 R¹ - G 4 から選択され、

各環は、1個の L^A で置換されていてもよく、各基は、1個の R^2 で置換されていてもよい。

40

R¹ - G 5 ;

別の実施形態において、基 R¹は、

【化 5】



からなる墓 R¹ - G 5 から選択され、

各環は、1個のR²で置換されていてもよい。

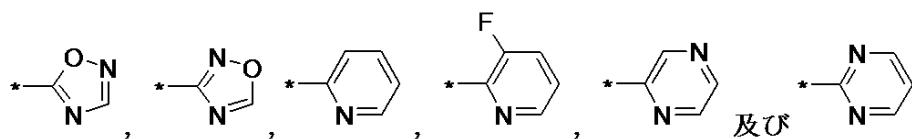
[0 0 2 4]

50

R¹ - G 5 a :

別の実施形態において、基R¹は、

【化6】



からなる基R¹ - G 5 aから選択され、

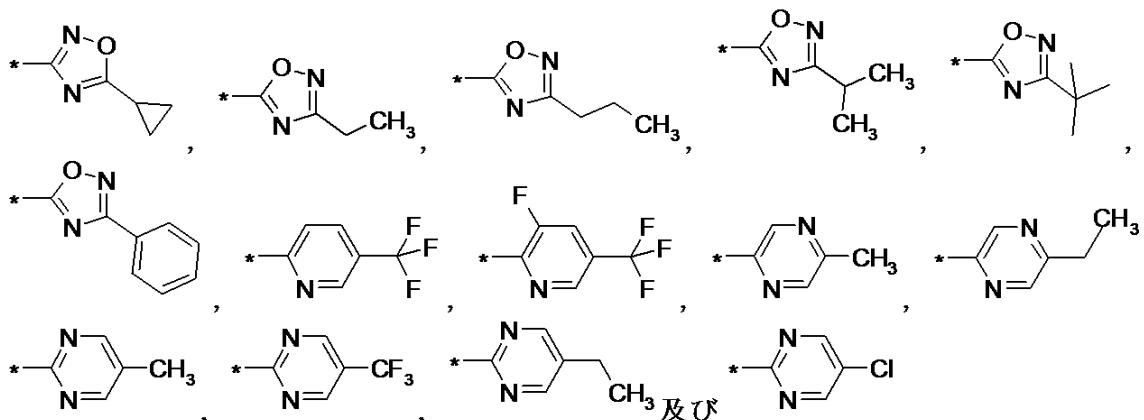
各環は、1個のR²で追加的に置換されていてもよい。

【0025】

R¹ - G 6 :

別の実施形態において、基R¹は、

【化7】



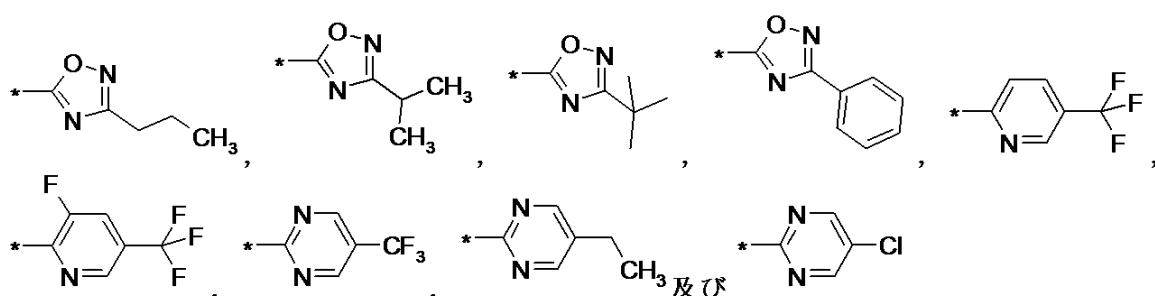
からなる基R¹ - G 6から選択される。

【0026】

R¹ - G 7 :

別の実施形態において、基R¹は、

【化8】



からなる基R¹ - G 7から選択される。

【0027】

R^N

R^N - G 1 :

一実施形態では、基R^Nは、本明細書で先および以下に定義される基R^N - G 1から選択される。

R^N - G 2 :

別の実施形態では、基R^Nは、H、メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニルおよびメチルスルホニルからなる基R^N - G 2から選択される。

R^N - G 3 :

別の実施形態では、基R^Nは、H、メチル、メチルカルボニルおよびメチルスルホニルからなる基R^N - G 3から選択される。

【0028】

10

20

30

40

50

H e t A r ;

H e t A r - G 1 :

一実施形態において、基H e t A rは、本明細書で先および以下に定義される基H e t A r - G 1から選択される。

[0 0 2 9]

H e t A r - G 1 a :

別の実施形態において、基H e t A rは、ピリジニレン、ピリダジニレン、ピリミジニレン、ピラジニレン、フラニレン、チオフェニレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、オキサゾリレン、イソキサゾリレン(isoxazole)、チアゾリレン、トリアゾリレン、オキサジアゾリレンおよびチアジアゾリレンからなる基H e t A r - G 1 aから選択される。

[0 0 3 0]

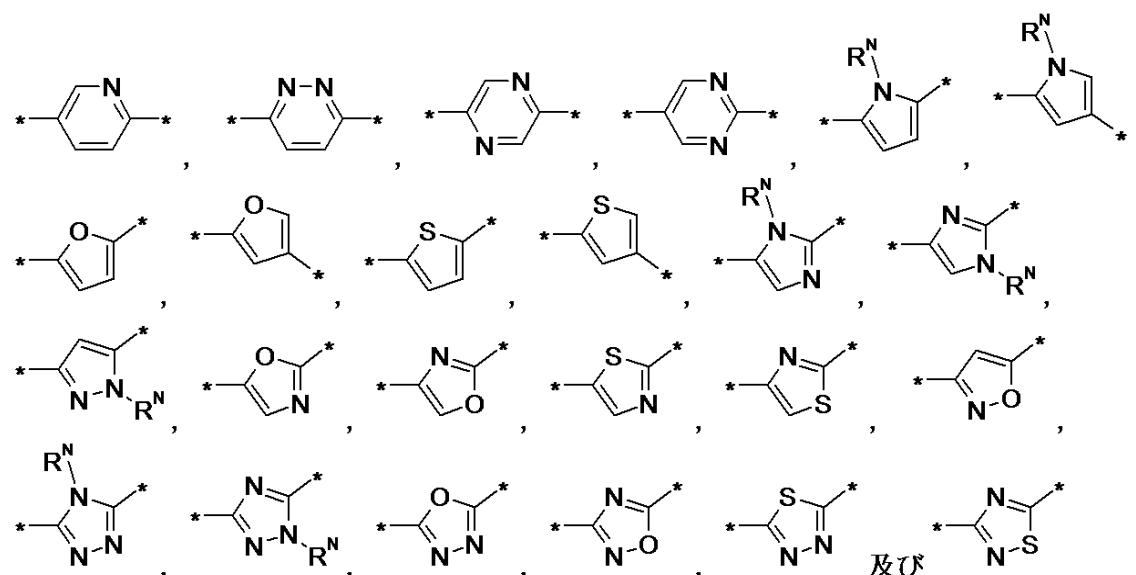
H e t A r - G 1 b :

別の実施形態では、基H e t A rは、ピリジニレン、ピリダジニレン、ピリミジニレン、ピラジニレン、イミダゾリレン、イソキサゾリレンおよびオキサジアゾリレンからなる基H e t A r-G 1 bから選択される。

H e t A r - G 2 :

別の実施形態では、基 He t Ar は、

【化 9】



からなる基 He + Ar - G 2 から選択され、

各環は、 L^Q から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されてもよい。

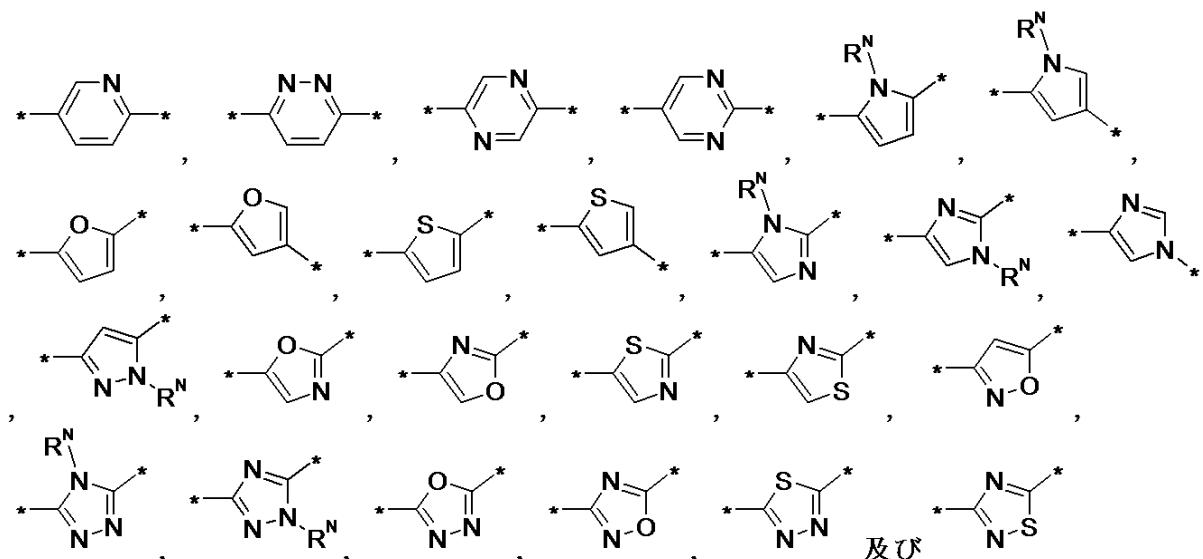
[0 0 3 1]

H e t A r - G 2 a :

別の実施形態において、基He+Arは

[0 0 3 2]

【化 1 0】

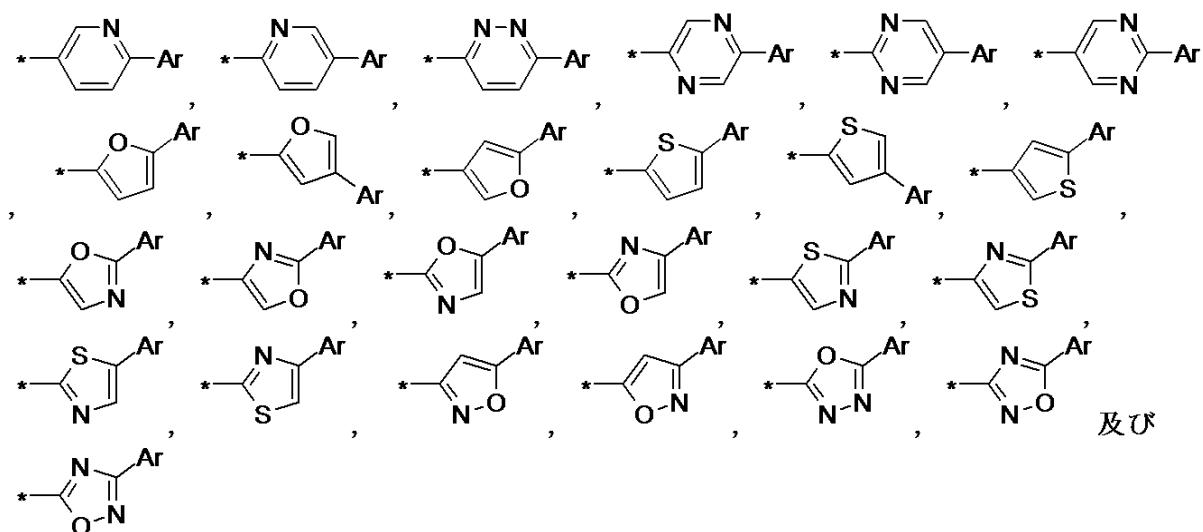


【0 0 3 3】

H e t A r - G 3 :

別の実施形態において、基 H e t A r は、

【化 1 1】



【0 0 3 4】

H e t A r - G 3 a :

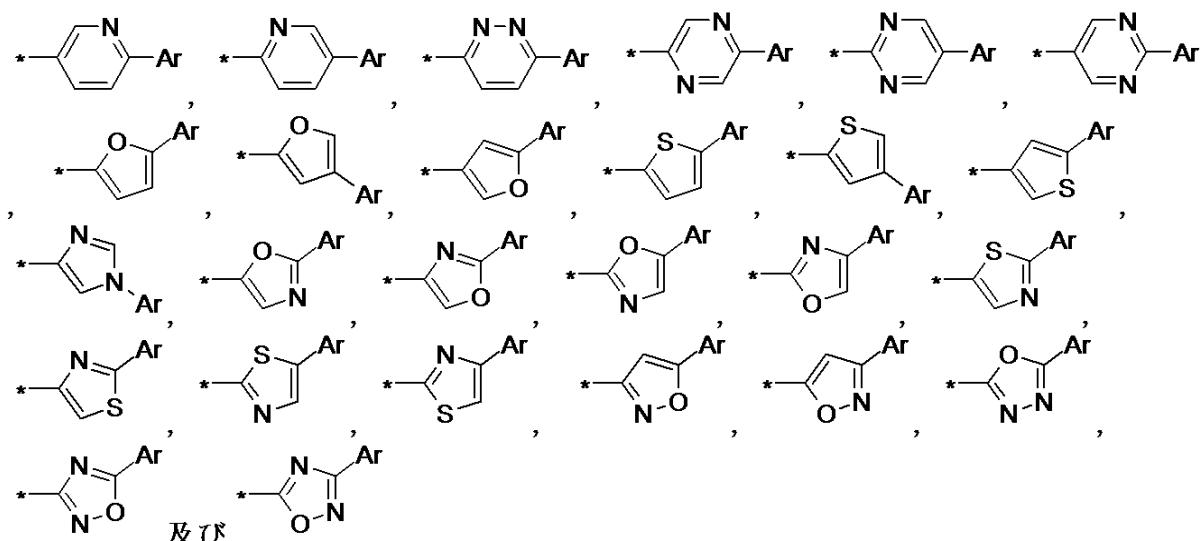
別の実施形態において、基 H e t A r は、

残基 Ar および - C (= O) N (^c P r) - (*) の結合点は、明示的に示され、各環は、L^Qから互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

Ar は本明細書で先および以下に定義されている。

40

【化 1 2】



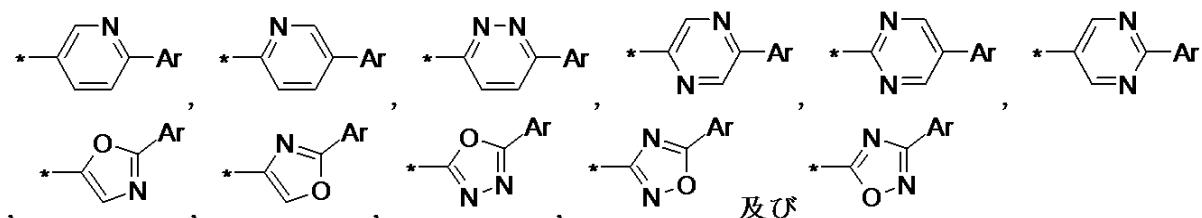
からなる基 H e t A r - G 3 a から選択され、
 残基 A r および - C (= O) N (^c P r) - (*) の結合点は明示的に示され、各環は、 L
^o から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、
 A r は、本明細書で先および以下に定義されている。

【 0 0 3 5 】

H e t A r - G 4 :

別の実施形態において、基 H e t A r は、

【化 1 3】



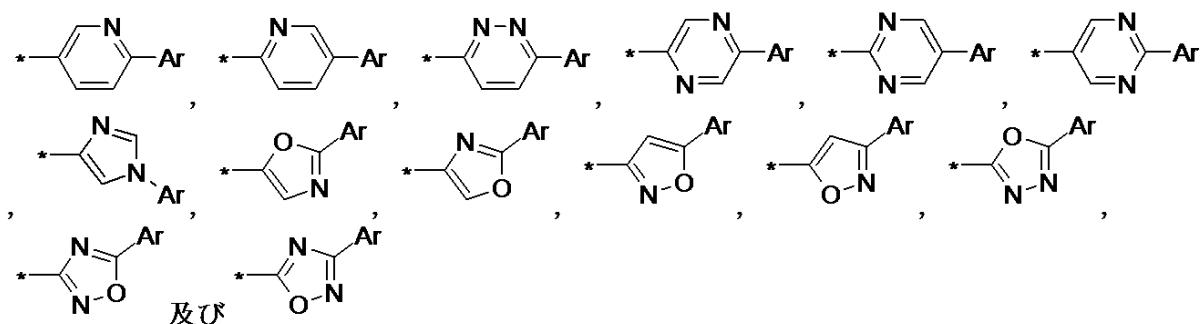
からなる基 H e t A r - G 4 から選択され、
 残基 A r および - C (= O) N (^c P r) - (*) の結合点は明示的に示され、各環は、 L
 から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、
 A r は、本明細書で先および以下に定義されている。

【 0 0 3 6 】

H e t A r - G 4 a :

別の実施形態において、基 H e t A r は、

【化 1 4】



からなる基 H e t A r - G 4 a から選択され、
残基 A r および - C (= O) N (^c P r) - (*) の結合点は明示的に示され、各環は、 L
Q から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

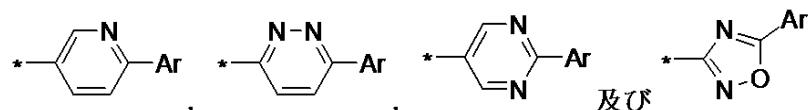
Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

【0037】

HetAr-G5 :

別の実施形態では、基 HetAr は、

【化15】



及び

からなる基 HetAr-G5 から選択され、残基 Ar および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CPr})-$ (*) の結合点は、明示的に示され、各 6 員の芳香族複素環は、 L^{Q} から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、
10

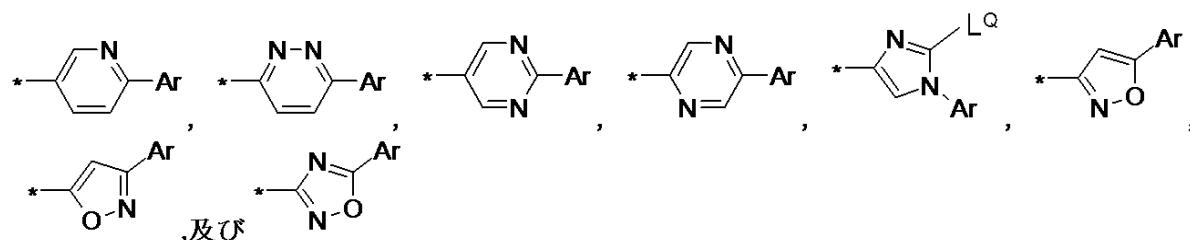
Ar は本明細書で先および以下に定義されている。

【0038】

HetAr-G5a :

別の実施形態では、基 HetAr は、

【化16】



20

からなる基 HetAr-G5a から選択され、残基 Ar および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CPr})-$ (*) の結合点は明示的に示され、

L^{Q} は H または CH_3 であり、

Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

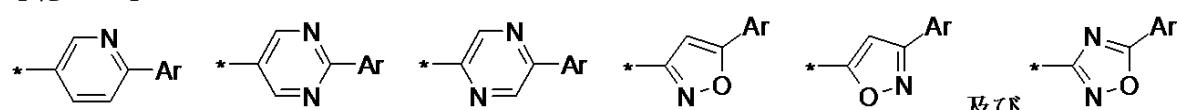
【0039】

HetAr-G5b :

別の実施形態において、基 HetAr は、

30

【化17】



からなる基 HetAr-G5b から選択され、

残基 Ar および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CPr})-$ (*) の結合点は明示的に示され、

Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

Ar :

Ar-G1 :

一実施形態では、基 Ar は、本明細書で先および以下に定義される基 Ar-G1 から選択される。
40

【0040】

Ar-G2 :

別の実施形態では、基 Ar は、フェニル環、1 個または 2 個の N 原子を含有する 6 員の芳香族複素環、ならびに N、 NR^{N} 、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員の芳香族複素環からなる基 Ar-G2 から選択され、第 2 の炭素環は、前記フェニル環または前記芳香族複素環に縮合していてもよく、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、N、 NR^{N} 、O および S から互いに独立に選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の $-\text{CH}_2-$ 基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$
50

または - S (= O)₂ - によって置き換えられていてもよく、
 前記フェニル環、芳香族複素環および第2の炭素環のそれぞれは、L^{A'}から選択される1個または複数の置換基で互いに独立に置換されていてもよく、
 前記フェニル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

【0041】

A r - G 2 a :

別の実施形態では、基Arは、フェニル環、1個または2個のN原子を含有する6員の芳香族複素環、ならびにN、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員の芳香族複素環からなる基Ar-G2aから選択され、前記フェニル環または芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、前記フェニル環および芳香族複素環は、L^{A'}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。 10

【0042】

A r - G 2 b :

別の実施形態では、基Arは、フェニル環、N、NR^N、OまたはSから互いに独立に選択される2個または3個のヘテロ原子を含有する5員の芳香族複素環、ならびに1個または2個のN原子を含有する6員の芳香族複素環からなる基Ar-G2bから選択され、第2の炭素環は、前記フェニル環または前記芳香族複素環に縮合しており、不飽和または芳香族であり、5員または6員であり、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第2の炭素環において、1個または2個の-CH₂-基は、-N(R^N)-、-C(=O)-、-S(=O)-または-S(=O)₂-によって置き換えられていてもよく、 20

前記フェニル環、芳香族複素環および第2の炭素環のそれぞれは、L^{A'}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

A r - G 2 c :

別の実施形態では、基Arは、フェニル環、テトラゾリル環、1個または2個のN-原子を含有する6員の芳香族複素環、ならびにN、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1個、2個または3個ヘテロ原子を含有する5員の芳香族複素環からなる基Ar-G2cから選択され、 30

前記フェニル環、テトラゾリル環、および芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、

、

前記フェニル環および芳香族複素環は、L^{A'}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0043】

A r - G 3 :

別の実施形態では、基Arは、環式基フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルからなる基Ar-G3から選択され、第2の炭素環は、前記環式基に縮合していてもよく、シクロペンテン、シクロヘキセン、ジヒドロピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、[1,3]ジオキソール、ジヒドロジオキシン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリダジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾール、トリアゾールおよびチアゾールからなる群から選択され、前記第2の炭素環において、1個または2個の-CH₂-基は、-C(=O)-によって置き換えられていてもよく、前記環式基および/または第2の炭素環において、1個または複数の-NH-基のH原子は、互いに独立に、置換基R^Nによって置き換えられており、 40

前述の環のそれぞれは、L^{A'}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記環式基または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

【0044】

A r - G 3 a :

別の実施形態では、基Arは、フェニル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択される芳香族複素環からなる基Ar-G3aから選択され、前記フェニルおよび芳香族複素環は、L^{Ar}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニルまたは芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、前記芳香族複素環において、1個のNH基のH-原子は、R^Nによって置き換えられていてもよい。

10

【0045】

A r - G 3 b :

別の実施形態では、基Arは、フェニル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チエニル、チアゾリルおよびトリアゾリル環から選択される芳香族複素環からなる基Ar-G3bから選択され、第2の炭素環は、前記フェニルまたは芳香族複素環に縮合しており、シクロペンテン、シクロヘキセン、ジヒドロピロール、ピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロオキサン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、[1,3]ジオキソール、ジヒドロジオキシン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピリダジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾール、トリアゾールおよびチアゾールからなる群から選択され、前記第2の炭素環において、1個または2個の-C₂H₅-基は、-C(=O)-によって置き換えられていてもよく、前記芳香族複素環および/または第2の炭素環において、1個または複数の-NH-基のH-原子は、R^Nによって互いに独立に置き換えられていてもよく、前述の環のそれぞれは、L^{Ar}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

20

前記フェニル環、芳香族複素環または第2の炭素環は、基Tで置換されていてもよい。

【0046】

A r - G 3 c :

別の実施形態では、基Arは、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択される芳香族複素環からなる基Ar-G3cから選択され、

30

前記フェニルおよび芳香族複素環は、L^{Ar}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル、テトラゾリルおよび芳香族複素環は、基Tで置換されていてもよく、芳香族複素環において、1個のNH基のH-原子は、R^Nによって置き換えられていてよい。

。

【0047】

A r - G 4 :

別の実施形態では、基Arは、環式基フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、[1,2,3]トリアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2,3-ジヒドロ-インドリル、キノキサリニル、キノリニル、3H-キナゾリン-4-オニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル、イソインドール-1,3-ジオニル、1,3-ジヒドロ-インドール-2-オニル、1H-インダゾリルおよびインダニルからなる基Ar-G4から選択され、前述の基において、1個または複数の-NH-基のH-原子は、R^Nによって互いに独立に置き換えられていてもよく、各環は、L^{Ar}から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく

40

50

前述の環式基は、基Tで置換されていてもよい。

〔 0 0 4 8 〕

A r - G 4 a :

別の実施形態では、基A_rは、環式基フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、[1,2,3]トリアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル、テトラゾリル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、2,3-ジヒドロ-インドリル、キノキサリニル、キノリニル、3H-キナゾリン-4-オニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル、イソインドール-1,3-ジオニル、1,3-ジヒドロ-インドール-2-オニル、1H-インダゾリル、およびインダニルからなる基A_r-G4aから選択され、

1個または複数の - NH - 基の前述の基において、H - 原子は、R^Nによって互いに独立に置き換えられていてもよく、

0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する各環は、 L^A から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前述の環式基は、基Tで置換されていてもよい。

【 0 0 4 9 】

A r - G 4 b :

別の実施形態では、基Arは、環式基フェニル、ピリジル、オキサゾリル、イミダゾリル、[1,2,4]トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる基Ar-G4bから選択され、

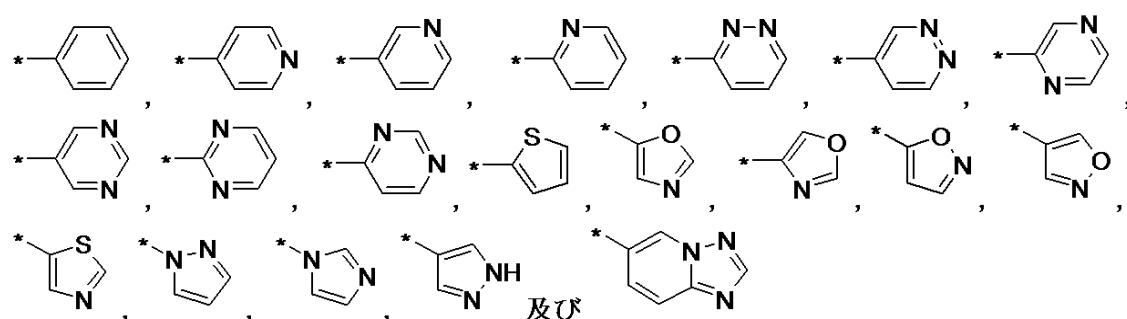
前述の環式基のそれぞれは、F、CN、CH₂CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₂CH₃、およびSO₂CH₃からなる群から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

(0 0 5 0)

Ar-G5:

別の実施形態では、基Arは、

【化 1 8】



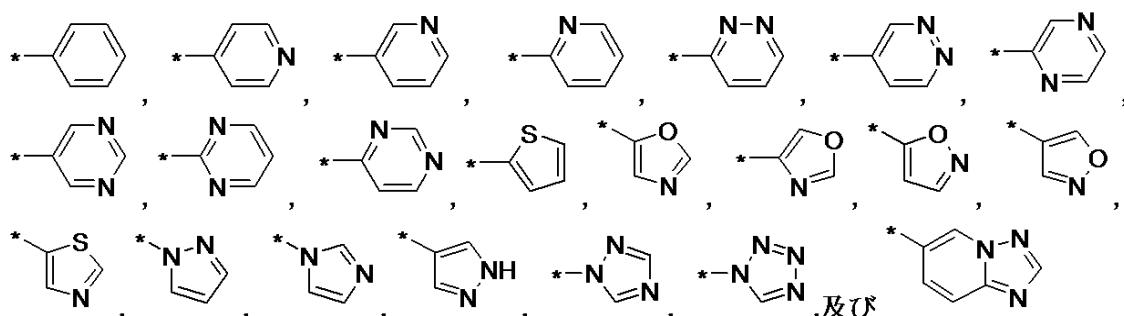
からなる基 A r - G 5 から選択され、先の基において、- N H - 基の H 原子は、R^Nによって置き換えられていてもよく、各基は、基 T では置換されておらず、または基 T で置換されており、各環は、L^{A r} から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、基 T および L^{A r} は、本明細書で先および以下に定義されている。

[0 0 5 1]

Ar - G 5 a :

別の実施形態では、基Arは、

【化19】



10

からなる基 A r - G 5 a から選択され、先の基において、-NH- 基の H 原子は、R^Nによって置き換えられてもよく、

各基は、基 T では置換されておらず、または基 T で置換されており、0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する各環は、L^{A'1} から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されてもよく、

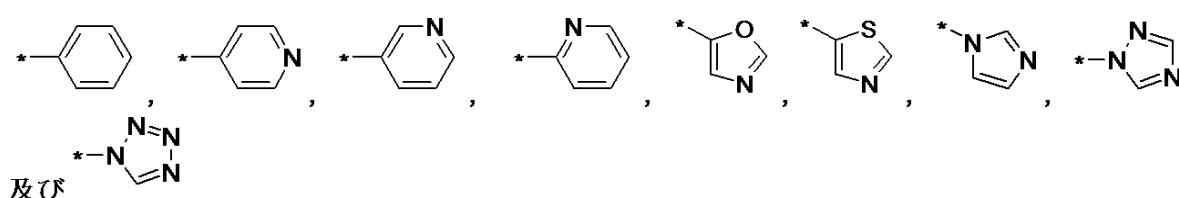
基 T および L^{A'1} は、本明細書で先および以下に定義されている。

【0052】

A r - G 5 b :

別の実施形態では、基 A r は、

【化20】



20

からなる基 A r - G 5 b から選択され、前述の基のそれぞれは、C N、C H₂C N、C H₃、C H₂C H₃、O C H₂C H₃、および S O₂C H₃ からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されてもよく、1 個の F 原子で追加的に置換されてもよい。

【0053】

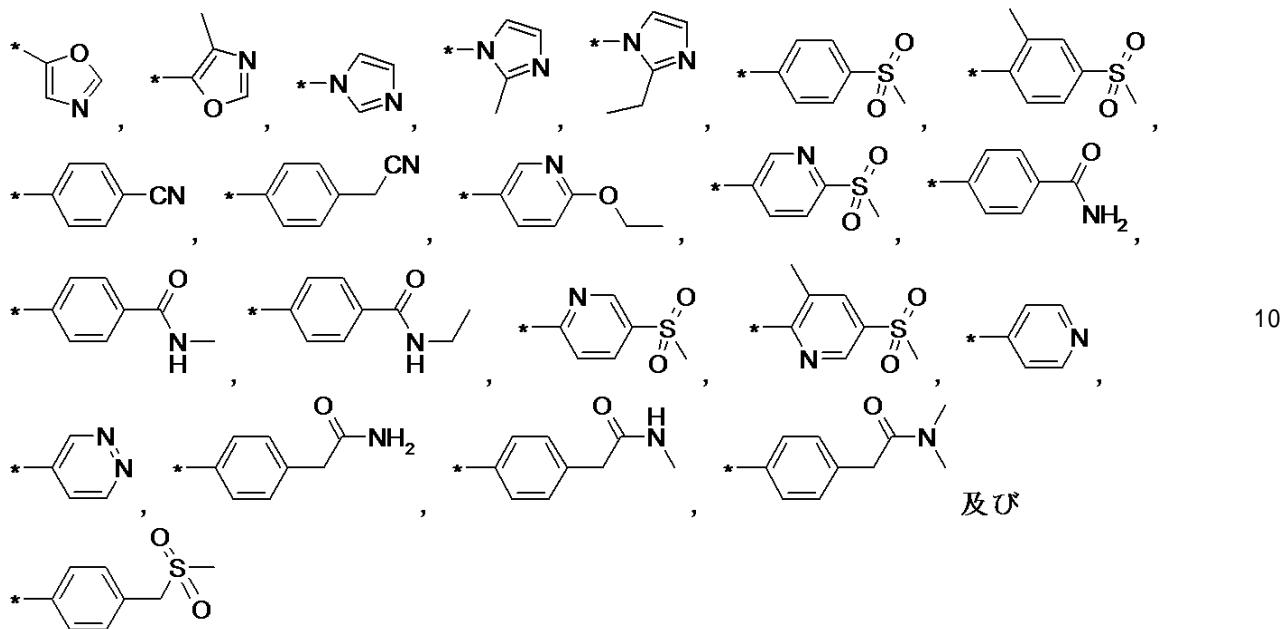
A r - G 6 :

別の実施形態では、基 A r は、

【0054】

30

【化 2 1】



からなる基 A r - G 6 から選択され、フェニルおよびピリジン環は、1個または2個の F 原子で追加的に置換されていてもよい。

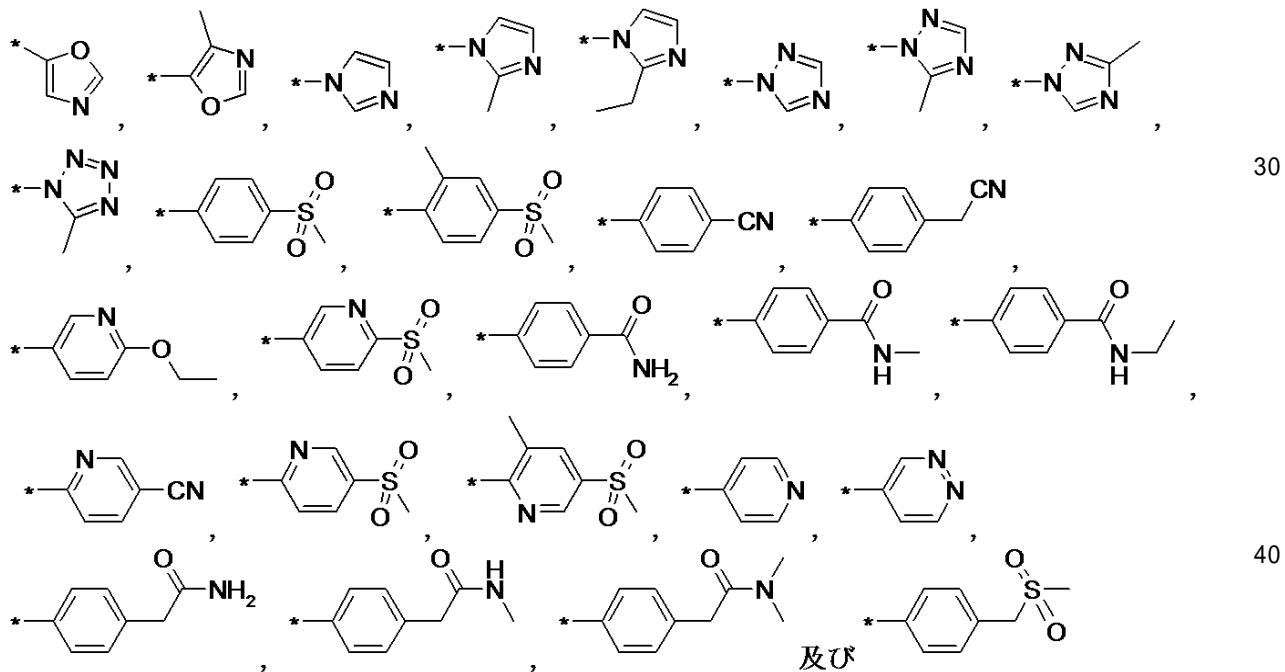
【 0 0 5 5 】

A r - G 6 a :

別の実施形態において、基Arは、

【 0 0 5 6 】

【化 2 2】



からなる基Ar-G6aから選択され、

フェニルおよびピリジン環は、1個または2個のF原子で追加的に置換されていてよい。

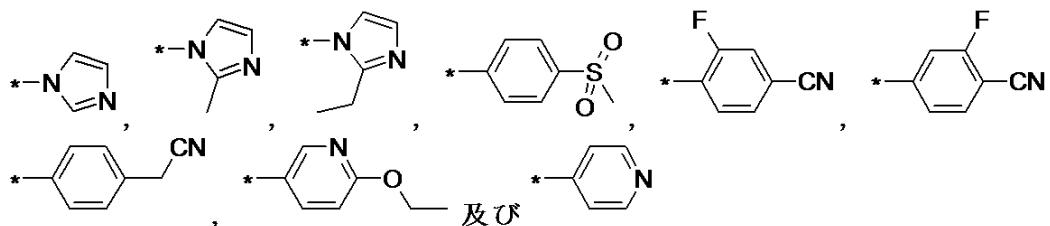
8

【 0 0 5 7 】

A r - G 7 :

別の実施形態において、基Arは、

【化23】



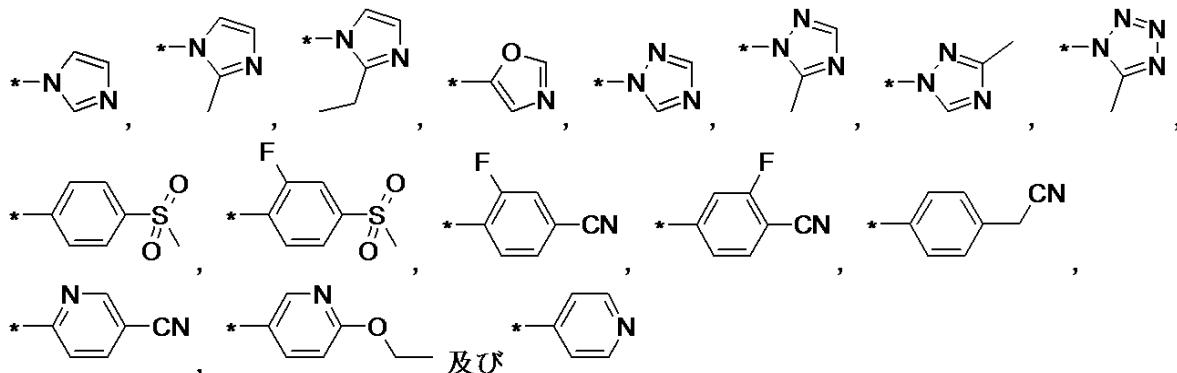
からなる基Ar-G7から選択される。

【0058】

Ar-G7a:

別の実施形態では、基Arは、

【化24】



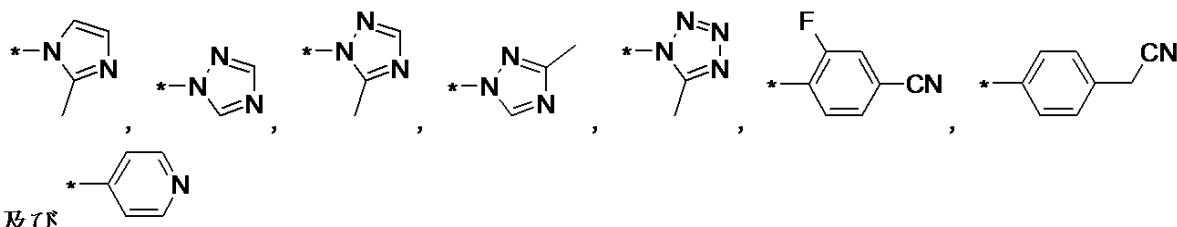
からなる基Ar-G7aから選択される。

【0059】

Ar-G7b:

別の実施形態では、基Arは、

【化25】



からなる基Ar-G7bから選択される。

【0060】

T

T-G1:

一実施形態によれば、基Tは、本明細書で先および以下に定義される基T-G1から選択される。

T-G2:

別の実施形態によれば、基Tは、F、Cl、Br、CN、OH、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-O-、C₁₋₄-アルキル-O-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}Nからなる基T-G2から選択され、

各アルキル基は、F、Cl、CN、OH、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル

10

20

30

40

50

、イミダゾリル、[1, 2, 4]トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択され、前述の基のそれぞれにおいて、-CH₂-基は、-C(=O)-および-S(=O)₂-から選択される基によって置き換えられていてもよく、前述の基のそれぞれは、C₁₋₃-アルキルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基L^{Ar}で互いに独立に置換されていてもよく、

さらに、基T-G2は、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-C₁₋₄-アルキル-およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-C₁₋₄-アルキル-からなる。 10

【0061】

T-G3：

別の実施形態によれば、基Tは、CN、C₁₋₃-アルキル-、NC-C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-O-、C₁₋₃-アルキル-S(=O)、C₁₋₃-アルキル-S(=O)₂、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、R^{NT1}R^{NT2}N-C₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-CH₂-およびR^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-CH₂-からなる基T-G3から選択される。

【0062】

T-G3a：

別の実施形態によれば、基Tは、CN、C₁₋₃-アルキル-、NC-C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-O-、C₁₋₃-アルキル-S(=O)₂からなる基T-G3aから選択される。 20

T-G4：

別の実施形態によれば、基Tは、CN、-CH₃、-CH₂CH₃、NC-CH₂-、O-CH₂CH₃およびH₃C-S(=O)₂-からなる基T-G4から選択される。

【0063】

R^{NT1}

R^{NT1}-G1：

一実施形態では、R^{NT1}は、本明細書で先および以下に定義される基R^{NT1}-G1から選択される。 30

R^{NT1}-G2：

別の実施形態では、R^{NT1}は、H、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる基R^{NT1}-G2から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、OH、C₁₋₃-アルキル-O-および(R^N)₂Nからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

R^{NT1}-G3：

別の実施形態では、R^{NT1}は、H、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-C(=O)-およびC₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-からなる基R^{NT1}-G3から選択される。 40

【0064】

R^{NT2}

R^{NT2}-G1：

一実施形態では、R^{NT2}は、本明細書で先および以下に定義される基R^{NT2}-G1から選択される。

R^{NT2}-G2：

別の実施形態では、R^{NT2}は、HおよびC₁₋₃-アルキルからなる基R^{NT2}-G2から選択される。

R^{NT1}R^{NT2}

R^{NT1}R^{NT2} - G 1 :

別の実施形態によれば、基 R^{NT1}および R^{NT2}は、連結し、本明細書で先および以下に定義される基 R^{NT1}R^{NT2} - G 1 から選択される基を形成する。

R^{NT1}R^{NT2} - G 2 :

別の実施形態によれば、基 R^{NT1}および R^{NT2}は、連結し、それらが結合しているN原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペラジン-2-オニル、N-C₁₋₃-アルキル-ピペラジニル、N-C₁₋₃-アルキル-ピペラジン-2-オニルおよびN-(C₁₋₃-アルキル-C(=O))-ピペラジニル(これらは、F、OH、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-O-および(R^N)₂Nからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい)からなる基 R^{NT1}R^{NT2} - G 2 から選択される基を形成する。 10

【0065】**L^{Ar} :****L^{Ar} - G 1 :**

一実施形態では、基 L^{Ar}は、本明細書で先および以下に定義される基 L^{Ar} - G 1 から選択される。

L^{Ar} - G 2 :

別の実施形態では、基 L^{Ar}は、F、C1、Br、I、CN、OH、C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-O-、H₂N-、C₁₋₃-アルキル-NH-および(C₁₋₃-アルキル)₂Nからなる基 L^{Ar} - G 2 から選択され、C₁₋₃-アルキル-およびC₁₋₃-アルキル-O-基は、1個または複数のF原子で置換されていてもよい。 20

L^{Ar} - G 3 :

別の実施形態では、基 L^{Ar}は、F、CN、OH、H₃C-、F₃C-、HF₂C-、H₃C-O-、HF₂C-O-およびF₃C-O-からなる基 L^{Ar} - G 3 から選択される。

L^{Ar} - G 4 :

実施形態 L^{Ar} - G 4 では、基 L^{Ar}は、Fである。

【0066】**R² :****R² - G 1 :**

一実施形態によれば、基 R²は、本明細書で先および以下に定義される基 R² - G 1 から選択される。 30

【0067】**R² - G 2 :**

別の実施形態によれば、基 R²は、F、C1、Br、I、CN、OH、C₁₋₆-アルキル-、C₂₋₆-アルケニル-、C₂₋₆-アルキニル-、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₆-アルキル-S-、C₁₋₆-アルキル-O-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、フェニルおよびヘテロアリールからなる基 R² - G 2 から選択され。 40

各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、C1、CN、OH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₃-アルキル-O-、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され、

ヘテロシクリルは、ピロリジン-2-オニル、ピペリジン-2-オニル、ピペラジン-2-オニル、モルホリニル、モルホリン-3-オニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、 50

そのそれぞれは、 C_{1-3} -アルキルから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

フェニルおよびヘテロアリールは、 L^A から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

さらに基 R^2 -G2は、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)- C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂- C_{1-4} -アルキル-、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C_{1-3}$ -アルキル-、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2-C_{1-4}$ -アルキル-、および $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-C_{1-4}$ -アルキル-からなる。

【0068】

R^2 -G3：

10

別の実施形態によれば、基 R^2 は、F、Cl、CN、 C_{1-6} -アルキル-、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C_{1-3}$ -アルキル-、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-C_{1-4}$ -アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、フェニルおよびヘテロアリールからなる基 R^2 -G3から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、H₃C-、HO-、H₃C-O-、フェニルおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびピラジニルからなる群から選択され、

20

ヘテロシクリルは、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、そのそれは、1個または2個のH₃C-基で置換されていてもよく、

フェニルおよびヘテロアリールは、1個の置換基 L^A で置換されていてもよい。

【0069】

R^2 -G4：

別の実施形態によれば、基 R^2 は、F、NC-、 C_{1-4} -アルキル-、F₃C-、 C_{1-3} -アルキル-O-およびフェニルからなる基 R^2 -G4から選択され、フェニル環は、F、Cl、CH₃またはOC₂H₅で一置換されていてもよい。

30

R^2 -G5：

別の実施形態によれば、基 R^2 は、F、Cl、 C_{1-4} -アルキル-、シクロプロピル、F₃C-およびフェニルからなる基 R^2 -G5から選択される。

【0070】

L^P ：

L^P -G1：

一実施形態では、基 L^P は、本明細書で先および以下に定義される基 L^P -G1から選択される。

L^P -G2：

別の実施形態では、基 L^P は、Fおよびメチルからなる基 L^P -G2から選択される。

40

L^P -G3：

実施形態 L^P -G3によれば、基 L^P はFである。

【0071】

L^Q ：

L^Q -G1：

一実施形態では、基 L^Q は、本明細書で先および以下に定義される基 L^Q -G1から選択される。

【0072】

L^Q -G2：

別の実施形態では、基 L^Q は、F、CN、OH、H₃C-、F₂HC、F₃C、H₃C-O

50

-、 $\text{F}_2\text{H}\text{C}-\text{O}$ -および $\text{F}_3\text{C}-\text{O}$ -からなる基 $\text{L}^{\text{Q}}-\text{G}2$ から選択される。

$\text{L}^{\text{Q}}-\text{G}3$:

別の実施形態では、基 L^{Q} は、 F および $\text{H}_3\text{C}-$ からなる基 $\text{L}^{\text{Q}}-\text{G}3$ から選択される。

$\text{L}^{\text{Q}}-\text{G}4$:

実施形態 $\text{L}^{\text{Q}}-\text{G}4$ によれば、基 L^{Q} は $\text{H}_3\text{C}-$ である。

【0073】

n:

添え字nは、0、1、2、3または4から選択される整数である。

別の実施形態によれば、添え字nは、0、1または2である。

一実施形態によれば、添え字nは、1または2であり、特に1である。 10

別の実施形態によれば、添え字nは、0または1である。

別の実施形態によれば、添え字nは、1である。

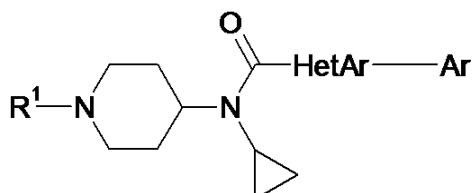
別の実施形態によれば、添え字nは、0である。

式Iの化合物の以下の好ましい実施形態は、一般式I.1~I.5を使用して記載され、この場合、任意の互変異性体および立体異性体、その溶媒和物、水和物および塩、特に薬学的に許容されるその塩が包含される。

【0074】

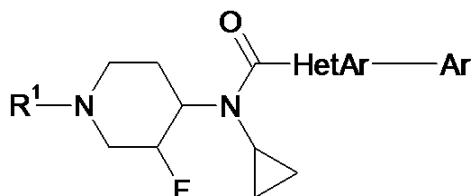
【化26】

I.1



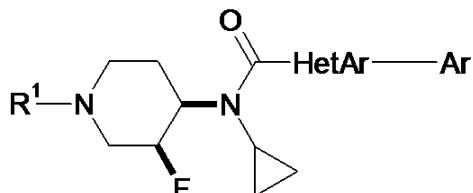
20

I.2



30

I.3

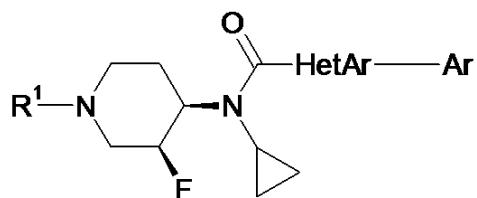


40

ラセミシス異性体

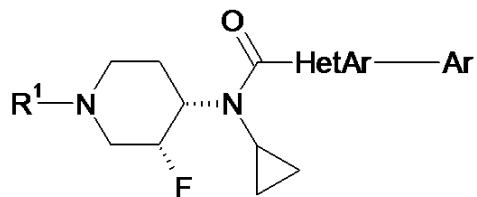
【0075】

I.4



10

I.5



20

基 R^1 、HetAr および Ar は、本明細書で先および以下に定義されている。

【0076】

本発明の好ましい下位の実施形態の例は、以下の表に記載されており、各実施形態の各置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義され、式 I のすべての他の置換基は、本明細書で先に記載した定義に従って定義される。

【0077】

【表1】

実施形態	R ¹	Ar	HetAr	L ^P	n
E-1	R ¹ -G1	Ar-G1	HetAr-G1	L ^P -G2	1または0
E-2	R ¹ -G2	Ar-G2c	HetAr-G1a	L ^P -G2	1または0
E-3	R ¹ -G2	Ar-G2c	HetAr-G1b	L ^P -G2	1または0
E-4	R ¹ -G2	Ar-G2c	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-5	R ¹ -G3	Ar-G2a	HetAr-G2	L ^P -G2	1または0
E-6	R ¹ -G3	Ar-G3a	HetAr-G2	L ^P -G2	1または0
E-7	R ¹ -G2	Ar-G2a	HetAr-G4	L ^P -G2	1または0
E-8	R ¹ -G2	Ar-G2a	HetAr-G5	L ^P -G2	1または0
E-9	R ¹ -G2	Ar-G3a	HetAr-G4	L ^P -G2	1または0
E-10	R ¹ -G2	Ar-G3a	HetAr-G5	L ^P -G2	1または0
E-11	R ¹ -G3	Ar-G3a	HetAr-G4	L ^P -G2	1または0
E-12	R ¹ -G3	Ar-G3a	HetAr-G5	L ^P -G2	1または0
E-13	R ¹ -G4	Ar-G3a	HetAr-G2	L ^P -G2	1または0
E-14	R ¹ -G4	Ar-G3a	HetAr-G4	L ^P -G2	1または0
E-15	R ¹ -G4	Ar-G3a	HetAr-G5	L ^P -G2	1または0
E-16	R ¹ -G4	Ar-G3c	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-17	R ¹ -G4	Ar-G3c	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-18	R ¹ -G4	Ar-G3c	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-19	R ¹ -G4	Ar-G4a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-20	R ¹ -G4	Ar-G4a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-21	R ¹ -G4	Ar-G4b	HetAr-G4a	L ^P -G3	1または0
E-22	R ¹ -G4	Ar-G4a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-23	R ¹ -G4	Ar-G5a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-24	R ¹ -G4	Ar-G5a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-25	R ¹ -G4	Ar-G4a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-26	R ¹ -G4	Ar-G4b	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-27	R ¹ -G4	Ar-G6a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-28	R ¹ -G4	Ar-G7a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-29	R ¹ -G5a	Ar-G3c	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-30	R ¹ -G5a	Ar-G3c	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-31	R ¹ -G5a	Ar-G3c	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-32	R ¹ -G5a	Ar-G4a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-33	R ¹ -G5a	Ar-G4a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-34	R ¹ -G5a	Ar-G4a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-35	R ¹ -G5a	Ar-G4b	HetAr-G5b	L ^P -G3	1または0
E-36	R ¹ -G5a	Ar-G4a	HetAr-G5b	L ^P -G3	1または0
E-37	R ¹ -G5a	Ar-G5a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-38	R ¹ -G5a	Ar-G5a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-39	R ¹ -G5a	Ar-G5a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-40	R ¹ -G5a	Ar-G6a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0

【0078】

E-41	R ¹ -G5a	Ar-G6a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-42	R ¹ -G5a	Ar-G6a	HetAr-G4b	L ^P -G3	1または0
E-43	R ¹ -G5a	Ar-G6a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-44	R ¹ -G5a	Ar-G7a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-45	R ¹ -G5a	Ar-G7a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-46	R ¹ -G5a	Ar-G7a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-47	R ¹ -G5a	Ar-G7b	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-48	R ¹ -G6	Ar-G3c	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-49	R ¹ -G6	Ar-G3c	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-50	R ¹ -G6	Ar-G3c	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-51	R ¹ -G6	Ar-G4a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-52	R ¹ -G6	Ar-G4a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-53	R ¹ -G6	Ar-G4a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-54	R ¹ -G6	Ar-G5a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-55	R ¹ -G6	Ar-G5a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-56	R ¹ -G6	Ar-G5a	HetAr-G4b	L ^P -G3	1または0
E-57	R ¹ -G6	Ar-G5a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-58	R ¹ -G6	Ar-G5a	HetAr-G5b	L ^P -G2	1または0
E-59	R ¹ -G6	Ar-G6a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-60	R ¹ -G6	Ar-G6a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-61	R ¹ -G6	Ar-G6a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-62	R ¹ -G6	Ar-G7a	HetAr-G2a	L ^P -G2	1または0
E-63	R ¹ -G6	Ar-G7a	HetAr-G4a	L ^P -G2	1または0
E-64	R ¹ -G6	Ar-G7a	HetAr-G5a	L ^P -G2	1または0
E-65	R ¹ -G6	Ar-G7b	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-66	R ¹ -G7	Ar-G3c	HetAr-G2a	L ^P -G3	1または0
E-67	R ¹ -G7	Ar-G3c	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-68	R ¹ -G7	Ar-G4a	HetAr-G4a	L ^P -G3	1または0
E-69	R ¹ -G7	Ar-G4b	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-70	R ¹ -G7	Ar-G4a	HetAr-G5b	L ^P -G3	1または0
E-71	R ¹ -G7	Ar-G5a	HetAr-G4a	L ^P -G3	1または0
E-72	R ¹ -G7	Ar-G5a	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-73	R ¹ -G7	Ar-G5a	HetAr-G5b	L ^P -G3	1または0
E-74	R ¹ -G7	Ar-G6a	HetAr-G4a	L ^P -G3	1または0
E-75	R ¹ -G7	Ar-G6a	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-76	R ¹ -G7	Ar-G7a	HetAr-G4a	L ^P -G3	1または0
E-77	R ¹ -G7	Ar-G7a	HetAr-G5a	L ^P -G3	1または0
E-78	R ¹ -G7	Ar-G7b	HetAr-G5b	L ^P -G3	0または1

10

20

30

【0079】

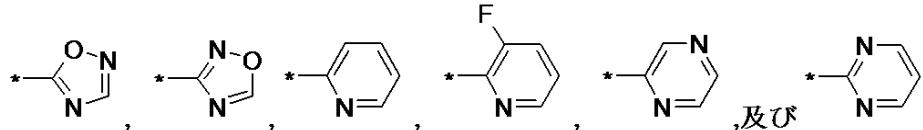
40

別の実施形態は、式Ⅰ

(式中、

R¹は、

【化27】



からなる群から選択され、

R¹は、C₁~C₁₄-アルキル-、シクロプロピル、F₃C-またはフェニルで置換され

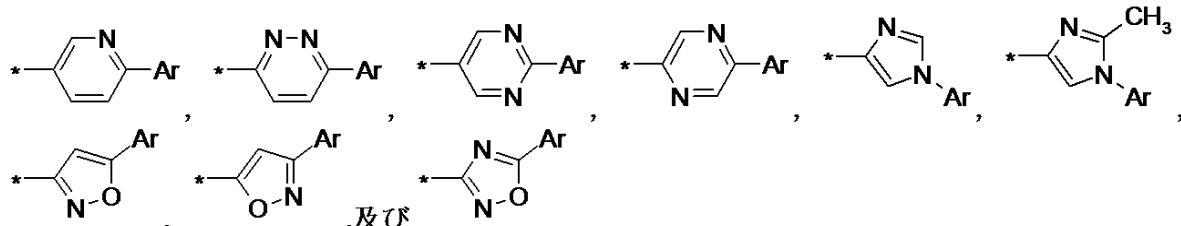
50

いてもよく、

[0 0 8 0]

H e t A r - A r は、

【化 2 8】



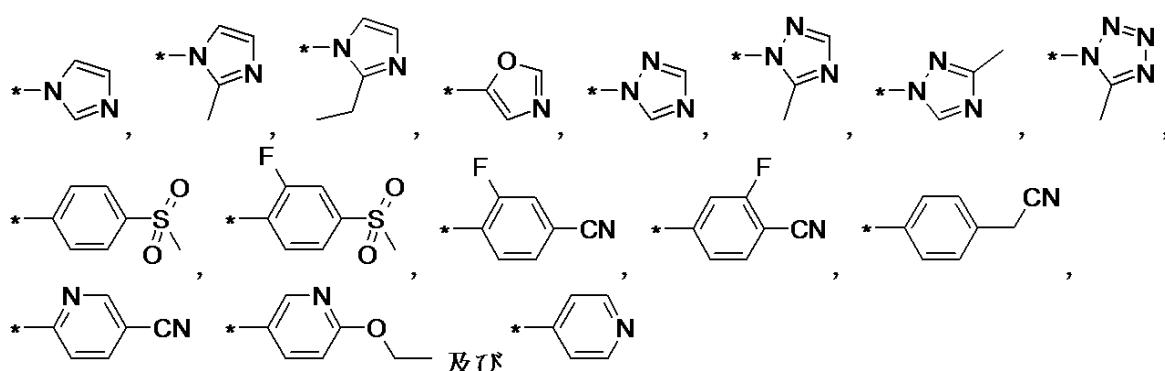
10

からなる群から選択され、

(0 0 8 1)

Arは、

【化 2 9】



20

からなる群から選択され、

L^P は、 F であり、 n は 0 または 1 である)

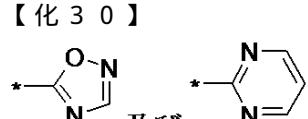
の化合物に関連する。

[0 0 8 2]

別の実施形態は、式 I

(式中、

\mathbb{R}^1 は、



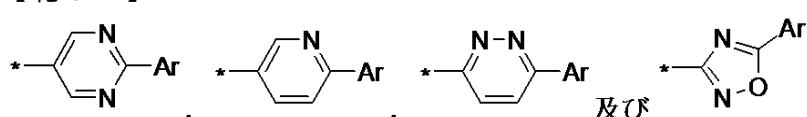
30

からなる群から選択され、R¹は、C₁₋₄-アルキルまたはフェニルで置換されていてもよ

500821

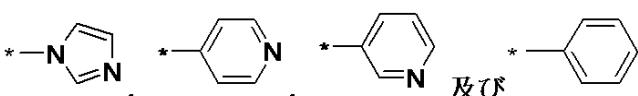
〔 0 0 8 5 〕

H E T A I
【化 3 1】



からなる群から選択され、 A_r は、

【化 3 2】



からなる群から選択され、Arは、-F、-CN、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-

50

O - 、 H₃C - S O₂ - および - C H₂ - C N からなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

n は 0 である)

の化合物に関連する。

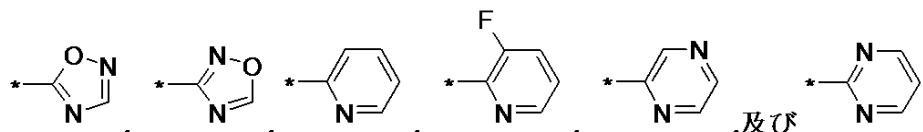
【 0 0 8 4 】

別の実施形態は、式 I . 1

(式中、

R¹ は、

【 化 3 3 】



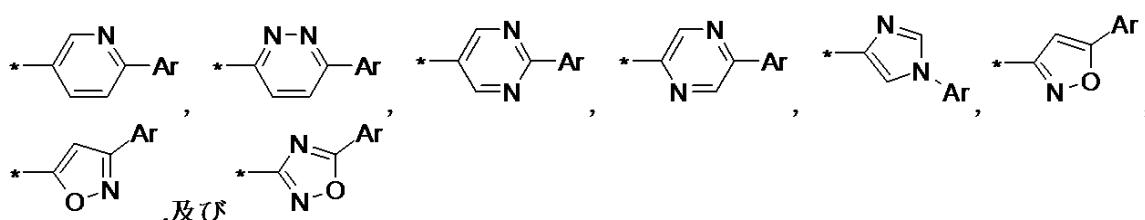
10

からなる群から選択され、

R¹ は、 C₁ 、 C_{1~4} - アルキル - 、シクロプロピル、 F₃C - またはフェニルで置換されていてもよく、

Het Ar - Ar は、

【 化 3 4 】



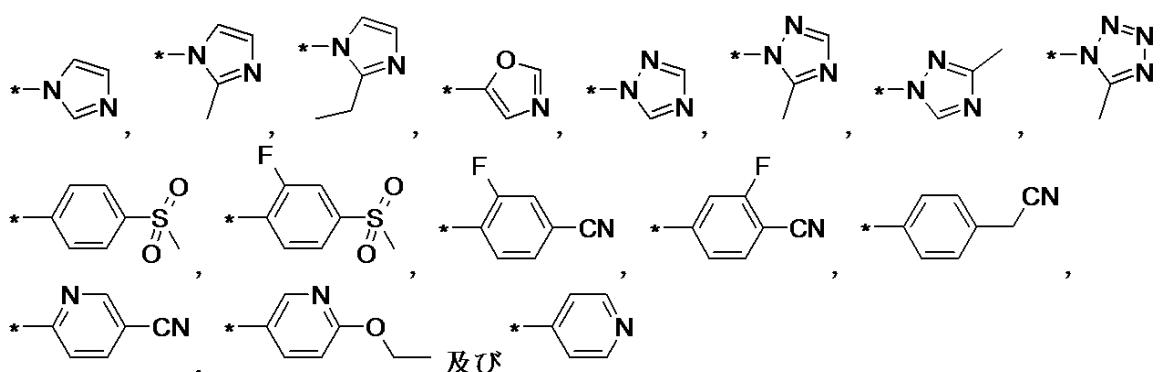
20

からなる群から選択され、

【 0 0 8 5 】

Ar は、

【 化 3 5 】



30

からなる群から選択される)

の化合物に関連する。

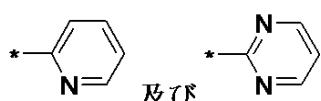
【 0 0 8 6 】

別の実施形態は、式 I . 2

(式中、

R¹ は、

【 化 3 6 】



からなる群から選択され、

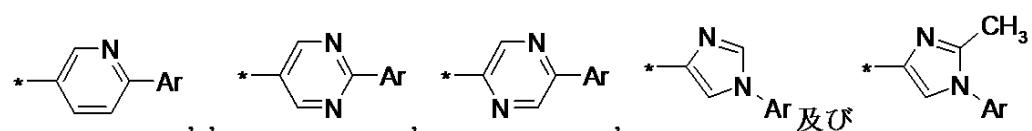
R¹ は、 C₁ 、 C_{1~3} - アルキルまたは F₃C - で置換されていてもよく、

40

50

H e t A r - A r は、

【化37】



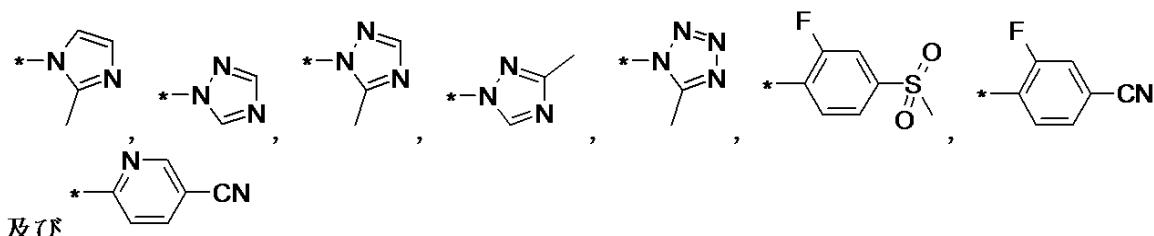
からなる群から選択され、

【0087】

A r は、

【化38】

10



からなる群から選択される)

の化合物に関連する。

【0088】

20

特に好ましい化合物（それらの互変異性体および立体異性体を含む）、その塩、または任意のその溶媒和物もしくは水和物は、以下の実験部分に記載される。

【0089】

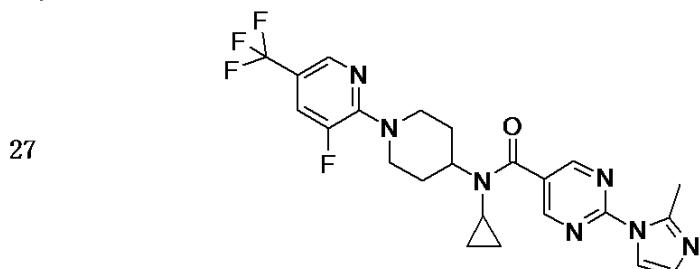
以下の化合物を、本発明の化合物（任意のその互変異性体および立体異性体を含む）、またはその塩、またはその溶媒和物もしくは水和物の好ましい例として列挙する。

【0090】

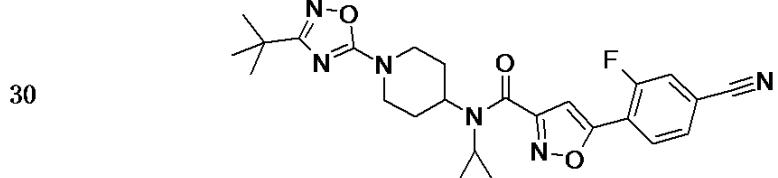
【化 3 9】

例番号

構造

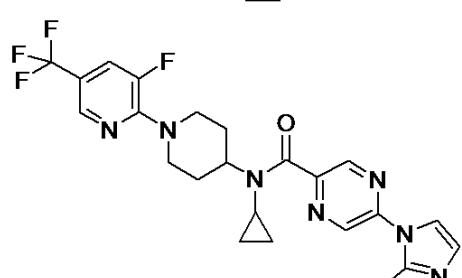


10



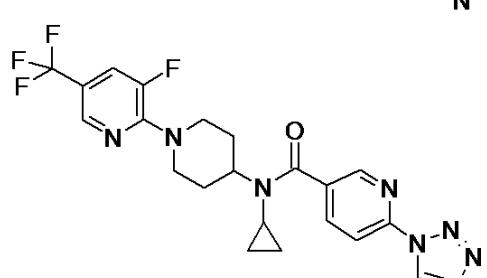
45

30



46

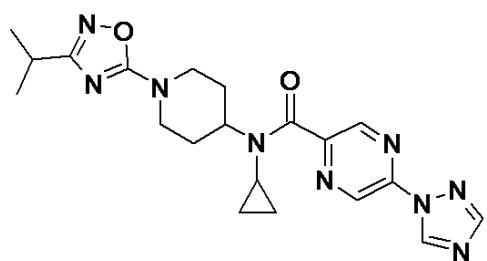
30



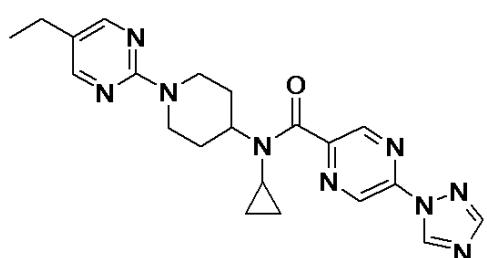
49

【 0 0 9 1 】

54

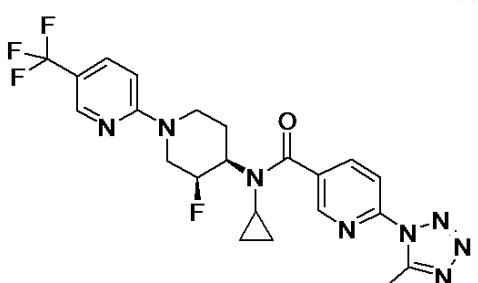


60



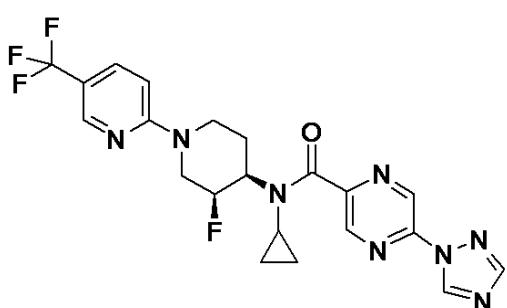
10

77



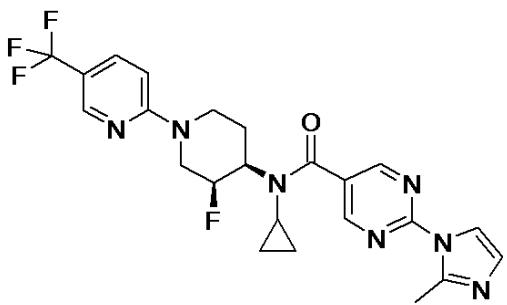
20

78



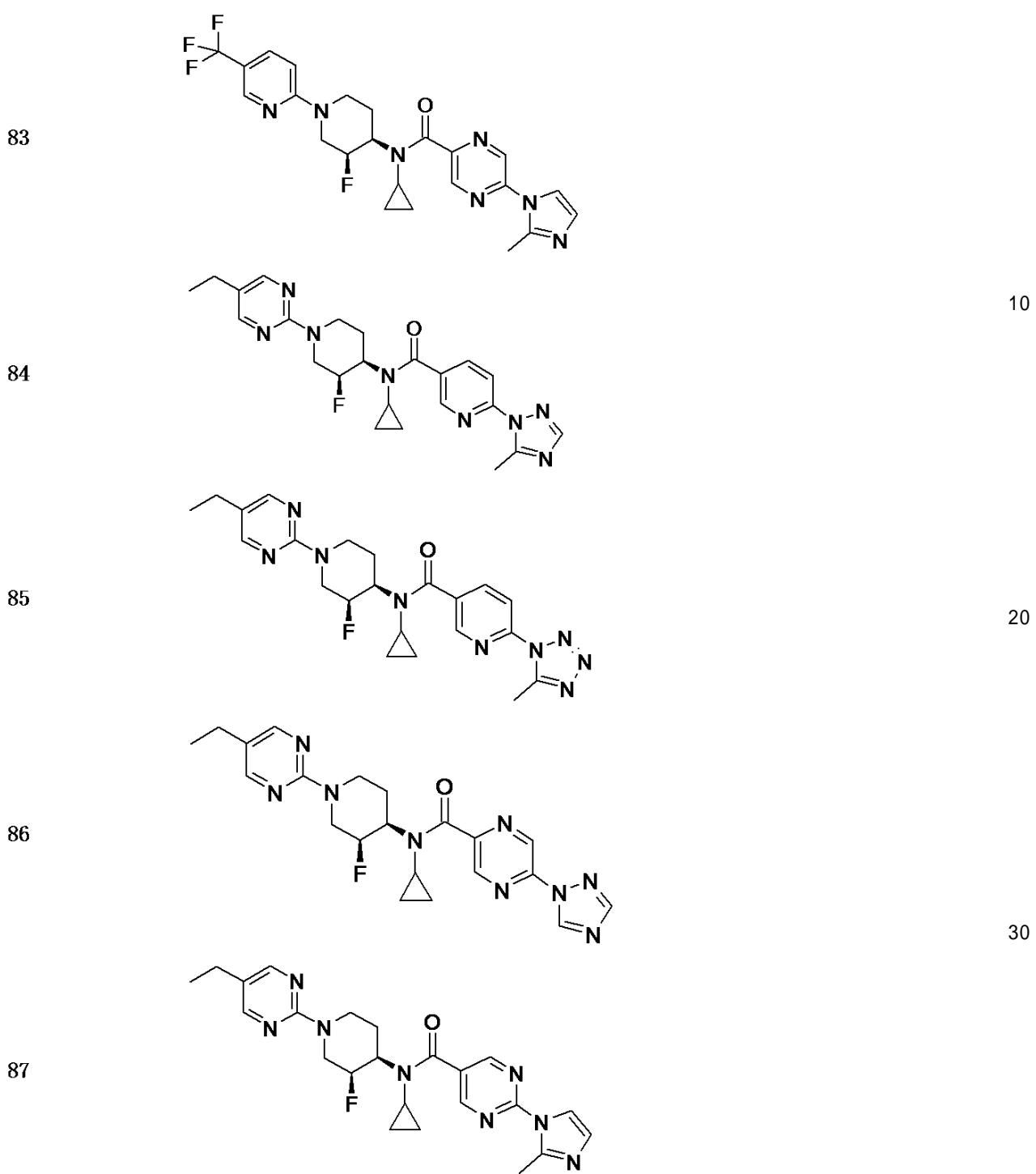
30

79

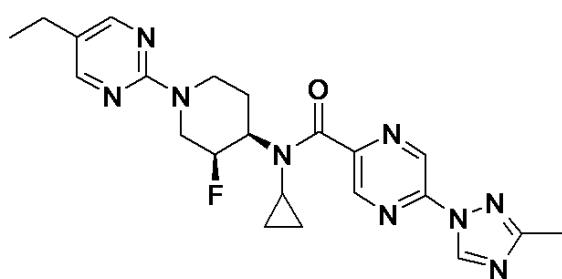


【 0 0 9 2 】

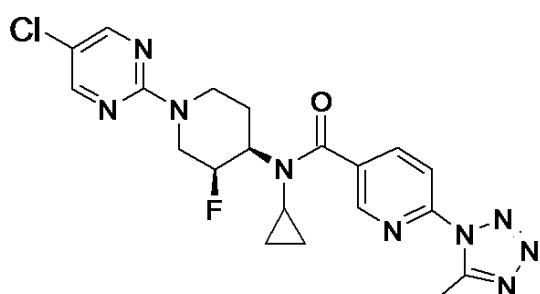
40



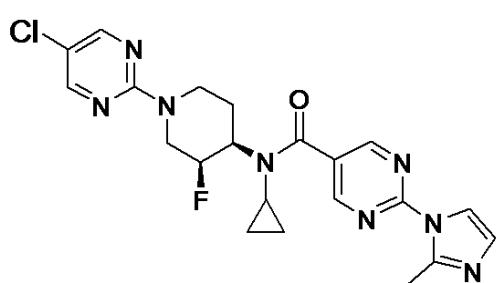
89



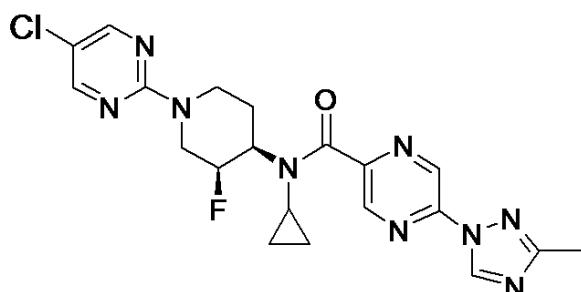
94



95



98



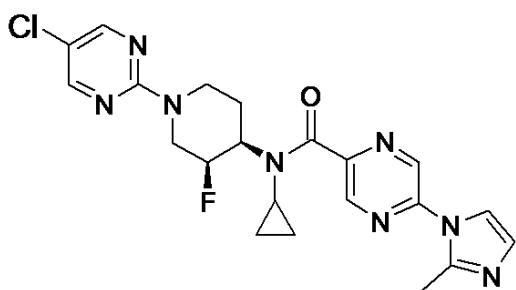
10

20

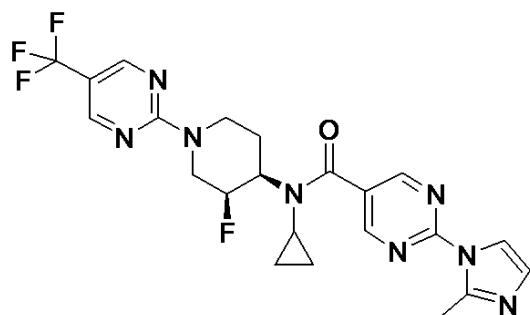
30

【 0 0 9 4 】

99



101



10

【0095】

本発明の化合物およびそれの中間体は、当業者に公知の、有機合成の文献に記載されている合成法を使用して得ることができる。好ましくは、化合物は、以下により完全に説明される調製方法と同様にして、特に実験部分に記載されるようにして得られる。場合によっては、反応スキームの実施に採用される順序は、変わり得る。当業者には公知であるが、ここに詳述されていないこれらの反応の変形体を使用することもできる。本発明の化合物を調製する一般的な方法は、以下のスキームを研究することにより当業者に明らかとなろう。出発化合物は、市販されており、または文献もしくは本明細書に記載の方法によって調製することができ、または同様もしくは類似の方式で調製することができる。反応を実施する前に、化合物の任意の対応する官能基を、従来の保護基を使用して保護することができる。これらの保護基は、当業者によく知られている方法を使用して、反応順序内の適切な段階で再度切断することができる。

20

【0096】

本発明の化合物Iは、スキーム1に概説した通り、主に構成要素1～5から構築することができる。R¹、L^P、nおよびA_rは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。構成要素1～5は、市販されているか、もしくはその合成が報告されている公知の化合物であり、または本明細書もしくは関連化合物に関する文献に記載されている手順と同様にして合成することができる。構成要素を連結させる順序は変えることができ、最も有効な方法は、構成要素の正確な修飾および連結する基の反応性に応じて決まり、それによって変わり得る。原則として、連結させるそれぞれの順序のほとんどを想定することができるが、これらの場合のほとんどにおいて、構成要素1を構成要素2と組み合わせた後、構成要素3を結合させ、最後に、構成要素5を既に有していてもよい化合物4を結合させるのが好ましい。個々の1個の残基を変えるため、または特定の標的化合物を合成するために、手順を変更する方が適していることがある。

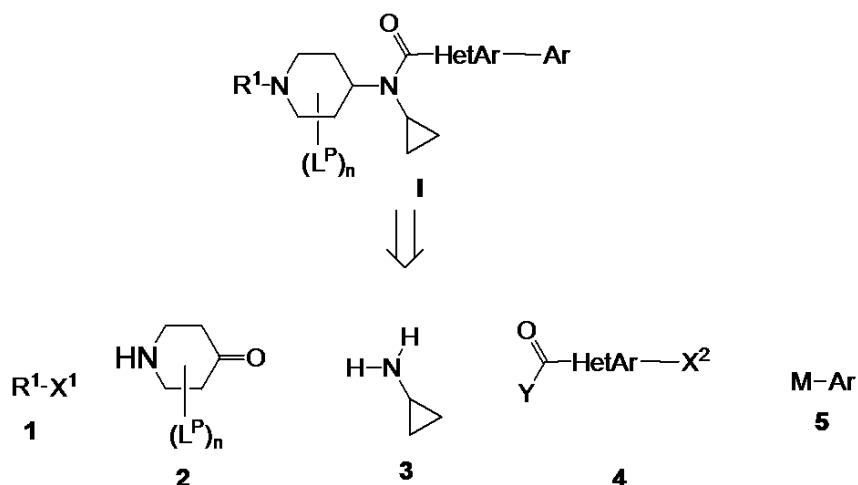
30

【0097】

40

【化40】

スキーム1

 $X^1, X^2, Y = \text{脱離基}$ $M = \text{金属または擬金属基}$

【0098】

本発明の化合物(I)またはそれらに至るまでの中间体のピペリジンのN原子に残基R¹を結合させる一般的な方法を、スキーム2に概説する。R¹、L^Pおよびnは、本明細書で先および以下に定義される通りの意味を有する。反応は、F、Cl、Br、SO₂C₁₋₄-アルキル、SO₂アリールおよびNO₂などの脱離基を担持する複素芳香族上の典型的な求核性置換として実施することができる。反応パートナーを、好ましくは、ある程度の弱塩基、例えばNa₂CO₃、K₂CO₃またはCs₂CO₃、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1,8-ジアザビシクロ(di azabicyclo)[5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下で、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、水、メタノール、エタノール、イソブロパノール、ジメチルスルホキシドまたはその混合物中、20~220度、従来の加熱またはマイクロ波による加熱によってカップリングさせる。あるいは、ピペリジン2'を、求電子試薬1'を添加する前に、強塩基、例えばブチルリチウム、NaHまたはKHで脱プロトン化することによって、対応する金属ピペリジドに変換することができる。

【0099】

特定の場合には、カップリングのための触媒として遷移金属を使用することは、有益であり、または必須の場合もある。そのとき、化合物1'の脱離基Xは、好ましくはCl、Br、I、OSO₂CH₃、OSO₂トリルおよびOSO₂CF₃である。反応は、好ましくは銅またはパラジウムをベースとする、遷移金属由来の触媒を用いて好ましくは実施される。触媒は、遷移金属の元素形態、例えば木炭担持パラジウムまたはパラジウムのナノ粒子、遷移金属の塩、例えばCuCl、CuBr、CuI、Cu(O₃SCF₃)₂、Cu(O₂CCCH₃)₂、PdCl₂、PdB₂、Pd(O₂CCCH₃)₂およびPd(O₂CCF₃)₂、または遷移金属の錯体、例えばPd₂(ジベンジリデンアセトン)₃であってよく、これらはすべて、追加のリガンド、例えばホスфин、例えばトリフェニルホスфин、トリトリルホスphin、トリシクロヘキシルホスfin、トリ-tert-ブチルホスfin、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、置換されていてもよいビフェニル-ジ-tert-ブチルホスfinまたはビフェニル-ジシクロヘキシルホスfin、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィニル)-1,1'-ビナフチル、1,3-二置換イミダゾールまたはイミダゾリジンカルベン、ホスファイト、1,3-ジケトン、ニトリルまたはアルケンと組み合わせてもよい。カップリング反応は、好ましくは、NaOtBu、KOtBu、LiN(SiMe₃)₂、K₂CO₃、Cs₂CO₃またはK₃PO₄などの塩

10

20

30

40

50

基の存在下で、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、tBuOHまたはその混合物中、0~180度実施される。

【0100】

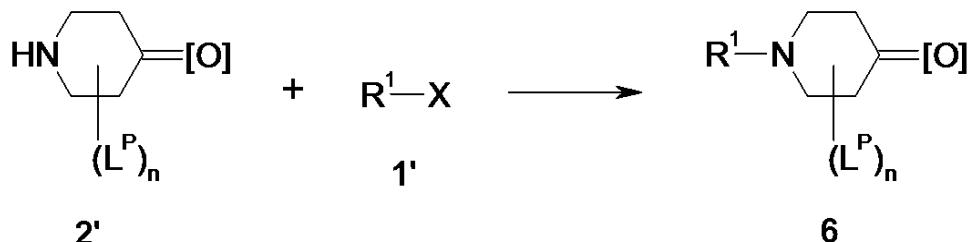
あるいは、化合物6または化合物Iに至るまでの任意の他の中間体または化合物I自体における、[1,2,4]オキサジアゾールおよび[1,2,4]トリアゾールなどの特定の残基R¹は、例えば実験部分に記載の通り、それぞれ化合物2'または別の対応する中間体、およびN-ヒドロキシアミジンまたはN-アミノアミジンの対応するシアノアミドから構築することができる。

10

【0101】

【化41】

スキーム2



20

[O]=Oまたは=Oのための保護基、例えばOCH₂CH₂O

X=脱離基、例えば、F、Cl、Br、I、OSO₂CF₃、OSO₂C₁₋₄-アルキル、OSO₂-アリール、SO₂C₁₋₄-アルキル、NO₂

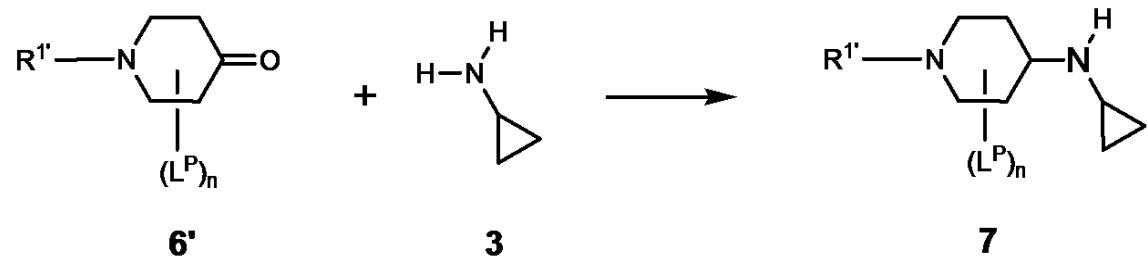
ピペリジンとシクロプロピルアミン断片との連結は、好ましくは還元的アミノ化によって、6'などのピペリジノンおよびシクロプロピルアミン(3)(スキーム3)から確立される。R¹、L^Pおよびnは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。適切な還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの錯体金属水素化物であってよく、これらは任意選択により、遷移金属触媒、例えば炭素上パラジウムまたはラネー-Nⁱの存在下で用いられる酸、例えば酢酸、または水素と組み合わせて使用される。

30

【0102】

【化42】

スキーム3



40

R^{1'}=R¹または保護基、例えばtBuOC(=O)、PhCH₂OC(=O)、F₃CC(=O)

【0103】

化合物IまたはIに至るまでの任意の中間体における、カルボン酸の炭素原子とシクロプロピル基を担持するNのアミド連結は、公知の多数の方法および戦略を用いる有機合成

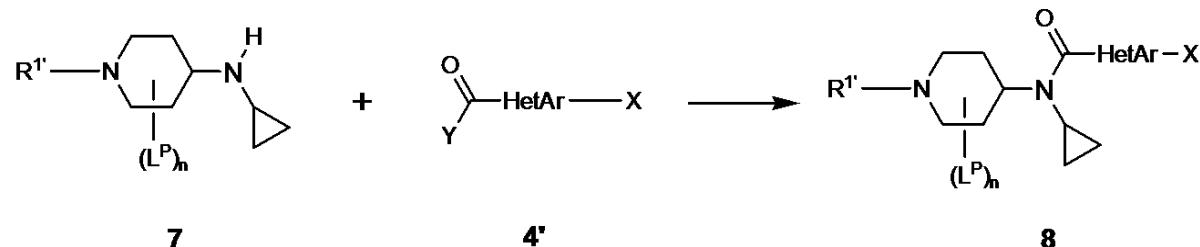
50

では通常の変換である(スキーム4)。R¹、L^P、n、H e t A r およびA rは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。カルボン酸は、アミンと結合するのに十分に反応性の誘導体に、別個の反応ステップで、または原位置で変換することができる。先の手順に適したカルボン酸の誘導体は、例えば、カルボン酸塩化物、フッ化物、シアニド、無水物、無水混合物、イミダゾリド、オキシベンゾトリアゾリド、ペンタフルオロフェニルエステルまたは4-ニトロフェニルエステルであり得る。カルボン酸の原位置での活性化は、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートまたは2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスulfateを用いて達成することができる。カップリングは、好ましくは塩基の存在下で、例えばエチル-ジイソプロピル-アミン、トリエチルアミン、イミダゾール、ピリジン、炭酸カリウムもしくは酸化カルシウム、および/または別の添加剤、例えば4-ジメチルアミノピリジンもしくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、好ましくはテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、エーテル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサンおよびその混合物から選択される溶媒中、好ましくは-10~140度で実施される。

【0104】

【化43】

スキーム4



R¹ = R¹ または保護基、例えばtBuOC(=O)、PhCH₂OC(=O)、F₃CC(=O)

X = Ar または脱離基、例えばCl、Br、I、OSO₂CF₃、OSO₂Me

Y = 脱離基、例えばF、Cl、イミダゾリド、tBuC(=O)O、iPrC(=O)O、ベンゾトリアゾール-1-イル-O、ペンタフルオロフェノキシ、4-ニトロフェノキシ

【0105】

IまたはIに至るまでの中間体の芳香族複素環H e t A r、例えば化合物9へのA rの結合は、スキーム5に図示した通りにして達成することができる。H e t A r およびA rは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。化合物9は、好ましくは、C₁、Br、I、F₃C S O₃、H₃C S O₃およびPh S O₃などの脱離基を有する求電子成分として用いられ、A rは、金属または擬金属基を有する求核性パートナー、例えばB(OH)₂、BF₃K、B(OCMe₂CM₂O)、ZnCl、ZnBr およびZnIである。2つの成分のカップリングは、好ましくは、Fe、Cu、NiまたはPdから導出される遷移金属種によって媒介される。活性触媒は、リガンド、例えばホスフィン、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシルホスフィンまたはビフェニル-ジ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィンまたはトリフリルホスフィン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾール(imidazole)またはイミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリルまたはニトリルとの遷移金属、遷移金属の元素形態、例えば炭素上PdまたはFeもしくはPdのナノ粒子、塩、例えばフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフレートもしくはトリフルオロ酢酸塩、または列挙した異なる化学種の組合せとの錯体であり得る。ハロゲン塩、例えばLiCl、KF およびnBu₄NFなどの、求電子試薬および求

核試薬添加物の性質に応じて、水酸化物供給源、例えばKOH、K₂CO₃、銀塩、例えばAg₂OおよびAg(O₃SCF₃)₂、ならびに/またはCu塩、例えば銅チオフェン-2-カルボキシレートが有利であり、または必須の場合もある。カップリングは、好ましくは、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノン、アルコール、水またはその混合物中、-10~180で実施される。2つの構成要素の反応性は、反転することができ、すなわち化合物9を、金属または擬金属残基を持持する求核試薬にし、Arを、脱離基を持持する求電子試薬にすると、類似の反応条件下で同じ生成物が得られる。

【0106】

10

【化44】

スキーム5

**9****6****10**

W=例えば、CN、C(=O)OC₁₋₄-アルキル、C(=O)OH、C(=O)OCH₂アリール、C(=O)Oアリル
 X=脱離基、例えばCl、Br、I、OSO₂CF₃、OSO₂Me
 M=金属基、例えば、B(OH)₂、BF₃K、B(OCMe₂CMe₂O)、ZnCl/Br/I、MgCl/Br/I

20

【0107】

提示した合成経路は、保護基の使用によって変わり得る。例えば、ヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノまたはイミノなどの存在する反応基は、従来の保護基によって反応中に保護することができ、この保護基は、反応後に再度切断される。それぞれの官能基に適した保護基およびそれらの除去は、当業者に周知であり、有機合成の文献に記載されている。

一般式Iの化合物は、前述の通り、それらの鏡像異性体および/またはジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えばシス/トランス混合物は、それらのシスおよびトランス異性体に分割することができ、ラセミ化合物は、それらの鏡像異性体に分離することができる。

30

シス/トランス混合物は、例えばクロマトグラフィーによって、そのシスおよびトランス異性体に分割することができる。ラセミ体として生じる一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法によってそれらの光学対掌体に分離することができ、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化を使用して、それらの異なる物理化学特性を利用することによって、それらのジアステレオマーに分割することができる。その後、得られた化合物がラセミ体である場合、それらは前述の通り鏡像異性体に分割することができる。

【0108】

40

ラセミ体は、好ましくは、カラムクロマトグラフィーでキラル相によって、または光学的に活性な溶媒から結晶化させることによって、またはラセミ化合物との塩もしくはエステルもしくはアミドなどの誘導体を形成する光学的に活性な物質と反応させることによって分割される。塩は、塩基性化合物については鏡像異性的に純粋な酸を用いて、酸性化合物については鏡像異性的に純粋な塩基を用いて形成することができる。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体またはアルコールを用いて形成される。こうして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学特性、例えば可溶性の差異を利用することによって達成できる。遊離対掌体は、適切な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から放出させることができる。かかる目的で一般的に使用される光学的に活性な酸は、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル(ditoloyl)酒石酸、リンゴ酸、

50

マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸またはキナ酸のDおよびL形態である。補助残基として適用できる光学的に活性なアルコールは、例えば(+)または(-)-メントールであってよく、アミドの光学的に活性なアシル基は、例えば(+)-または(-)-メンチルオキシカルボニルであってよい。

前述の通り、式Iの化合物は、塩に変換することができ、特に製薬上の使用のために、薬学的に許容される塩に変換することができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

【0109】

用語および定義

10

本明細書で具体的に定義されていない用語は、本開示および状況に照らして当業者によって与えられるであろう意味を有するべきである。しかし本明細書で使用される場合、以下の用語は、反対のことが特定されない限り示される意味を有し、以下の慣例に従う。

用語「本発明による化合物（複数可）」、「式Iの化合物（複数可）」、「本発明の化合物（複数可）」等は、本発明の式Iの化合物（それらの互変異性体、立体異性体を含む）およびその混合物、ならびにその塩、特に薬学的に許容されるその塩、ならびにかかる化合物の溶媒和物および水和物（かかる互変異性体、立体異性体およびその塩の溶媒和物および水和物を含む）を示す。

【0110】

用語「治療」および「治療する」は、防止的、すなわち予防的、または治療的、すなわち治癒的および／もしくは緩和的な治療の両方を包含する。したがって、用語「治療」および「治療する」は、前記状態を、特に明白な形態で既に発症している患者の治療的な治療を含む。治療的な治療は、特定の徴候の症状を軽減するための対症療法、あるいは徴候の状態を逆行もしくは部分的に逆行させ、または疾患の進行を停止もしくは緩徐するための原因治療であってもよい。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば、長期にわたる治療的な治療として、ならびに長期療法のために使用することができる。さらに、用語「治療」および「治療する」は、予防治療を含み、すなわち本明細書で先に列挙した状態を発症する危険性がある患者を治療し、したがって前記危険性を低減することを含む。

20

【0111】

本発明が治療を必要としている患者に言及する場合、本発明は、主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

30

用語「治療有効量」は、(i)特定の疾患もしくは状態を治療もしくは予防し、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状を減弱、寛解もしくは排除し、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を予防もしくは遅延する、本発明の化合物の量を意味する。

用語「モジュレートされる」または「モジュレートする」または「モジュレート（複数可）」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、本発明の1種または複数の化合物を用いてGタンパク質共役受容体GPR119を活性化することを指す。

用語「媒介される」または「媒介」または「媒介する」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、(i)特定の疾患もしくは状態の予防を含む治療、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の減弱、寛解もしくは排除、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症の予防もしくは遅延を指す。

40

【0112】

用語「置換されている」は、本明細書で使用される場合、指定の原子、ラジカルまたは部分上の任意の1個または複数の水素が、原子の正常な原子価を超えないという条件で、指示された群から選択されるもので置き換えられていること、およびその置換によって、許容される安定性を有する化合物が得られることを意味する。

以下に定義の基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、基に先行してしばし

50

ば特定され、例えばC₁₋₆-アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基またはアルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブグループを含む基では、最後の名称のサブグループがラジカルの結合点であり、例えば、置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル-」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、後者のアルキル基は、コアに、または置換基が結合している基に結合している。

【0113】

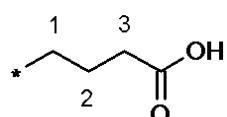
本発明の化合物が、化学名の形態で、式として図示されている場合、もし任意の矛盾が生じたら、式が優先するものとする。

アスタリスクは、結合を示す下位式において使用することができ、この結合は、定義の通りコア分子につながっている。

置換基の原子の命数法では、コアに最も近い、または置換基が結合している基に最も近い原子から出発する。

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は、以下の置換基を表し、

【化45】

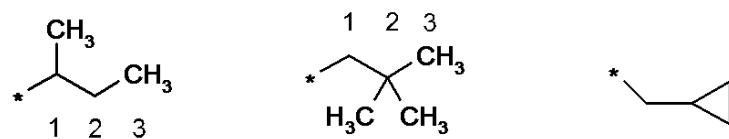


ここで、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。

【0114】

用語「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」または「シクロプロピルメチル-」基は、以下の基を表す。

【化46】



アスタリスクは、結合を示す下位式において使用することができ、この結合は、定義の通りコア分子につながっている。

基の定義において、用語「各X、YおよびZ基は、～で置換されていてもよい」等は、各基X、各基Yおよび各基Zが、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれ一部として、定義の通り置換され得ることを示す。例えば、定義「R^{ex}」は、H、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルまたはC₁₋₃-アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1個または複数のL^{ex}で置換されてもよい」等は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルおよびC₁₋₃-アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が、定義の通りL^{ex}で置換され得ることを意味する。

【0115】

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）およびそのラセミ体、ならびに異なる割合の別個の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはかかる異性体および鏡像異性体が存在する先の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩、ならびに遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む、例えば水和物などのその溶媒和物を包含するものとする。

句「薬学的に許容される」は、良好な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症なしにヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために本明細書で用いられる。

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩また

10

20

30

40

50

は塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な酸の塩（例えばトリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を構成する。

用語ハロゲンは、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

【0116】

nが整数1～nである用語「C_{1-n}-アルキル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1～n個のC原子を有する非環式の飽和した分岐または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語C₁₋₅-アルキルは、ラジカルH₃C-、H₃C-C_H₂-、H₃C-C_H₂-C_H₂-、H₃C-C_H(C_H₃)-、H₃C-C_H₂-C_H₂-C_H₂-、H₃C-C_H₂-C_H(C_H₃)-、H₃C-C_H(C_H₃)-C_H₂-、H₃C-C(C_H₃)₂-、H₃C-C_H₂-C_H₂-C_H₂-、H₃C-C_H₂-C_H(C_H₃)-、H₃C-C_H₂-C_H(C_H₃)-C_H₂-、H₃C-C_H₂-C_H(C_H₃)-C_H₂-C_H₂-、H₃C-C_H(C_H₃)-C_H₂-C_H(C_H₃)-およびH₃C-C_H₂-C_H(C_H₂C_H₃)-を包含する。
10

nが整数1～nである用語「C_{1-n}-アルキレン」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1～n個の炭素原子を含有する非環式の直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えば、用語C₁₋₄-アルキレンには、-(C_H₂)-、-(C_H₂-C_H₂)-、-(C_H(C_H₃))-、-(C_H₂-C_H₂-C_H₂)-、-(C(C_H₃)₂)-、-(C_H(C_H₂C_H₃))-、-(C_H(C_H₃)-C_H₂)-、-(C_H₂-C_H(C_H₃))-、-(C_H₂-C_H₂-C_H₂-C_H₂)-、-(C_H₂-C_H₂-C_H(C_H₃))-、-(C_H₂-C_H₂-C_H₂)-、-(C_H₂-C_H(C_H₃))-、-(C_H₂-C_H(C_H₂C_H₃))-、-(C_H(C_H₂C_H₃)-C_H₂)-、-(C_H(C_H₂C_H₃)-C_H₂)-、-(C_H(C_H₂C_H₃))(C_H₂C_H₃)-が含まれる。
20

【0117】

用語「C_{2-n}-アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも2つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語C₂₋₃-アルケニルには、-C_H=C_H₂、-C_H=C_H-C_H₃、-C_H₂-C_H=C_H₂が含まれる。
30

用語「C_{2-n}-アルケニレン」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも2つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語C₂₋₃-アルケニレンには、-C_H=C_H-、-C_H=C_H-C_H₂-、-C_H₂-C_H=C_H-が含まれる。

用語「C_{2-n}-アルキニル」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも2つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語C₂₋₃-アルキニルには、-C≡C_H、-C≡C-C_H₃、-C_H₂-C≡C_Hが含まれる。
40

【0118】

用語「C_{2-n}-アルキニレン」は、少なくとも2つの炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも2つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語C₂₋₃-アルキニレンには、-C≡C-、-C≡C-C_H₂-、-C_H₂-C≡C-が含まれる。

用語「C_{3-n}-カルボシクリル」は、単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、3～n個のC原子を有する単環式、二環式または三環式の、飽和または不飽和の炭化水素ラジカルを示す。炭化水素ラジカルは、好ましくは、非芳香族である。好ましくは、3～n個のC原子は、1個または2個の環を形成する。二環式または三環式環系の場合、その環は、単結合によって互いに結合することができ、または縮合していくてもよく、またはスピロ環系もしくは架橋環系を形成することができる。例えば、用語C₃₋₁₀-
50

カルボシクリルには、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語 C_{3-n} -カルボシクリルは、 C_{3-n} -シクロアルキル、特に C_{3-7} -シクロアルキルを示す。

【0119】

n が整数4～ n である用語「 C_{3-n} -シクロアルキル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、3～ n 個のC原子を含有する環式の飽和した非分岐の炭化水素ラジカルを示す。環式基は、単環、二環、三環またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であってよい。かかるシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が含まれる。
10

二環式という用語は、スピロ環を含む。

n が整数3～ n である用語「 C_{3-n} -シクロアルケニル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、少なくとも2つが二重結合によって互いに結合している3～ n 個のC原子を有する、環式の、不飽和であるが非芳香族の非分岐炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語 C_{3-7} -シクロアルケニルには、シクロブテニル、シクロpentene、シクロpentadiene、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニルが含まれる。

【0120】

20

用語「アリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族の単環式基を示し、この基は、芳香族、飽和または不飽和であり得る第2の5員または6員の炭素環式基にさらに縮合してもよい。アリールには、それに限定されるものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレン、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが含まれる。より好ましくは、用語「アリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、フェニルまたはナフチル、最も好ましくはフェニルを示す。

用語「ヘテロシクリル」は、N、OまたはS(O)_r(r=0、1または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有し、カルボニル基をさらに有することができる、飽和または不飽和の単環、二環、三環またはスピロ炭素環式の、好ましくは単環、二環またはスピロ環式の環系を意味する。より好ましくは、用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、OまたはS(O)_r(r=0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有し、カルボニル基をさらに有することができる、飽和または不飽和の、さらにより好ましくは飽和の、単環、二環またはスピロ環式の環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。かかる基の例には、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニル、モルホリノニルが含まれる。
30

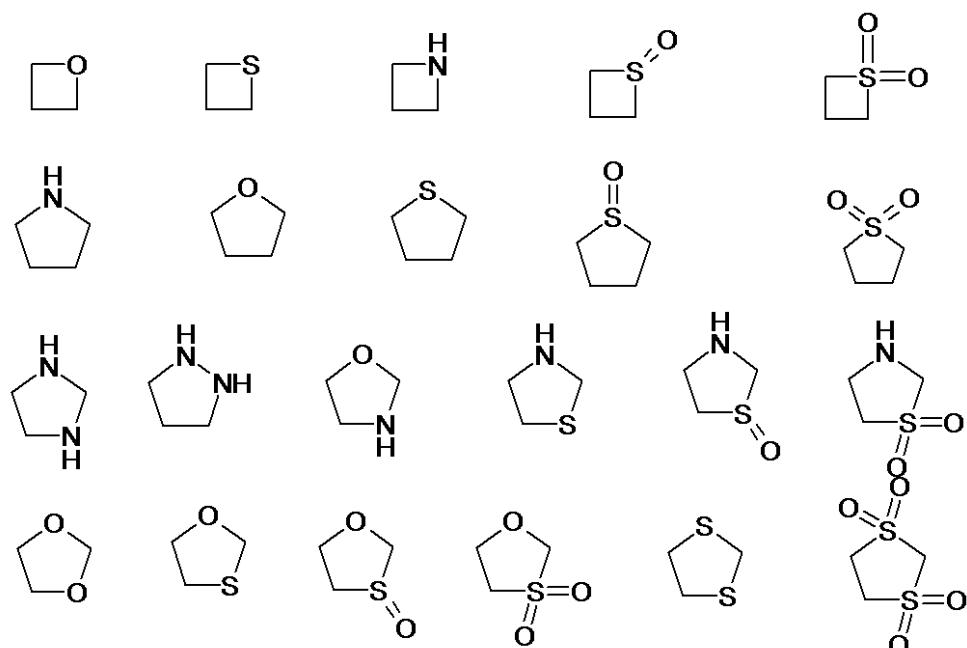
【0121】

40

したがって、用語「ヘテロシクリル」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示されていない以下の例示的な構造を含む。

【0122】

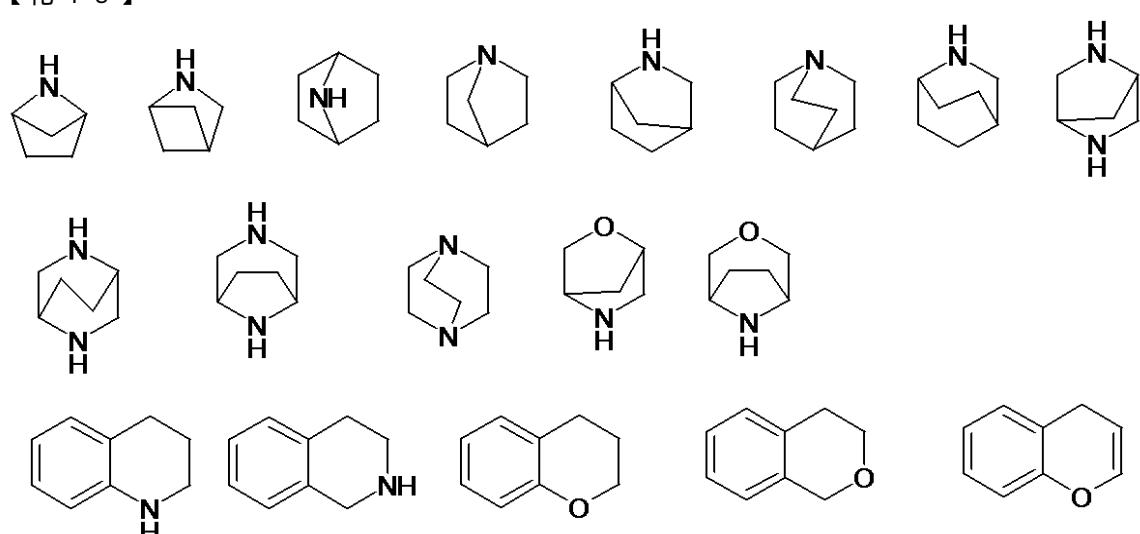
【化47】



10

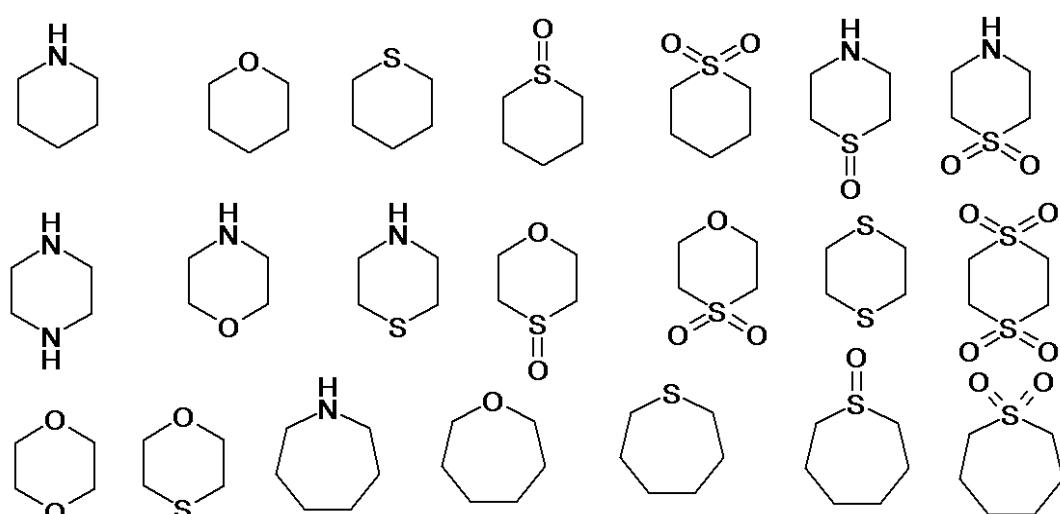
【0 1 2 3】

【化48】



20

30

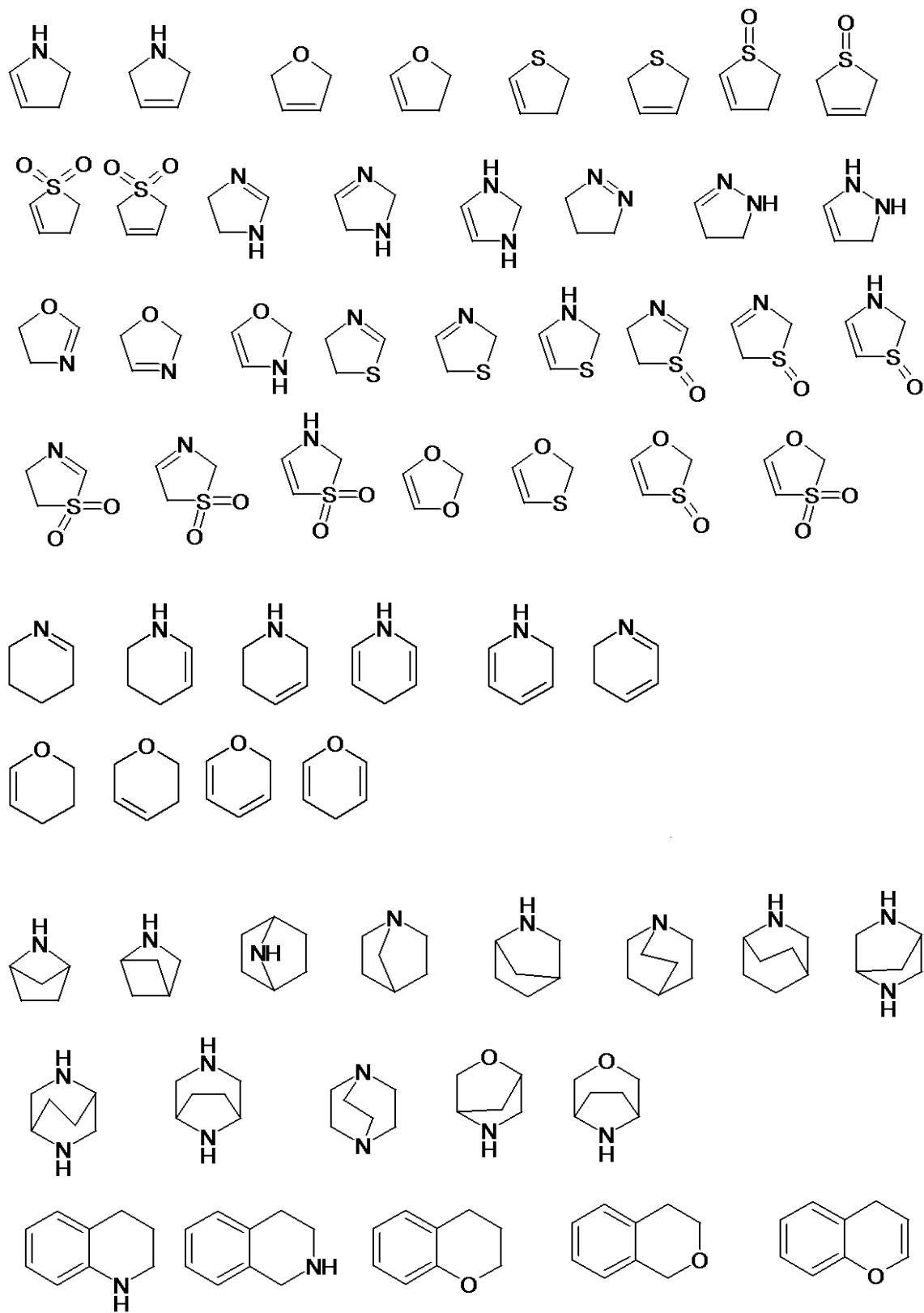


40

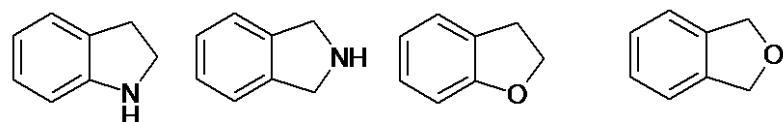
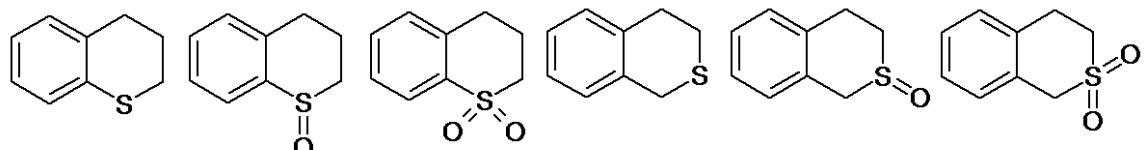
【0 1 2 4】

50

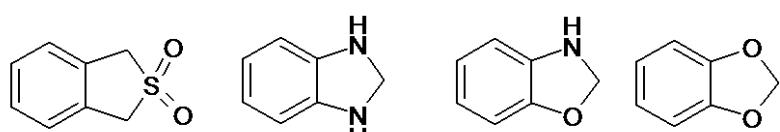
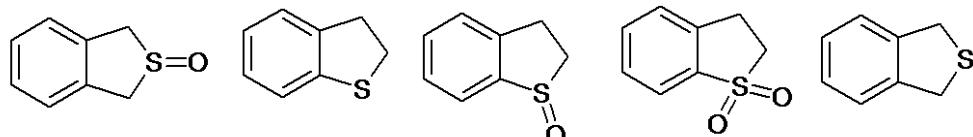
【化49】



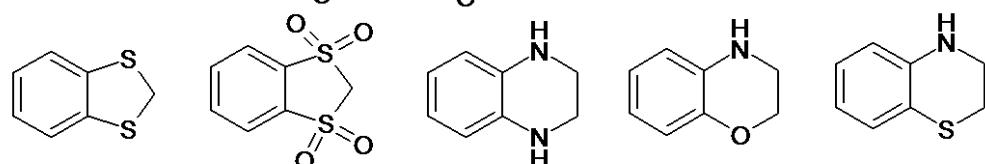
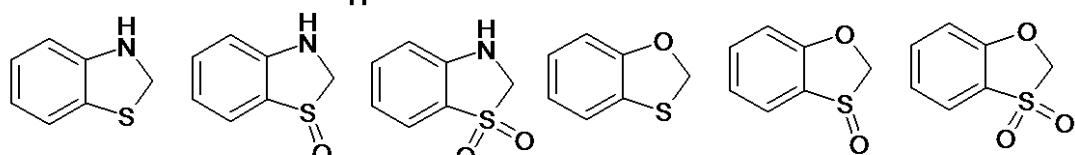
【化 5 0】



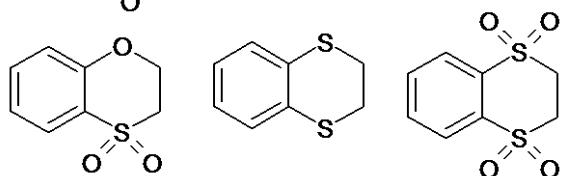
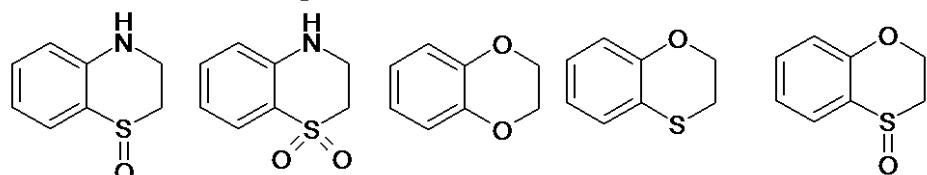
10



20



30



【 0 1 2 6 】

用語「ヘテロアリール」は、N、OまたはS(O)_r(r = 0、1または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、単環式または多環式、好ましくは单環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。より好ましくは、用語「ヘテロアリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、OまたはS(O)_r(r = 0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。用語「ヘテロアリール」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。

40

【 0 1 2 7 】

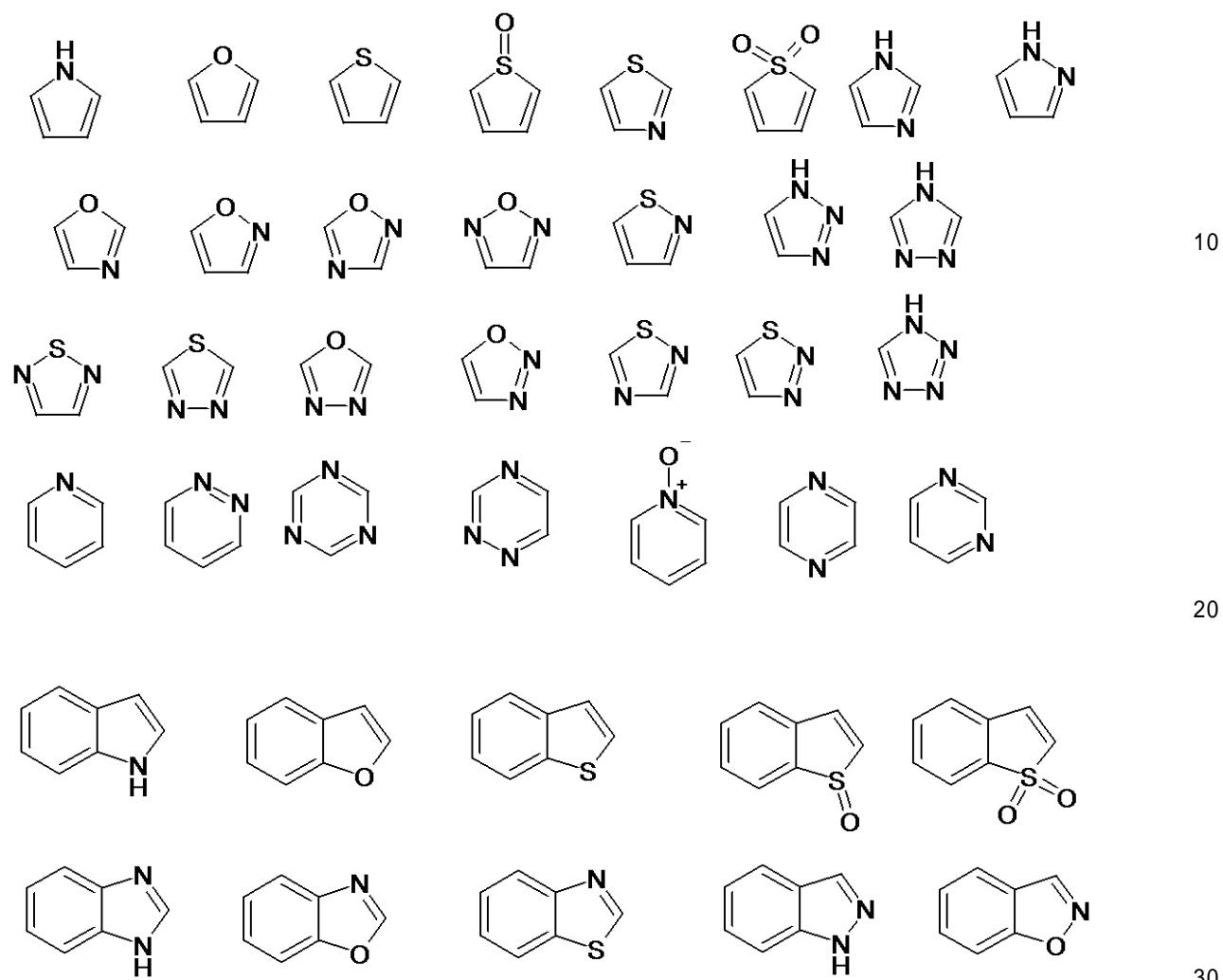
したがって、用語「ヘテロアリール」は、適切な価数が維持される限り、それぞれの形態が共有結合を介して任意の原子に結合することができるので、ラジカルとして図示され

50

ていない以下の例示的な構造を含む。

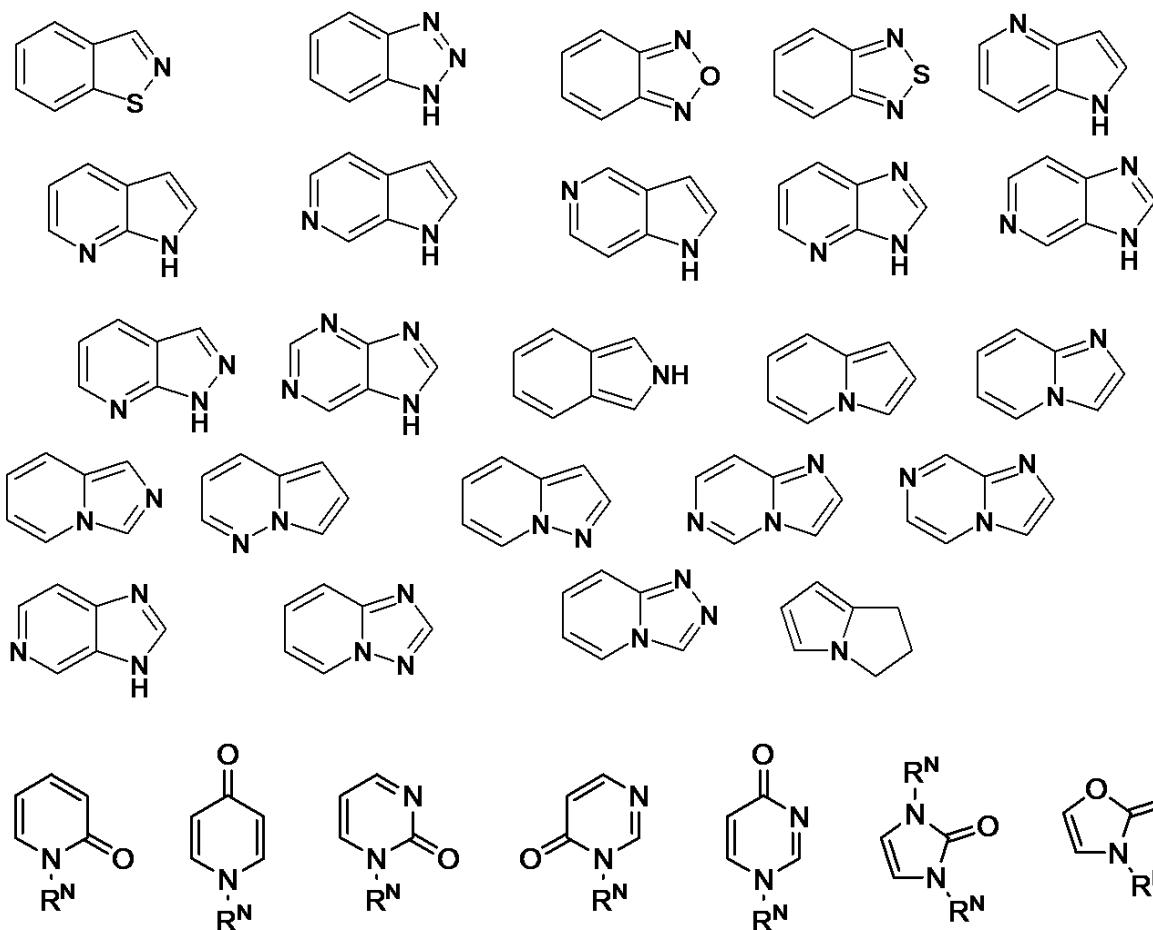
【0128】

【化51】



【0129】

【化 5 2】



$R^N=H$ 、またはC原子を介して結合している残基

【0130】

前述の用語の多くは、式または基の定義において繰り返して使用することができ、各場合、前述の意味の1つを互いに独立に有することができる。

【0131】

薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

本発明の式Iの化合物は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性をモジュレートする。GPR119の活性化および細胞内cAMP濃度の刺激に対する化合物の効果は、PerkinElmer製のAlphaScreen cAMPアッセイキット(Cat. No. #6760625R)を使用して決定される。

【0132】

MIN6細胞[Miyazaki J et al. Endocrinology. 1990 Jul;127(1):126-32]に、ヒトGPR119cDNA用の発現ベクター(Acc. No. NP_848566)を安定にトランスフェクトする。Min-6/hGPR119細胞を、DMEM、10%FBS、50 μMの-D-メルカプトエタノール、0.3 mg/mLのGeneticin、2 mMのGlutamax中、37°C、5%CO₂で培養する。アッセイのために、細胞をOptiplates(白色、384ウェル、160W-バーコード化、TC、無菌、蓋付き、Cat. No. #6007688(Perkin Elmer))、細胞10000個/ウェル、50 μl)に播種する。次に、蓋で覆ったプレートを、37°C/5%CO₂で24時間インキュベートする。培地をウェルから完全に吸引した後、試験化合物10 μlを添加し、化合物を、刺激緩衝液(140 mMのNaCl、3.6 mMのKCl、0.5 mMのNaH₂PO₄、0.5 mMのMgSO₄、1.5 mMのCaCl₂、10 mMのHepes、5 mMのNaHCO₃(pH 7.4)、0.5 mMのIBMXおよび0.1%BSA)に溶解する。

40

50

S A、最終的なD M S O濃度は1%である)を使用して希釈する。室温(約20℃)で45分間インキュベートした後、AlphaScreen cAMPアッセイキット(PerkinElmer製のCat. No. #6760625R)を使用してcAMP濃度を決定する。ビオチン-cAMP(溶解緩衝液(5mMのHepes(pH7.4)、0.1%BSA、0.5%Tween)中、最終濃度1U/ウェル)10μlおよびBead溶液(溶解緩衝液中、最終濃度1U/ウェル)10μLを添加する。プレートを、室温でさらに2時間インキュベートする。cAMP標準曲線を使用して、cAMP濃度をAlpha Screen計数から算出する。データ分析は、適切なソフトウェア(Graph pad Prism)を使用して、EC₅₀値および陽性対照に基づく最大値を算出することによって実施する。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルを、3~5の範囲で増大する。

【0133】

本発明の化合物は、一般に、約1nM~約10μM、好ましくは1nM~1μMの範囲、好ましくは1μM未満、特に好ましくは500nM未満、特に最も好ましくは100nM未満のEC₅₀値を有する。

【0134】

本発明の化合物のEC₅₀値(cAMPアッセイ)を、以下の表に示す。化合物番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【表2】

例番号	EC ₅₀ [nM]						
1	31	12	35	23	103	34	27
2	11	13	24	24	83	35	33
3	487	14	21	25	103	36	46
4	94	15	60	26	156	37	59
5	118	16	159	27	6	38	63
6	96	17	964	28	3	39	67
7	25	18	7	29	3	40	89
8	36	19	97	30	5	41	159
9	19	20	92	31	6	42	231
10	101	21	123	32	14		
11	32	22	137	33	25		

10

20

30

【0135】

あるいは、GPR119の活性化に対する化合物の効果を、以下の通りにして決定する。

ヒトGPR119受容体を発現する細胞からのcAMPの蓄積の定量的検出は、PerkinElmer製LANCET cAMP-384キット(Cat #AD0264)を製造業者のプロトコルに従って使用して達成した。簡潔には、アッセイツールとしてヒトGPR119受容体の突然変異型(メチオニン1がアミノ酸配列MKTIIIALSYIFCLVFADYKDDDDAで置き換えられ、T327およびS329がアラニンに変化している;配列番号1)を安定に発現するHEK293細胞を、細胞培地(DMEM、10%熱失活ウシ胎児血清、50IU/mLのベニシリン、50μg/mLのストレプトマイシン、10mMのHEPES、20μg/mLのG418硫酸塩)において、50~70%の集密度まで増殖させる。アッセイ当日、GPR119安定HEK293細胞を、組織培養プレートから取り除き、1ウェル当たり細胞1000個を、様々な濃度の試験化合物と共に37℃で20分間インキュベートする。次に、cAMP特異的抗体を含有する検出用緩衝液(50mMのHEPES、10mMの塩化カルシウム、0.35%トリトンX-100、1mg/mLのBSA)を、すべてのウェルに添加し、暗室中、室温で10分間静置して、平衡化する。平衡化の後、ユーロピウム標識cAMPトレーサー複合体を

40

50

含有する検出用緩衝液を、すべてのウェルに添加し、室温で1時間かけて反応させる。1時間後、結合したユーロピウム標識cAMPトレーサーを、Perkin Elmer Envisionプレートリーダーを使用して測定する。各ウェルで生じたcAMPの量を、標準曲線から導出する。ある範囲の作動薬濃度にわたり(30 μM~100 pMの範囲にわたる12点)、cAMP値の非線形回帰分析を使用して、EC₅₀を決定する。

【0136】

本発明の化合物のEC₅₀値(すぐ前に述べた通り決定した)を、以下の表に示す。化合物番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【表3】

例番号	EC ₅₀ [nM]						
43	73	61	98	79	6	97	32
44	22	62	185	80	111	98	14
45	16	63	385	81	34	99	18
46	78	64	252	82	35	100	136
47	125	65	333	83	12	101	5
48	27	66	73	84	15	102	50
49	9	67	45	85	20	103	391
50	148	68	125	86	5	104	61
51	593	69	496	87	4	105	233
52	231	70	127	88	29	106	57
53	808	71	94	89	18	107	188
54	812	72	56	90	44	108	82
55	512	73	391	91	202	109	53
56	473	74	411	92	609	110	363
57	231	75	341	93	24	111	1609
58	553	76	46	94	8	112	789
59	1242	77	13	95	7		
60	29	78	9	96	65		

10

20

30

【0137】

本発明の一般式Iの化合物(対応するその塩を含む)は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性、特に作動薬活性をモジュレートするそれらの能力を考慮すると、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって影響を受け得るまたは媒介されるすべての疾患または状態を治療するのに理論的に適している。

したがって、本発明は、医薬品としての一般式Iの化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトにおけるGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療および/または予防するために、本発明の一般式Iの化合物または医薬組成物を使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、哺乳動物のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物または医薬組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

【0138】

Gタンパク質共役受容体GPR119の作動薬によって媒介される疾患および状態は、代謝性疾患または状態を包含する。

一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、特に糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など)、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高イ

40

50

インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫および高尿酸血症を治療するのに適している。

本発明の化合物および医薬組成物はまた、例えば膵ベータ細胞のアポトーシスまたは壞死などのベータ細胞変性を予防するのに適している。本発明の化合物および医薬組成物はまた、膵臓細胞の機能性を改善または修復するのに適しており、膵ベータ細胞の数およびサイズを増大するのにも適している。

【0139】

したがって、別の態様によれば、本発明は、患者の代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、かつ／または該疾患を治療し、特に血糖コントロールおよび／またはベータ細胞機能を改善するのに使用するための、本発明の式Iの化合物および医薬組成物に関する。10

別の態様では、本発明は、2型糖尿病、体重過多、肥満、糖尿病合併症および関連する病理的状態の進行を予防、遅延、緩徐し、かつ／またはそれらを治療するのに使用するための、本発明の式Iの化合物および医薬組成物に関する。

さらに、本発明の化合物および医薬組成物は、以下の治療方法の1つまたは複数において使用するのに適している。

- 例えば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害または骨関連疾患（骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など）などの代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはそれらの疾患を治療する方法、20

- 血糖コントロールを改善し、かつ／または空腹時血糖値、食後の血糖値および／もしくはグリコシル化ヘモグロビンHbA1cを低減する方法、

- 耐糖能破壊、インスリン抵抗性および／またはメタボリック症候群が2型糖尿病に進行するのを予防、遅延、緩徐または逆行させる方法、

- 例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害などの糖尿病合併症の中から選択される状態または疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはその状態もしくは疾患を治療する方法、

- 体重を低減し、または体重増加を予防し、または体重減少を援助する方法、

- 膵ベータ細胞の分解を予防もしくは治療し、かつ／または膵ベータ細胞の機能性を改善かつ／もしくは修復し、かつ／または膵インスリン分泌の機能性を修復する方法、30

- インスリン感受性を維持かつ／もしくは改善し、かつ／または高インスリン血症および／もしくはインスリン抵抗性を予防もしくは治療する方法。

【0140】

特に、本発明の化合物および医薬組成物は、肥満、糖尿病（1型および2型糖尿病を含む、好ましくは2型糖尿病）および／または糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など）の治療に適している。

本発明の化合物は、特に、2型糖尿病を治療するのに最も適している。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001～10mg、例えば0.01～8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1～1000mg、例えば0.5～500mgを含有することができる。40

実際の治療有効量または治療投与量は、当然のことながら、患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度などの当業者に公知の因子に応じて変わることになる。いずれの場合も、化合物または組成物は、患者の独自の状態に基づいて治療有効量を送達できる投与量および方式で投与されることになる。

本発明の化合物、1種または複数の追加の治療剤との任意の組合せを含む組成物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路によって投与することができる。可能な投与方法の中でも、経口または静脈内投与が好ましい。

【0141】

医薬組成物

10

20

30

40

50

式 I の化合物を、任意選択により 1 種または複数のさらなる治療剤と組み合わせて投与するのに適した調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えば錠剤、丸剤、カプセル、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、サシェ、注射可能な剤形、吸入剤および散剤等が含まれる。経口製剤、特に、例えば錠剤またはカプセルなどの固体形態が好ましい。薬学的に活性な化合物（複数可）の含量は、有利には、組成物全体の 0 . 1 ~ 9 0 重量%、例えば 1 ~ 7 0 重量% の範囲である。

適切な錠剤は、例えば、式 I の 1 種または複数の化合物を、公知の賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、補助剤、界面活性剤、結合剤および / または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなることもできる。所望の調製物に適した特定の賦形剤、担体および / または希釈剤は、当業者にはその専門知識に基づいてよく知られているであろう。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に適したものである。本発明の調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自体公知の方法を使用して、例えば、本発明の式 I の少なくとも 1 種の化合物、またはかかる化合物の薬学的に許容される塩、ならびに 1 種または複数の賦形剤、担体および / または希釈剤を混合し、または組み合わせることなどによって、調製することができる。
10

【 0 1 4 2 】

併用療法

本発明の化合物はさらに、1 種または複数の、好ましくは 1 種の追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、特に、例えば糖尿病、肥満、糖尿病性合併症、高血圧、高脂血症などの代謝性疾患または状態に関連する、本明細書で先に記載した疾患または状態の治療に有用な治療剤の群から選択される。かかる組合せ 20 に適した追加の治療剤には、特に、例えば前述の徴候の 1 つに関して、1 種もしくは複数の活性物質の治療効果を増強し、かつ / または 1 種もしくは複数の活性物質の投与量を低減することができる治療剤が含まれる。

したがって、本発明の化合物は、抗糖尿病薬、体重過多および / または肥満を治療するための薬剤、ならびに高血圧、心不全および / またはアテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤からなる群から選択される 1 種または複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【 0 1 4 3 】

抗糖尿病薬は、例えば、メトホルミン、スルホニル尿素、ナategリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR - (アルファ、ガンマまたはアルファ / ガンマ) 作動薬またはモジュレーター、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、DPPIV 阻害剤、SGLT2 - 阻害剤、インスリンおよびインスリン類似体、GLP - 1 および GLP - 1 類似体またはアミリンおよびアミリン類似体、cycloset、11 - HSD1 阻害剤である。他の適切な組合せパートナーは、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 の阻害剤、肝臓におけるグルコース生成の調節解除に影響を及ぼす物質、例えばグルコース - 6 - ホスファターゼもしくはフルクトース - 1 , 6 - ピスクファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼもしくはピルビン酸デヒドロキナーゼのグルカゴン受容体拮抗薬および阻害剤、アルファ 2 拮抗薬、CCR - 2 拮抗薬、またはグルコキナーゼ活性化因子などである。例えば HMG - CoA - 還元酵素阻害剤、フィブリート系薬剤、ニコチン酸およびその誘導体、PPAR - (アルファ、ガンマまたはアルファ / ガンマ) 作動薬またはモジュレーター、PPAR - デルタ作動薬、ACAT 阻害剤またはコレステロール吸収阻害剤、例えば胆汁酸結合物質、例えば回腸胆汁酸輸送の阻害剤、MTP 阻害剤またはHDL 増大化合物、例えば CETP 阻害剤または ABC1 制御因子などの、1 種または複数の脂質低下剤も、組合せパートナーとして適している。
30
40

【 0 1 4 4 】

体重過多および / または肥満の治療のための治療剤は、例えばカンナビノイド 1 受容体の拮抗薬、MCH - 1 受容体拮抗薬、MC4 受容体作動薬、NPY5 または NPY2 拮抗薬、3 - 作動薬、レプチンまたはレプチン模倣薬、5HT2c 受容体の作動薬である。
50

高血圧、慢性心不全および／またはアテローム性動脈硬化症の治療のための治療剤は、例えばA-I I拮抗薬またはACE阻害剤、ECE阻害剤、利尿剤、-遮断薬、Ca-拮抗薬、中枢性降圧薬、アルファ-2-アドレナリン受容体の拮抗薬、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤等であり、またはその組合せが適している。アンギオテンシンII受容体拮抗薬は、好ましくは、高血圧および糖尿病の合併症の治療または予防のために、しばしばヒドロクロロチアジドなどの利尿剤と組み合わせて使用される。

【0145】

前述の組合せパートナーの投与量は、通常、普通に推奨される最低用量の1／5から、最大で普通に推奨される用量の1／1までである。

好ましくは、任意選択により1種または複数の追加の治療剤と組み合わされる本発明の化合物および／または本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および／または食事と併せて投与される。10

したがって、別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって影響を受け得る、または媒介される疾患または状態、特に本明細書で先および以下に記載される疾患または状態を治療するために、本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の治療有効量の1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、該患者のGタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。20

【0146】

本発明の化合物を、追加の治療剤と組み合わせて使用することは、同時にまたは時差を設けて行うことができる。

本発明の化合物および1種または複数の追加の治療剤は、両方が1つの製剤、例えば錠剤もしくはカプセル剤中に一緒に存在してもよいし、2つの同一のもしくは異なる製剤中に、例えばいわゆるキットオブパーツとして別個に存在してもよい。

結果的に別の態様では、本発明は、本発明の化合物、ならびに本明細書で先および以下に記載の1種または複数の追加の治療剤を含み、それらを1種または複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。30

本発明の他の特徴および利点は、例えば本発明の原則を例示する、以下のより詳細な例から明らかとなろう。

【実施例】

【0147】

前置き：

通例、調製した化合物について、¹H-NMRおよび／または質量スペクトルを得た。R_f値は、Merckシリカゲル60F₂₅₄プレートおよび254nmのUV光を使用して決定する。用語「周囲温度」および「室温」は、交換可能に使用され、約20°の温度を示す。

生成物の特徴を決定するために用いた分析的なHPLCおよびSFCパラメータ(TFAはトリフルオロ酢酸を示す)。40

【0148】

【表4】

方法1 カラム	Waters X-terra MS C18, 4.6 x 30mm, 2.5μm	方法2 カラム	Waters XBridge C18, 4.6 x 30mm, 2.5μm, 60°C		
	A:水+0.1% HCO ₂ H B:H ₃ CCN+0.1%HCO ₂ H		A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1%TFA		
時間(分)	A%	B%	時間(分)		
0.00	95	5	0.00	95	5
0.10	95	5	0.05	95	5
3.10	2	98	2.05	0	100
4.50	2	98	2.10	0	100
5.00	95	5	2.35	0	100
流速	1.0mL/分	流速	3~4mL/分		
波長	210~420nm	波長	UV220、230または254nm		

【0149】

【表5】

方法3 カラム	Waters Sunfire C18, 4.6x 30mm, 2.5μm, 60°C	方法4 カラム	Waters Sunfire C18, 3x 30mm, 2.5μm, 60°C		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1% TFA		A:水+0.1% TFA B:メタノール		
時間(分)	A%	B%	時間(分)		
0.00	95	5	0.00	95	5
0.05	95	5	0.30	95	5
2.05	0	100	1.50	0	100
2.10	0	100	1.55	0	100
2.35	0	100	1.65	0	100
流速	3~4mL/分	流速	2.2~2.9mL/分		
波長	UV220、230または254nm	波長	UV220、230または254nm		

【0150】

【表6】

方法5 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5μm, 60°C	方法6 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5μm, 60°C		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1% TFA		A:水+0.1% TFA B:メタノール+0.1% TFA		
時間(分)	A%	B%	時間(分)		
0.00	95	5	0.00	95	5
0.15	95	5	0.20	95	5
1.70	0	100	1.50	0	100
2.25	0	100	1.75	0	100
			1.85	95	5
流速	4mL/分	流速	4mL/分		
波長	UV220、230または254nm	波長	UV220、230または254nm		

10

20

30

40

50

【0151】

【表7】

方法7 カラム	Waters XBridge C18, 3 x 30mm, 2.5μm, 60°C	方法8 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5μm, 60°C		
	A:水+0.2% TFA B:メタノール		A:水+0.1% HCO ₂ H B:メタノール		
時間(分)	A%	B%	時間(分)		
0.00	95	5	0.0	95	5
0.05	95	5	0.15	95	5
1.40	0	100	1.7	0	100
1.80	0	100	2.25	0	100
流速	2.2mL/分	流速	4mL/分		
波長	UV220、230または254nm	波長	UV220、230または254nm		

【0152】

【表8】

方法9 カラム	Waters Sunfire C18, 3x30mm, 2.5μm, 60°C	方法10 カラム	Waters Sunfire C18, 4.6x30mm, 2.5μm, 60°C		
	A:水+0.1% HCO ₂ H B:メタノール		A:水+0.1% TFA B:メタノール		
時間(分)	A%	B%	時間(分)		
0.00	95	5	0.00	95	5
0.25	95	5	0.05	95	5
1.70	0	100	2.05	0	100
1.75	0	100	2.10	0	100
1.90	0	100	2.40	0	100
流速	1.8~2.5mL/分	流速	3~4.5mL/分		
波長	UV220、230または254nm	波長	UV220、230または254nm		

【0153】

【表9】

方法11 カラム	Waters Sunfire C18, 3x30mm, 2.5μm, 60°C	方法12 カラム	XBridge C18, 4.6 x 50mm, 3.5μm, 40°C		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール		A:水+0.1% NH ₄ OH B:メタノール		
時間(分)	A%	B%	時間(分)		
0.00	95	5	0.00	95	5
0.25	95	5	2.00	0	100
1.70	0	100			
1.75	0	100			
1.90	0	100			
流速	1.8~2.5mL/分	流速	1.5mL/分		
波長	UV220、230または254nm	波長	210~500nm		

10

20

30

40

50

【0154】

【表10】

方法13 カラム	XBridge C18, 4.6x 50mm, 3.5 μm , 40°C			方法14 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x 30mm, 3.5 μm , 60°C		
	A:水+ 0.032% NH ₄ OH B:メタノール				A:水+0.1% TFA B:メタノール		
時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%	
0.00	95	5		0.00	95	5	10
2.00	0	100		1.60	0	100	
				1.85	0	100	
				1.90	95	5	
流速	1.5mL/分			流速	4mL/分		
波長	210~500nm			波長	UV220、230または254nm		

【0155】

【表11】

方法15 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30mm, 3.5 μm , 60°C			方法16 カラム	Waters XBridge C18, 3.0x 30mm, 2.5 μm , 60°C		
	A:水+0.1% TFA B:メタノール				A:水+0.1% NH ₄ OH B:メタノール		
時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%	
0.0	95	5		0.00	95	5	20
1.6	0	100		0.30	95	5	
1.85	0	100		1.50	0	100	
1.9	95	5		1.55	0	100	
				1.70	0	100	
流速	4.8mL/分			流速	2.2~2.9mL/分		
波長	UV220、230または254nm			波長	UV220、230または254nm		

【0156】

【表12】

方法17 カラム	Waters X-terra MS C18, 2.5 μm 4.6x30mm,			方法18 カラム	Waters XBridge C18, 3x30mm, 2.5 μm , 60°C		
	A:水+0.1% HCO ₂ H B:H ₃ CCN+0.1% HCO ₂ H				A:水+0.1% NH ₄ OH B:メタノール		
時間(分)	A%	B%		時間(分)	A%	B%	
0.00	95	5		0.00	95	5	40
2.00	0	100		0.05	95	5	
2.50	0	100		1.40	0	100	
2.60	95	5		1.80	0	100	
流速	1.5mL/分			流速	2.2mL/分		
波長	210~420nm			波長	210~420nm		

【0157】

【表13】

方法19 カラム	Waters XBridge C18, 4.6x30m m, 3.5μm, 60°C	方法20 カラム	Phenomenex Synergi; MAX-RP, 2x50mm
	A:水+0.1%NH ₄ OH B:メタノール		A:水+0.025% TFA B:H ₃ CCN+0.025% TFA
	時間(分) A% B%		時間(分) A% B%
	0.00 95 5		0.00 95 5
	0.15 95 5		2.50 10 90
	1.70 0 100		3.50 10 90
	2.25 0 100		
流速	4mL/分	流速	1.0mL/分
波長	210~420nm	波長	220または254nm

【0158】

【表14】

方法21 カラム	Phenomenex Synergi; MAX-RP, 2x50mm	方法22 SFC カラム	Chiral Technologies Chiralcel AD-H, 21x250mm, 5μm
	A:水+0.025% TFA B:H ₃ CCN+0.025% TFA		A:CO ₂ B:EtOH+0.5%N,N-ジメチルエチルアミン
	時間(分) A% B%		時間(分) A% B%
	0.00 95 5		0.00 90 10
	13.50 5 95		15 90 10
	15.50 5 95		
流速	1.0mL/分	流速	65mL/分
波長	220または254nm	波長	220または254nm

10

20

30

【0159】

【表15】

方法23 カラム	Phenomenex Gemini:NX C18, 3x100mm, 5μm,
	A:水+0.04% NH ₄ OH B:H ₃ CCN+0.04% NH ₄ OH
	時間(分) A% B%
	0.00 95 5
	5.20 5 95
流速	2.0mL/分
波長	220または254nm

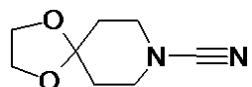
40

【0160】

中間体1

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボニトリル

【化53】



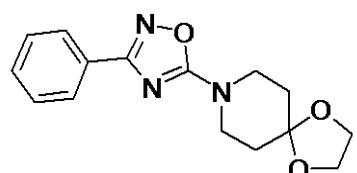
プロモニトリル (11.12 g) を、ジクロロメタン (125 mL) およびテトラヒドロフラン (125 mL) 中、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン (10.00 g) およびエチルジイソプロピルアミン (59.92 mL) の混合物に添加する。反応混合物を終夜室温で攪拌する。水を加え、有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。TLC: r_f = 0.80 (酸化アルミニウム、酢酸エチル / 石油エーテル 3 : 1)、質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 169 [M + H]⁺。

【0161】

中間体2

8-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン

【化54】



10

20

テトラヒドロフラン (18.00 mL) 中塩化亜鉛の 0.5 M 溶液を、酢酸エチル (20 mL) 中 N-ヒドロキシ-ベンズアミジン (817 mg) および 1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (1.00 g) の混合物に、室温で滴下添加する。反応混合物を 50 度で 3 時間攪拌し、室温に冷却する。沈殿物を濾別し、エタノール (10 mL) および氷酢酸 (5 mL) の混合物中で 100 度にして 1 時間加熱する。溶媒を蒸発させ、粗生成物を HPLC によって精製する。TLC: r_f = 0.88 (シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH 9 : 1)、質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 288 [M + H]⁺。

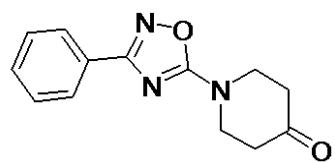
【0162】

30

中間体3

1-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-オン

【化55】



30

8-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン (660 mg)、HCl 濃縮水溶液 (5 mL) および水 (5 mL) の混合物を終夜室温で保持する。混合物を、アンモニア濃縮水溶液で塩基性にし、沈殿物を濾別し、ジクロロメタンに溶解する。得られた溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。TLC: r_f = 0.33 (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1)、質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 244 [M + H]⁺。

40

【0163】

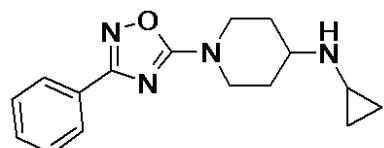
中間体4

シクロプロピル-[1-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミン

50

【0164】

【化56】



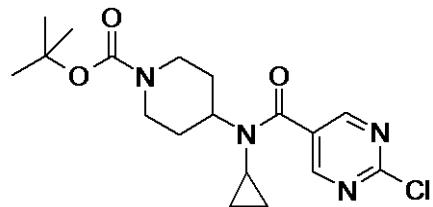
ジクロロメタン(7 mL)中、1-(3-フェニル- [1,2,4]オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-オン(400 mg)、シクロプロピルアミン(120 μ L)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(420 mg)および冰酢酸(0.20 mL)の混合物を、室温で2日間攪拌する。ジクロロメタンを添加し、混合物を K_2CO_3 水溶液で洗浄する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。
TLC: $r_f = 0.30$ (シリカゲル、 $CH_2Cl_2 / MeOH 95 : 5$)、質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 285 [M + H]^+$ 。

【0165】

中間体5

4-[(2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル) - シクロプロピルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化57】



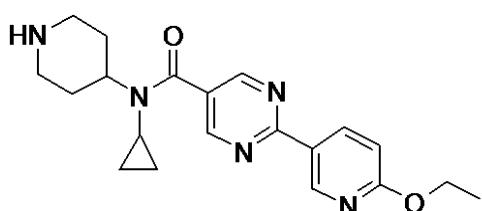
テトラヒドロフラン(15 mL)中、2-クロロピリミジン-5-カルボン酸(2.0 g)、エチルジイソプロピルアミン(6.39 mL)、およびクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロスフェート(4.21 g)の混合物を室温で45分間攪拌した後、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.94 g)を添加する。生成した混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をHPLC($H_2O / MeOH / TFA$)によって精製する。LC(方法3): $t_R = 1.89$ 分；質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 381 / 383 (C1) [M + H]^+$ 。

【0166】

中間体6

2-(6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミド

【化58】



Na_2CO_3 水溶液(2 M、1.05 mL)およびPd($PPh_3)_2Cl_2$ (22 mg)を、1,4-ジオキサン(20 mL)およびメタノール(10 mL)中、4-[(2-クロロ-ピリミジン-5-カルボニル) - シクロプロピルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエ斯特尔(400 mg)および2-エトキシ-5-ピリジンボロン酸(351 mg)の混合物にアルゴン雰囲気下で添加する。反応混合物を終夜80で攪拌する。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンおよび水と混

合する。水相をジクロロメタンで抽出し、混合有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸を添加する。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。粗生成物をHPLCによって精製して(MeOH/H₂O/TFA)、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得る。LC(方法4) : t_R = 0.9分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 368 [M + H]⁺。

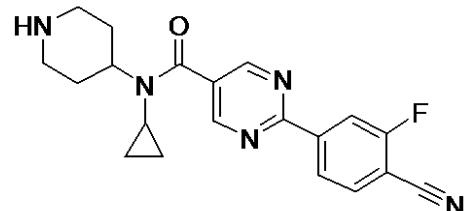
【0167】

中間体7

2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【化59】

10



標題化合物を、中間体6において記載した手順に類似の手順に従って、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステルおよび4 - シアノ - 3 - フルオロフェニルボロン酸から調製する。LC(方法4) : t_R = 0.97分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 366 [M + H]⁺。

20

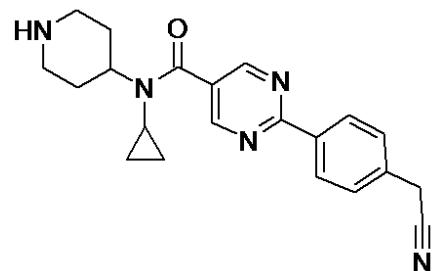
【0168】

中間体8

2 - (4 - シアノメチル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミド

【化60】

30



標題化合物を、中間体6において記載した手順に類似の手順に従って、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステルおよび(4 - シアノメチルフェニル)ボロン酸から調製する。LC(方法4) : t_R = 0.85分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 362 [M + H]⁺。

40

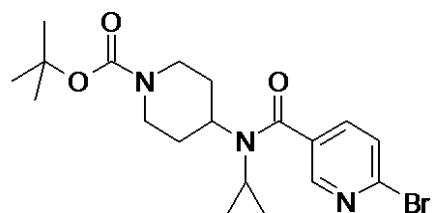
【0169】

中間体9

4 - [(6 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステル

【0170】

【化 6 1】



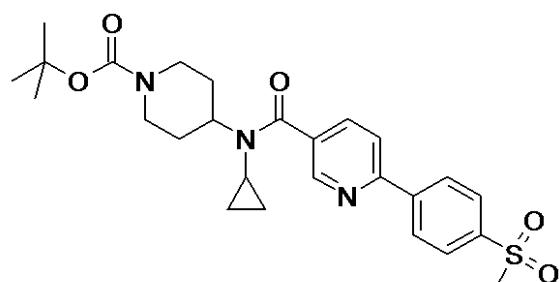
2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (2 . 8 0 g) を、氷浴内で冷却した N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m L) 中、 6 - プロモ - ニコチン酸 (1 . 8 5 g) およびトリエチルアミン (1 . 2 8 m L) の混合物に添加する。混合物を 3 0 分間攪拌した後、 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (2 . 0 0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 溶液を添加する。生成した混合物を終夜室温で攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、水、 1 N の NaOH 水溶液、およびブラインで洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させる。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をジイソプロピルエーテルと共に粉碎して、標題化合物を得る。 LC (方法 5) : t_R = 1 . 5 9 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 4 2 4 / 4 2 6 (Br) [M + H]⁺。

【 0 1 7 1 】

中間体 1 0

4 - { シクロプロピル - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル 20

【化 6 2】



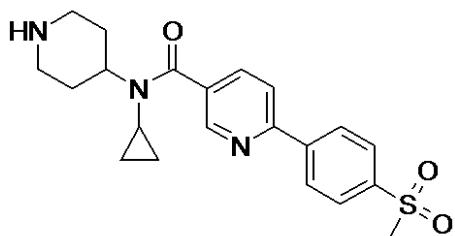
2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (8 . 2 6 m L) を、 N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中、 4 - [(6 - プロモ - ピリジン - 3 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (5 0 0 m g) および 4 - (メタンスルホニル) フェニルボロン酸 (2 5 9 m g) の混合物に添加する。アルゴンで混合物を 1 0 分間スパーージし、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 (9 6 m g) を添加する。生成した混合物を 9 0 ° で 6 時間攪拌する。室温に冷却した後、水 (5 0 m L) を添加し、水相を酢酸エチルで抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて (酢酸エチル / シクロヘキサン 3 : 1 1 : 0) 、標題化合物を得る。 LC (方法 6) : t_R = 1 . 1 7 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 5 0 0 [M + H]⁺。

【 0 1 7 2 】

中間体 1 1

N - シクロプロピル - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - ピペリジン - 4 - イル - ニコチンアミド

【化 6 3】



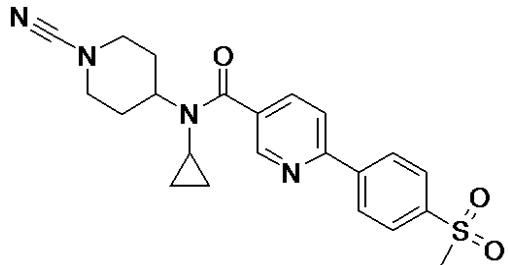
ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理することによって、標題化合物を 4 - { シクロプロピル - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチルエステルから調製する。 L C (方法 6) : $t_R = 0.70$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 400 [M + H]⁺。

【0173】

中間体 1 2

N - (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - N - シクロプロピル - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ニコチンアミド

【化 6 4】



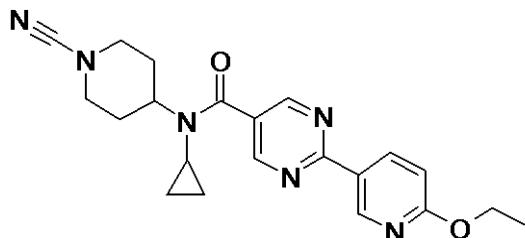
プロモニトリル (4.4 mg) を、 N - シクロプロピル - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - ピペリジン - 4 - イル - ニコチンアミド (1.11 mg) およびエチルジイソプロピルアミン (2.38 μ L) のジクロロメタン (2.5 mL) およびテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に添加する。反応混合物を 2 日間室温で攪拌した後、水および酢酸エチルを添加する。有機相を分離し、水およびブラインドで洗浄し、 Mg SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物を、さらなる精製なしに次の反応ステップで使用する。 L C (方法 7) : $t_R = 0.87$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 425 [M + H]⁺。

【0174】

中間体 1 3

2 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

【化 6 5】



標題化合物を、中間体 1 2 において記載した手順に類似の手順に従って、 2 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドから調製する。 L C (方法 3) : $t_R = 1.89$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 393 [M + H]⁺。

10

20

30

40

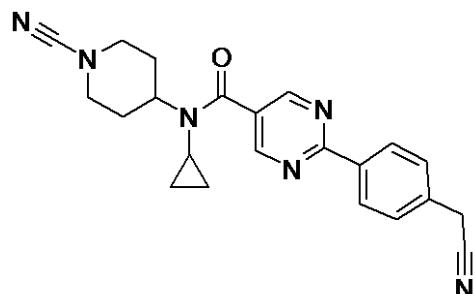
50

【0175】

中間体14

2 - (4 - シアノメチル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

【化66】



10

標題化合物を、中間体12において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノメチル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミドから調製する。LC(方法3) : $t_R = 1.66$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 387 [M + H]⁺。

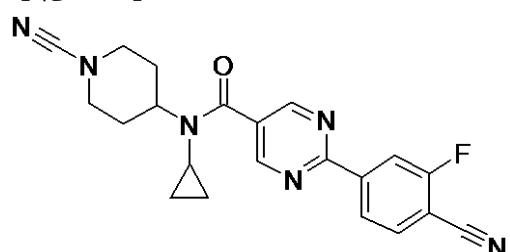
【0176】

中間体15

2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

20

【化67】



30

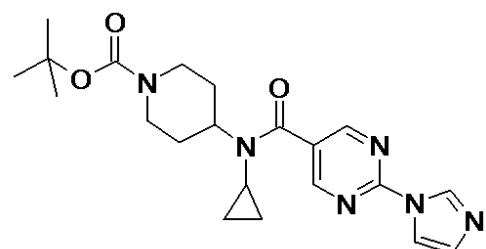
標題化合物を、中間体12において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドから調製する。LC(方法3) : $t_R = 1.85$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 391 [M + H]⁺。

【0177】

中間体16

4 - [シクロプロピル - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【化68】



40

N - メチル - 2 - ピロリジノン (10 mL) 中、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (3 . 00 g) 、エチルジイソプロピルアミン (1 . 97 mL) および 1 H - イミダゾール (520 mg) の混合物を終夜 100 度攪拌する。室温に冷却した後、水を添加し、沈殿物を濾別し、乾燥させる。LC(方法9) : $t_R = 1.29$ 分；質量ス

50

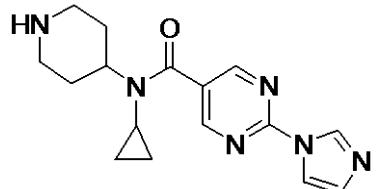
ペクトル(ESI⁺) : m/z = 413 [M + H]⁺。

【0178】

中間体17

2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン
- 4 - イル - アミド

【化69】



10

ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理することによって、標題化合物を4 - [シクロプロピル - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法10) : t_R = 0.68分; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 313 [M + H]⁺。

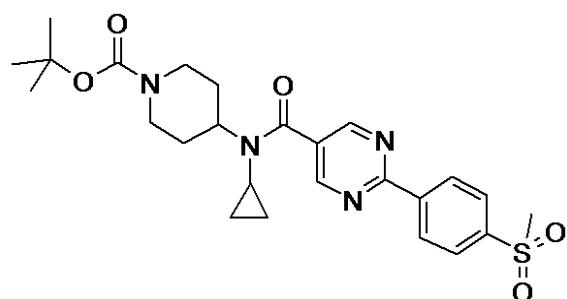
【0179】

中間体18

4 - {シクロプロピル - [2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステル

20

【化70】



標題化合物を、中間体6において記載した手順に類似の手順に従って、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステルおよび4 - (メタンスルホニル)フェニルボロン酸から調製する。LC(方法10) : t_R = 1.92分; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 545 [M + HC₂O₂]⁺。

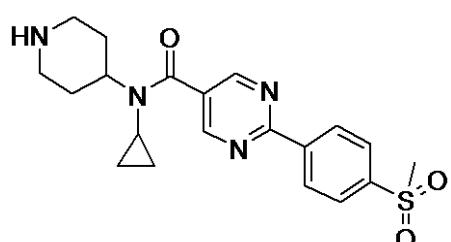
30

【0180】

中間体19

2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【化71】



40

ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理することによって、標題化合物を4 - {シクロプロピル - [2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法10) : t_R = 1.20分; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 401 [M +

50

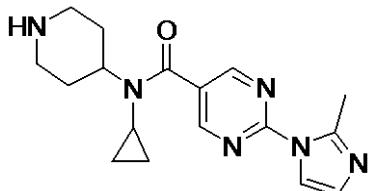
H^+ 。

【0181】

中間体20

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

【化72】



10

標題化合物を、中間体16および中間体17において記載した手順に類似の手順に従つて、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび2 - メチル - 1 H - イミダゾールから調製する。LC(方法10) : $t_R = 0.56$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 327 [M + H]⁺。

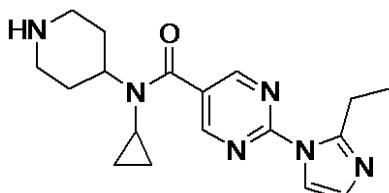
【0182】

中間体21

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド

20

【化73】



標題化合物を、中間体16および中間体17において記載した手順に類似の手順に従つて、4 - [(2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび2 - エチル - 1 H - イミダゾールから調製する。LC(方法10) : $t_R = 0.56$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 341 [M + H]⁺。

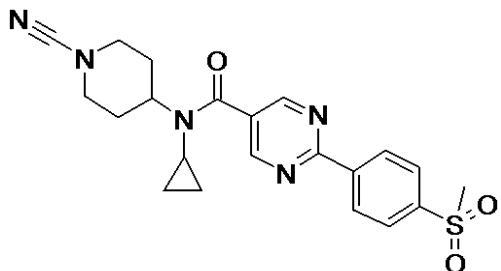
30

【0183】

中間体22

2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

【化74】



40

標題化合物を、中間体12において記載した手順に類似の手順に従つて、2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドから調製する。LC(方法10) : $t_R = 1.58$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 426 [M + H]⁺。

50

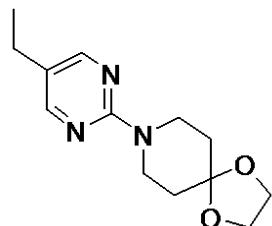
【0184】

中間体23

8 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン

【0185】

【化75】



10

テトラヒドロフラン (60 mL) 中、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン (11 . 08 mL) 、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン (7 . 50 mL) 、およびエチルジイソプロピルアミン (15 . 50 mL) の混合物を 30 分間加熱還流させる。室温に冷却した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、0 . 1 M クエン酸およびブラインで洗浄する。水相を 1 M の NaOH 水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出する。混合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、標題化合物を得る。

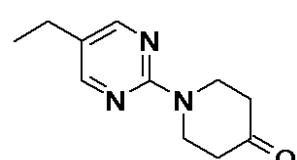
L C (方法 11) : t_R = 1 . 10 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m / z = 250 [M + H]⁺。

【0186】

中間体24

1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

【化76】



30

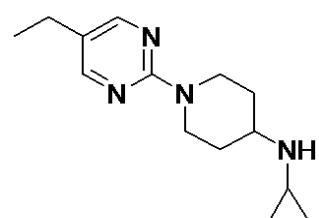
標題化合物を、中間体 3 において記載した手順に類似の手順に従って、8 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカンから調製する。L C (方法 11) : t_R = 0 . 92 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m / z = 206 [M + H]⁺。

【0187】

中間体25

シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン

【化77】



40

標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。L C (方法 12) : t_R = 2 . 53 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m / z = 247 [M + H]⁺。

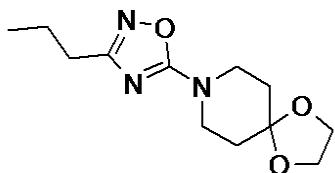
50

【0188】

中間体26

8 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4.5] デカン

【化78】



10

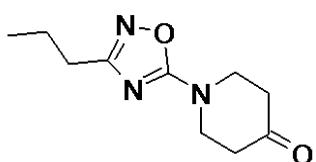
標題化合物を、中間体2において記載した手順に類似の手順に従って、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリルおよびN - ヒドロキシ - ブチルアミジンから調製する。LC(方法14) : $t_R = 1.16$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 254 [M + H]⁺。

【0189】

中間体27

1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

【化79】



20

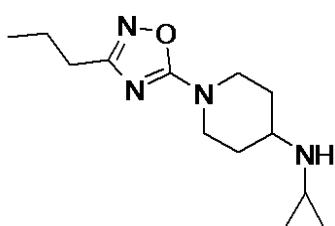
標題化合物を、中間体3において記載した手順に類似の手順に従って、8 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4.5] デカンから調製する。LC(方法14) : $t_R = 0.95$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 210 [M + H]⁺。

【0190】

中間体28

シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン

【化80】



30

標題化合物を、中間体4において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC(方法14) : $t_R = 0.79$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 251 [M + H]⁺。

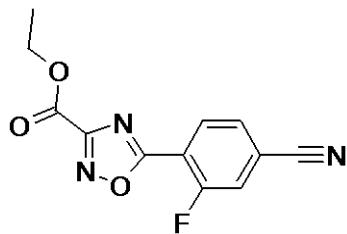
【0191】

中間体29

5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

40

【化 8 1】



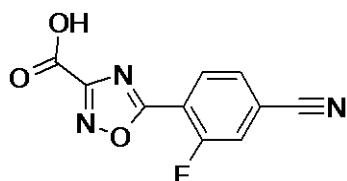
4 - シアノ - 2 - フルオロベンゾイルクロリド (450 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を、アミノ - ヒドロキシイミノ - 酢酸エチルエステル (350 mg) の 2 , 6 - 10
ジメチル - ピリジン (1 mL) 溶液に添加し、反応混合物を終夜室温で攪拌する。水を添
加し、有機相を分離し、1 N 塩酸、水、およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ
、減圧下で濃縮する。暗色の残留物を 170 °C にして 2 時間加熱する。粗生成物をシリカ
ゲルクロマトグラフィーによって精製する (シクロヘキサン / 酢酸エチル 65 : 35) 。
LC (方法 15) : t_R = 1.08 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 262 [M + H]⁺。

【0192】

中間体 3 0

5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - 20
カルボン酸

【化 8 2】



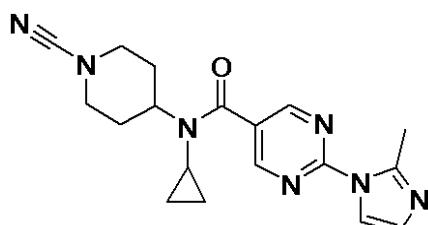
テトラヒドロフラン中の LiOH 水溶液で処理することによって、標題化合物を 5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルから調製する。LC (方法 15) : t_R = 0.69 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 234 [M + H]⁺。 30

【0193】

中間体 3 1

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シア
ノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

【化 8 3】



CH₂Cl₂ (10 mL) および THF (10 mL) 中の 2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド (310 mg , 中間体 20) および DIPPEA (0.42 mL) に、ブロモシアノ (120 mg) を添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌する。混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび水を添加し、有機層を乾燥させ (MgSO₄) 、濃縮して標題化合物を得る。LC (方法 3) : t_R = 1.07 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 352 [M + H]⁺。

【0194】

10

20

30

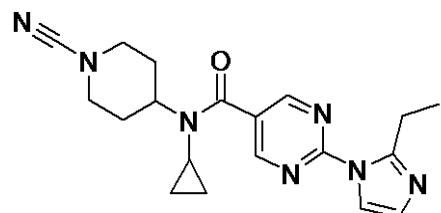
40

50

中間体 3 2

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

【化 8 4】



10

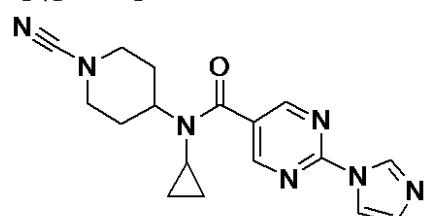
標題化合物を、中間体 3 1において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド (中間体 2 1) から調製する。L C (方法 3) : $t_R = 1.16$ 分；質量スペクトル (E S I⁺) : $m/z = 366 [M + H]^+$ 。

【0195】

中間体 3 3

2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド

【化 8 5】



20

標題化合物を、中間体 3 1において記載した手順に類似の手順に従って、2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド (中間体 1 7) から調製する。L C (方法 1 6) : $t_R = 0.93$ 分；質量スペクトル (E S I⁺) : $m/z = 338 [M + H]^+$ 。

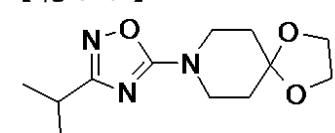
【0196】

30

中間体 3 4

8 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン

【化 8 6】



標題化合物を、中間体 2において記載した手順に類似の手順に従って、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボニトリルおよびN - ヒドロキシ - イソブチルアミジンから調製する。L C (方法 1 7) : $t_R = 1.56$ 分；質量スペクトル (E S I⁺) : $m/z = 254 [M + H]^+$ 。

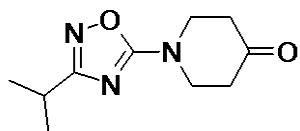
40

【0197】

中間体 3 5

1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

【化 8 7】



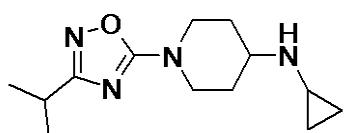
標題化合物を、中間体 3において記載した手順に類似の手順に従って、8-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカンから調製する。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 210 [M + H]⁺。

【0198】

中間体 3 6

シクロプロピル-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミン

【化 8 8】



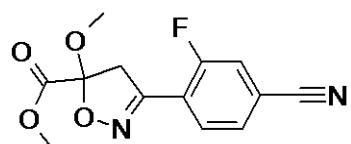
標題化合物を、中間体 4において記載した手順に類似の手順に従って、1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 251 [M + H]⁺。

【0199】

中間体 3 7

3-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

【化 8 9】



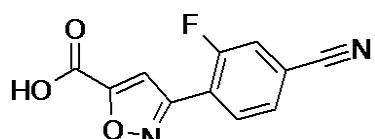
トリエチルアミン(1.05 mL)を、ジクロロメタン(7.5 mL)中、(4-シアノ-2-フルオロ-ベンズアルデヒドクロロオキシム(600 mg)および2-メトキシアクリレート(421 mg)の混合物に滴下添加する。反応混合物を終夜室温で攪拌する。水を添加し、水相を酢酸エチルで抽出する。混合有機相をブラインド洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて(シクロヘキサン/酢酸エチル 80:20 50:50)標題化合物を得る。LC(方法 18) : t_R = 0.93 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 279 [M + H]⁺。

【0200】

中間体 3 8

3-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボン酸

【化 9 0】



3-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-5-メトキシ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(172 mg)、1 N の NaOH 水溶液(2 mL)、およびテトラヒドロフラン(5 mL)の混合物を室温で 3 時間攪拌する。反応

10

20

30

40

50

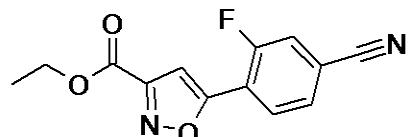
混合物を1Nの塩酸(約pH3)で酸性化し、減圧下で濃縮する。残留物を水と共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させることによって、標題化合物を得る。LC(方法18): $t_R = 0.38$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 231 [M-H]⁺。

【0201】

中間体39

5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【化91】



10

1,4-ジオキサン(15mL)中、5-クロロ-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル(600mg)、4-シアノ-2-フルオロフェニルボロン酸(665mg)、およびNa₂CO₃水溶液(2M; 4.41mL)の混合物をアルゴンで15分間バージした後、Pd(PPh₃)₄(276mg)を添加する。反応混合物を、アルゴン雰囲気下、マイクロ波オーブン中で20分間にわたって140℃に加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水および酢酸エチルと混合する。水相を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブライインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する(シクロヘキサン/酢酸エチル80:20 50:50)。LC(方法19): $t_R = 1.50$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 261 [M+H]⁺。

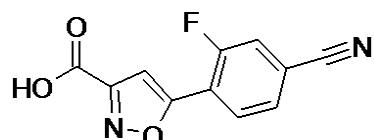
20

【0202】

中間体40

5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸

【化92】



30

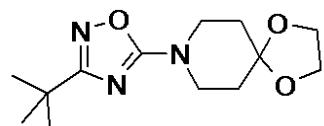
テトラヒドロフラン中のNaOH水溶液で処理することによって、標題化合物を5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステルから調製する。LC(方法18): $t_R = 0.32$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 232 [M]⁺。

【0203】

中間体41

8-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン

【化93】



40

標題化合物を、中間体2において記載した手順に類似の手順に従って、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリルおよびN-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピオンアミジンから調製する。LC(方法8): $t_R = 1.53$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 268 [M+H]⁺。

【0204】

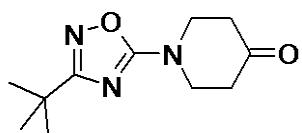
中間体42

1-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジ

50

ン - 4 - オン

【化94】



標題化合物を、中間体3において記載した手順に類似の手順に従って、8-(3-tert-butyl-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカンから調製する。LC(方法8) : $t_R = 1.31$ 分、質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 224 [M + H]⁺。

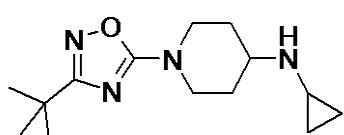
10

【0205】

中間体43

[1-(3-tert-butyl-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-シクロプロピル-アミン

【化95】



標題化合物を、中間体4において記載した手順に類似の手順に従って、1-(3-tert-butyl-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-オンおよびシクロプロピルアミンから得る。LC(方法8) : $t_R = 0.95$ 分、質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 265 [M + H]⁺。

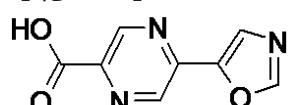
20

【0206】

中間体44

5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボン酸

【化96】



30

Na_2CO_3 水溶液(2M、14.5mL)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体(950mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中、5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(2.00g)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-[トリス(イソプロピル)シリル]-オキサゾール(4.70g)の混合物にアルゴン雰囲気下で添加する。反応混合物を終夜80で攪拌する。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残留物を水と混合し、4Nの塩酸(12mL)で酸性化する。酢酸エチルの添加で沈殿物が形成されるので、これを濾別し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄し、乾燥させる。LC(方法7) : $t_R = 0.46$ 分；質量スペクトル(ESI⁻) : m/z = 190 [M - H]⁻。

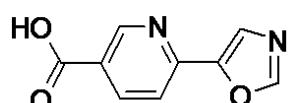
40

【0207】

中間体45

6-オキサゾール-5-イル-ニコチン酸

【化97】



標題化合物を、中間体45において記載した手順に類似の手順に従って、6-ブロモ-ニコチン酸および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-[トリス(イソプロピル)シリル]-オキサゾールから調製する。質

50

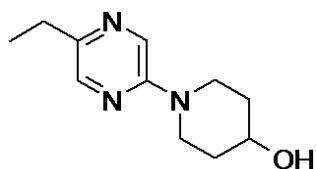
量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 189 [M - H]⁺。

【 0 2 0 8 】

中間体 4 6

1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オール

【 化 9 8 】



10

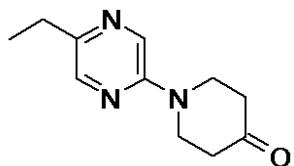
イソプロパノール (15 mL) 中、2 - プロモ - 5 - エチル - ピラジン (1 . 66 g) および 4 - ヒドロキシ - ピペリジン (2 . 24 g) の混合物を、オートクレーブ内で 150 °C にして終夜加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水およびジクロロメタンと混合する。水相をジクロロメタンで抽出し、混合有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 7) : t_R = 0 . 66 分、質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 208 [M + H]⁺。

【 0 2 0 9 】

中間体 4 7

1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

【 化 9 9 】



20

ジクロロメタン中、デス - マーチンペルヨージナンによる室温での酸化によって、標題化合物を 1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オールから調製する。LC (方法 7) : t_R = 0 . 73 分、質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 206 [M + H]⁺。

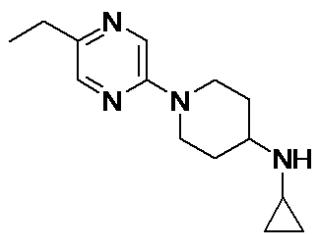
【 0 2 1 0 】

30

中間体 4 8

シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン

【 化 1 0 0 】



40

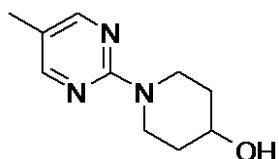
標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC (方法 7) : t_R = 0 . 65 分、質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 247 [M + H]⁺。

【 0 2 1 1 】

中間体 4 9

1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オール

【化101】



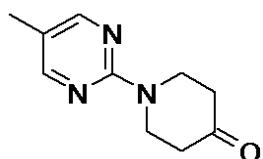
標題化合物を、中間体47において記載した手順に類似の手順に従って、2-クロロ-5-メチル-ピリミジンおよび4-ヒドロキシ-ピペリジンから調製する。LC(方法7) : $t_R = 0.48$ 分、質量スペクトル(ESI⁺) : $m/z = 194 [M + H]^+$ 。

【0212】

中間体50

1-(5-メチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-オン

【化102】



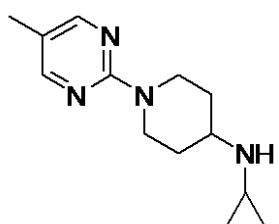
標題化合物を、中間体48において記載した手順に類似の手順に従って、1-(5-メチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-オールから調製する。LC(方法7) : $t_R = 0.54$ 分、質量スペクトル(ESI⁺) : $m/z = 192 [M + H]^+$ 。

【0213】

中間体51

シクロプロピル-[1-(5-メチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミン

【化103】



標題化合物を、中間体4において記載した手順に類似の手順に従って、1-(5-メチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC(方法7) : $t_R = 0.55$ 分、質量スペクトル(ESI⁺) : $m/z = 233 [M + H]^+$ 。

【0214】

中間体52

1-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-4-オール

【化104】



標題化合物を、中間体47において記載した手順に類似の手順に従って、2-ブロモ-5-メチル-ピラジンおよび4-ヒドロキシ-ピペリジンから調製する。LC(方法8) : $t_R = 0.94$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : $m/z = 194 [M + H]^+$ 。

【0215】

10

30

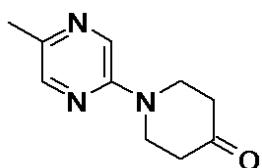
40

50

中間体 5 3

1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オン

【化 1 0 5】



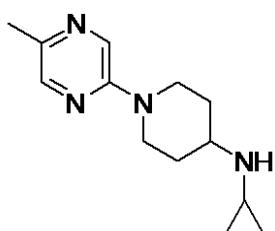
標題化合物を、中間体 4 8 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オンから調製する。L C (方法 7) : 10
 $t_R = 0.56$ 分、質量スペクトル (E S I⁺) : $m/z = 192 [M + H]^+$ 。

【0 2 1 6】

中間体 5 4

シクロプロピル - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル]
- アミン

【化 1 0 6】



20

標題化合物を、中間体 4 において記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - オンおよびシクロプロピルアミンから調製する。L C (方法 7) : $t_R = 0.68$ 分、質量スペクトル (E S I⁺) : $m/z = 233 [M + H]^+$ 。

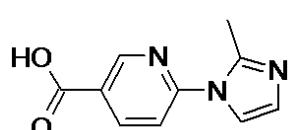
【0 2 1 7】

中間体 5 5

6 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボン酸

30

【化 1 0 7】



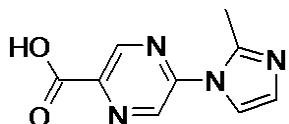
N - メチルピロリドン (6 m L) 中、メチル 6 - クロロピリジン - 3 - カルボキシレート (0.75 g) 、N , N - デイソプロピル - エチル - アミン (1.75 m L) および 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (0.58 g) の混合物を 100 °C にして終夜加熱する。追加の 2 - メチル - 1 H - イミダゾール (0.58 g) を添加し、反応を 100 °C で 2 日間継続する。酢酸エチルを添加し、混合物を飽和した塩化アンモニウムで洗浄する。有機相を Mg SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物であるエステルを MeOH (4 m L) に溶解し、水 (2 m L) 中 KOH (1.5 g) を添加し、室温で 2 時間保持する。MeOH を減圧下で除去し、水相を 1 N の HCl で酸性化し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を Mg SO₄ で乾燥させ、濃縮することによって標題化合物を得る。L C (方法 20) : $t_R = 0.51$ 分 ; 質量スペクトル (A P C I) : $m/z = 204 [M + H]^+$ 。40

【0 2 1 8】

中間体 5 6

5 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

【化108】



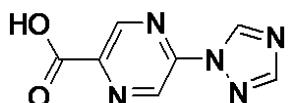
N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中、メチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート (0.75 g)、K₂CO₃ (1.8 g) および 2 - メチル - 1H - イミダゾール (1.3 g) の混合物を、100 °C にして終夜加熱する。LCMSによる粗生成物である混合物の分析は、けん化された生成物を示す。溶媒を蒸発させ、粗生成物を HPLC によって精製する。LC (方法20) : t_R = 0.27分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 205 [M + H]⁺。

【0219】

中間体57

5 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

【化109】



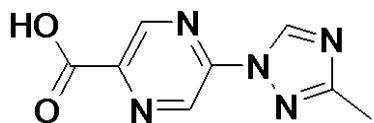
N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中、メチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート (0.75 g)、K₂CO₃ (1.8 g) および 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール (1.2 g) の混合物を、100 °C にして終夜加熱する。LCMSによる粗生成物である混合物の分析は、けん化された生成物を示す。生成物を 1N の HCl で酸性化し、沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得る。LC (方法20) : t_R = 1.06分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 192 [M + H]⁺。

【0220】

中間体58

5 - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸

【化110】



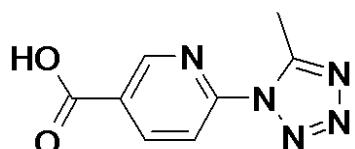
N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中、メチル5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート (0.75 g)、K₂CO₃ (1.8 g) および 3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール (1.2 g) の混合物を、100 °C にして終夜加熱する。LCMSによる粗生成物である混合物の分析は、けん化された生成物を示す。生成物を 1N の HCl で酸性化し、沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得る。LC (方法20) : t_R = 1.21分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 206 [M + H]⁺。

【0221】

中間体59

6 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - カルボン酸

【化111】



10

20

30

40

50

【0222】

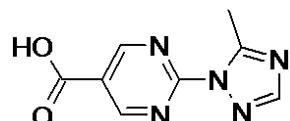
メチル6-アミノピリジン-3-カルボキシレート(1.52g)のジクロロメタン(10mL)およびピリジン(3mL)溶液に、無水酢酸(2g)を添加し、溶液を終夜室温で攪拌する。濃縮後、水およびジクロロメタンを添加し、有機層を分離し、飽和した水性CuSO₄、次いで水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮する。N-アシル化合物をMeCN(20mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(4g)およびSiCl₄(4mL)を添加し、混合物を終夜室温で攪拌する。反応物を、氷/NaHCO₃の混合物にゆっくりと添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮する。粗生成物であるエステルをMeOH(30mL)に溶解し、4MのNaOH(3mL)を添加し、室温で2時間攪拌する。混合物を6MのHClでpH7に中和し、濃縮し、次いで6MのHClで酸性化し、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、標題化合物を得る。LC(方法20): t_R = 1.52分；質量スペクトル(APCI): m/z = 206 [M + H]⁺。

【0223】

中間体60

2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

【化112】



10

20

2-クロロピリミジン-5-カルボン酸(1.5g)をMeOH(25mL)に溶解し、ヒドラジン(5mL)を室温で添加する。発熱反応が生じ、固体沈殿物が形成する。固体を濾別し、少しのMeOHで洗浄し、吸引により乾燥させてヒドラジン中間体を得る。ヒドラジンを酢酸(4mL)に溶解し、N-((ジメチルアミノ)メチレン)アセトアミド[米国特許出願公開第2007/0111984号の手順によって、アセトアミドおよびN,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールから生成する](2.0g)を添加し、90°で1時間加熱する。冷却および濃縮後、残留物をHPLCで精製して、標題化合物を得る。LC(方法20): t_R = 1.24分；質量スペクトル(APCI): m/z = 206 [M + H]⁺。

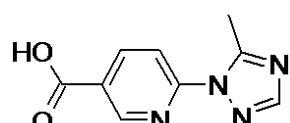
30

【0224】

中間体61

6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボン酸

【化113】



40

2-クロロ-5-シアノピリジン(1.5g)を室温でヒドラジン(6mL)に溶解すると、発熱反応が生じ、固体沈殿物が形成する。水を添加し、固体を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、ヒドラジン中間体を得る。ヒドラジンを酢酸(7mL)中に懸濁させ、N-((ジメチルアミノ)メチレン)アセトアミド[米国特許出願公開第2007/0111984号の手順によって、アセトアミドおよびDMF-ジメチルアセタールから生成する](700mg)を添加し、90°で5.5時間加熱する。追加のN-((ジメチルアミノ)メチレン)アセトアミド(200mg)を添加し、混合物を90°で3時間加熱する。冷却および濃縮後、残留物を、0%~100%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、中間体ニトリルを得る。ニトリルをMeOH(10mL)に溶解し、4MのNaOH(2mL)を添加し、65°で1

50

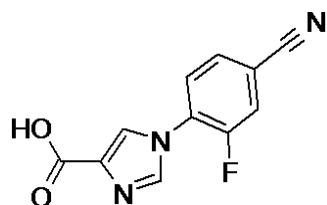
6時間加熱する。混合物を6MのHClで中和し、濃縮し、次いで6MのHClでpH2に酸性化する。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、吸引により乾燥させて、標題化合物を得る。LC(方法20) : $t_R = 1.53$ 分; 質量スペクトル(APCI) : m/z = 205 [M + H]⁺。

【0225】

中間体62

1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化114】



10

N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中、1H-イミダゾール-4-カルボン酸(500mg)、4-フルオロ-3-フルオロベンゾニトリル(0.93g)、およびN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(3.6mL)の混合物を120にして終夜加熱する。粗生成物をHPLCによって精製する。LC(方法20) : $t_R = 1.85$ 分; 質量スペクトル(APCI) : m/z = 232 [M + H]⁺。

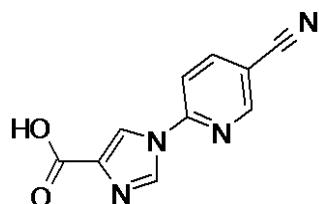
【0226】

20

中間体63

1-(5-シアノピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化115】



30

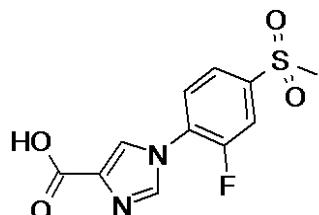
N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中、1H-イミダゾール-4-カルボン酸(500mg)、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(0.93g)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.6mL)の混合物を120にして終夜加熱する。粗生成物をHPLCによって精製する。LC(方法20) : $t_R = 1.73$ 分; 質量スペクトル(APCI) : m/z = 215 [M + H]⁺。

【0227】

中間体64

1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化116】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中、1H-イミダゾール-4-カルボン酸(500mg)、1,2-ジフルオロ-4-メタンスルホニルベンゼン(1.2g)、およびN,N-ジイソプロピル-エチルアミン(4mL)の混合物を120にして終夜加熱する。粗生成物をHPLCによって精製する。LC(方法20) : $t_R = 1.69$ 分; 質量スペクトル(APCI) : m/z = 285 [M + H]⁺。

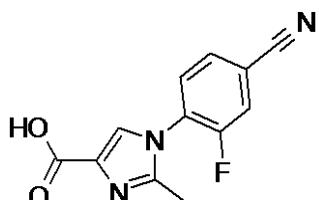
50

【0228】

中間体65

1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化117】



10

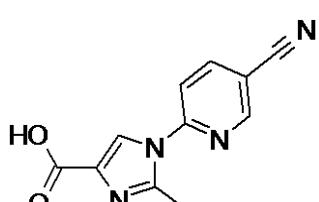
N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)中、2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400 mg)、4-フルオロ-3-フルオロベンゾニトリル(0.53 g)、およびK₂CO₃(1.3 g)の混合物をマイクロ波中で30分間にわたって100℃に加熱する。粗生成物をHPLCによって精製する。LC(方法20): t_R = 1.24分；質量スペクトル(APCI): m/z = 246 [M + H]⁺。

【0229】

中間体65

1-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化118】



20

DMF(6 mL)中、2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(490 mg)、6-クロロピリジン-3-カルボニトリル(800 mg)、およびK₂CO₃(1.1 g)の混合物を100℃にして終夜加熱する。粗生成物をHPLCによって精製する。LC(方法20): t_R = 0.73分；質量スペクトル(APCI): m/z = 229 [M + H]⁺。

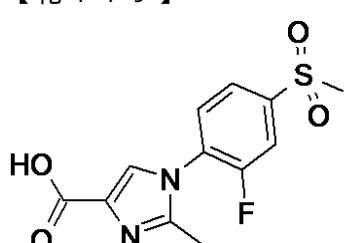
30

【0230】

中間体66

1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【化119】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)中、2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(500 mg)、N,N-ジイソプロピル-エチル-アミン(4 mL)および1,2-ジフルオロ-4-メタンスルホニルベンゼン(1.2 g)の混合物を120℃にして終夜加熱する。粗生成物をHPLCによって精製する。LC(方法20): t_R = 0.90分；質量スペクトル(APCI): m/z = 299 [M + H]⁺。

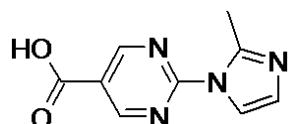
【0231】

50

中間体 6 7

2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 1 2 0】



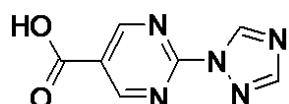
3 . 75 mL の N , N - ジメチルホルムアミド中、2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 (0 . 75 g) 、2 - メチルイミダゾール (0 . 117 g) および炭酸カリウム (1 . 96 g) をマイクロ波中で 50 °C において 30 分間加熱し、次いで室温に冷却し、3 mL の 1 N の HCl で酸性化し、続いて濃縮 HCl を添加して pH 2 にする。沈殿物を濾過し、最小量の水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥することによって、標題化合物を得る。LC (方法 20) : $t_R = 0 . 48$ 分 ; 質量スペクトル (APCI) : m / z = 205 [M + H]⁺。

【0232】

中間体 6 8

2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 1 2 1】



3 . 75 mL の N , N - ジメチルホルムアミド中、2 - クロロピリミジン - 5 - カルボン酸 (0 . 75 g) 、1 , 2 , 4 - 1 H - トリアゾール (0 . 98 g) および炭酸カリウム (1 . 96 g) をマイクロ波中で 50 °C において 30 分間加熱し、次いで室温に冷却し、3 mL の 1 N の HCl で酸性化し、続いて濃縮 HCl を添加して pH 2 にする。沈殿物を濾過し、最小量の水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥することによって、標題化合物を得る。LC (方法 20) : $t_R = 0 . 82$ 分 ; 質量スペクトル (APCI) : m / z = 192 [M + H]⁺。

【0233】

中間体 6 9

4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニトリル

【化 1 2 2】



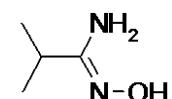
4 - ヒドロキシピペリジン (10 g) を 20 mL のジクロロメタンに溶解し、NaHCO₃ (16 . 6 g) の H₂O (10 mL) 溶液に 0 °C で滴下添加する。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次に 3 M の臭化シアン (36 . 3 mL) を添加する。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで室温に 12 時間温める。混合物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、抽出する。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (0 % ~ 100 %) の酢酸エチル / ヘキサン) 、標題化合物を得る。LC (方法 20) : $t_R = 0 . 49$ 分 ; 質量スペクトル (APCI) : m / z = 127 [M + H]⁺。

【0234】

中間体 7 0

N - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド

【化 1 2 3】



10

20

30

40

50

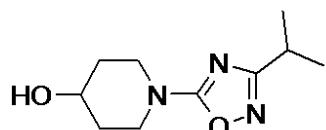
イソブチロニトリル(5ml)およびH₂O中50%ヒドロキシルアミン(15ml)を封止管内で混合し、80℃に4時間加熱する。混合物を濃縮し、高真空中で終夜乾燥させて、N-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミドアミド(4.7g)を得、それをさらなる精製なしに使用した。

【0235】

中間体71

1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-オール

【化124】



10

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニトリル(3.0g)およびN-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミド(2.9g)を、酢酸エチルに溶解し(20ml)、Et₂O中1MのZnCl₂(29ml)を添加する。沈殿物が形成されるので、溶媒をデカントにより除去する。追加のEt₂O(20ml)を添加して沈殿物を洗浄し、デカントにより除去する。Et₂O(20ml)を添加した後、濃縮HCl(7.5ml)を添加し、混合物を100℃にして3.5時間加熱する。混合物を濃縮し、H₂O(5ml)に再溶解し、濃縮NaHCO₃を添加することによって塩基性にする。水層をジクロロメタン(2×50mL)で抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(0%~100%の酢酸エチル/ヘキサン)、標題化合物を得る。LC(方法20): t_R = 1.56分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 212 [M + H]⁺。

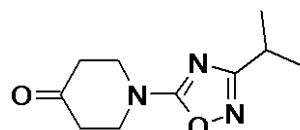
20

【0236】

中間体72

1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-オン

【化125】



30

1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-オール(0.5g)をジクロロメタン(75mL)に溶解し、4A分子ふるい(4g)を添加した後、N-メチルモルホリン-N-オキシド(1.52g)および過ルテニウム酸(perrhutenate)テトラプロピルアンモニウム(0.018g)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌する。次に、反応物を、セライトを介して濾過し、母液を水(2×50mL)で洗浄する。次に、水層を混合し、ジクロロメタン(100mL)で逆抽出する。ジクロロメタン層を混合し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC(方法20): t_R = 1.67分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 210 [M + H]⁺。

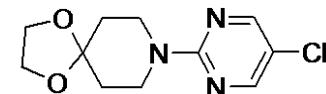
40

【0237】

中間体73

8-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化126】



50

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (2 . 39 g) を、ガラス製の圧力反応容器内で、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 、1, 4 - ジオキサン (75 mL) およびトリエチルアミン (6 . 7 mL) 中、2, 5 - ジクロロピリミジン (2 . 44 g) と混合し、120 で 16 時間、攪拌下で加熱する。冷却した後、橙色の溶液を濃縮し、ジクロロメタン (100 mL) と水 (100 mL) に分離させる。水層をジクロロメタン (100 mL) で抽出する。ジクロロメタン層を混合し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 20) : t_R = 2 . 24 分 ; 質量スペクトル (APCI) : m / z = 256 [M + H]⁺。

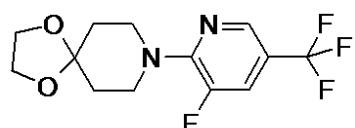
【 0238 】

中間体 74

10

8 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン

【 化 127 】



1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 76 g) 、2 - プロモ - 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - ピリジン (2 . 95 g) 、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 、1, 4 - ジオキサン (75 mL) およびトリエチルアミン (5 . 07 mL) を、密封容器内で、120 で 1 時間、攪拌下で加熱する。冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) に分離させる。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、混合した酢酸エチル層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC (方法 21) : t_R = 7 . 59 分 ; 質量スペクトル (APCI) : m / z = 307 [M + H]⁺。

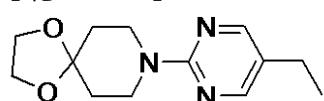
【 0239 】

中間体 75

8 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン

【 化 128 】

30



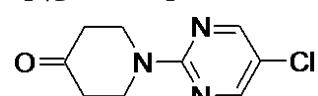
1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (1 . 76 g) 、2 - クロロ - 5 - エチルピリミジン (1 . 7 g) 、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 、1, 4 - ジオキサン (75 mL) およびトリエチルアミン (5 . 07 mL) を、密閉した容器内で、120 で 22 時間、攪拌下で加熱する。冷却した後、混合物を濃縮し、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) に分離させる。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、混合した酢酸エチル層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物を得る。LC (方法 20) : t_R = 1 . 73 分 ; 質量スペクトル (APCI) : m / z = 250 [M + H]⁺。

【 0240 】

中間体 76

1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オン

【 化 129 】



8 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン (4 . 2 g) を、6 M の HCl (50 mL) に溶解し、室温で 60 時間攪拌す

50

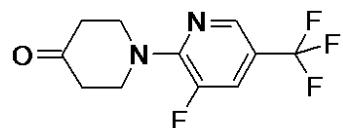
る。溶液を氷浴で冷却し、4 MのNaOH(90mL)を数回に分けて添加して、溶液を強塩基性(pH約14)にする。混合物をジクロロメタン(2×200mL)で抽出し、混合したジクロロメタン層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC(方法21): t_R=4.21分; 質量スペクトル(APCI): m/z=212[M+H]⁺。

【0241】

中間体77

1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-オン

【化130】



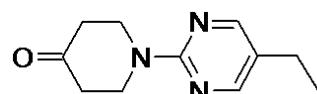
標題化合物を、中間体76について記載した手順に類似の手順に従って、8-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンから調製する。LC(方法20): t_R=2.27分; 質量スペクトル(APCI): m/z=263[M+H]⁺。

【0242】

中間体78

1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-オン

【化131】



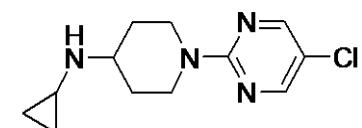
標題化合物を、中間体76について記載した手順に類似の手順に従って、(8-(5-エチルピリミジン-2-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンから調製する。LC(方法21): t_R=2.74分; 質量スペクトル(APCI): m/z=206[M+H]⁺。

【0243】

中間体79

1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-シクロプロピルピペリジン-4-アミン

【化132】



1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-オン(1.5g)を無水ジクロロメタン(25mL)に溶解し、シクロプロピルアミン(0.42g)を添加した後、冰酢酸(0.80mL)を添加する。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.8g)を窒素下で一度に添加し、得られた混合物を室温で17時間攪拌する。混合物をジクロロメタン(25mL)で希釈し、3MのHCl(75mLおよび50mL)で抽出する。混合HCl層を氷上で冷却し、混合物が強塩基性(pH約14)になるまで、4MのNaOH(100mL)を数回に分けて添加する。次に、混合物をジクロロメタン(150mLおよび100mL)で抽出し、混合したジクロロメタン層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得る。LC(方法21): t_R=2.57分; 質量スペクトル(APCI): m/z=253[M+H]⁺。

【0244】

中間体80

N-シクロプロピル-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-

10

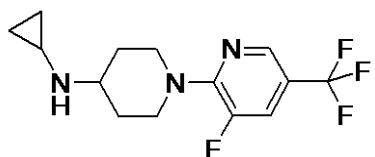
20

30

40

50

イル] ピペリジン - 4 - アミン
【化 133】

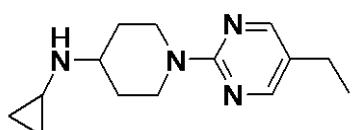


標題化合物を、中間体 7 9 について記載した手順に類似の手順に従って、1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC (方法 21) : $t_R = 3.76$ 分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 304 [M + H]⁺。
10

【0245】

中間体 8 1

N - シクロプロピル - 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン
【化 134】



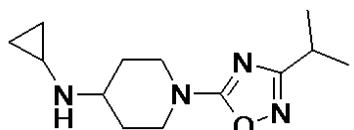
標題化合物を、中間体 7 9 について記載した手順に類似の手順に従って、1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC (方法 21) : $t_R = 2.08$ 分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 247 [M + H]⁺。
20

【0246】

中間体 8 2

N - シクロプロピル - 1 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - アミン

【化 135】



30

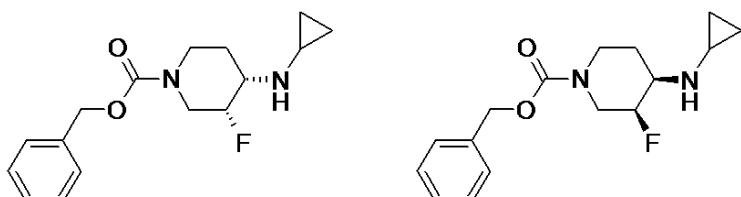
標題化合物を、中間体 7 9 について記載した手順に類似の手順に従って、1 - [3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 4 - オンから調製する。LC (方法 21) : $t_R = 2.09$ 分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 251 [M + H]⁺。

【0247】

中間体 8 3 および 8 4

異性体 1 (第 1 の溶出) として任意に割り当てられるベンジル (3R, 4S) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび異性体 2 (第 2 の溶出) として任意に割り当てられるベンジル (3S, 4R) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート
40

【化 136】



ベンジル - 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (10.0 g)
50 およびシクロプロピルアミン (2.5 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、ト

リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.1g)および冰酢酸(5.0g)を添加する。反応混合物を室温で20時間攪拌する。次に、pH10に達するように60mLの2NのNaOHを添加する。混合物をジクロロメタン(2×50mL)で抽出する。混合有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(ジクロロメタン/MeOH 90:10)、主にシス異性体の混合物として所望の生成物を得る[LC(方法20): $t_R = 1.98$ 分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 293 [M+H]⁺]。キラルSFC分離(キラルSFC法22)によって、異性体1(第1の溶出; 7.25分)および異性体2(第2の溶出; 9.41分)として任意に割り当てられる、分離した標題化合物(未知の絶対立体配置を有するシス異性体)を得る。

10

【0248】

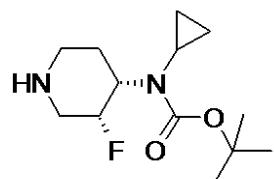
以下において、中間体83および84から導出されるすべての化合物は、これらのそれぞれに対してここで選ばれたものと同じ、任意に割り当てられる構成が割り当てられる。

【0249】

中間体85

t _{er} _t - ブチルN - シクロプロピル - N - [(3R,4S)-3 - フルオロピペリジン - 4 - イル]カルバメート

【化137】



20

ベンジル(3R,4S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(異性体1として任意に割り当てられる)(3.0g)を、1:1テトラヒドロフラン/水(100mL)に溶解し、NaOH(800mg、20mmol)、続いてBOC₂O(2.6g)を添加し、終夜室温で急速に攪拌する。反応物を加熱還流させ、追加のBOC₂Oを数回に分けて(3×2.6g)2日間かけて添加する。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物をブラインド洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮する。酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、BOC保護された中間体を得、MeOH/ジクロロメタンでの溶出によって、回収したアミンを得る。中間体を酢酸エチル(30mL)に再溶解し、10%Pd/C(200mg)を添加し、反応混合物を、H₂の雰囲気下、室温で2時間攪拌する。セライトを介した濾過および濃縮によって、標題化合物を得る。LC(方法20): $t_R = 1.95$ 分; 質量スペクトル(APCI): m/z = 259 [M+H]⁺。

30

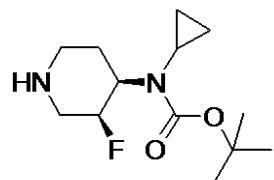
【0250】

中間体86

t _{er} _t - ブチルN - シクロプロピル - N - [(3S,4R)-3 - フルオロピペリジン - 4 - イル]カルバメート

40

【化138】



標題化合物を、中間体85について記載した手順に類似の手順に従って、ベンジル(3S,4R)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(異性体2として任意に割り当てられる)から調製する。LC(方法20): t_R

50

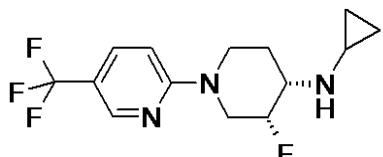
= 2 . 0 2 分 ; 質量スペクトル (A P C I) : m / z = 2 5 9 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 1 】

中間体 8 7

(3 R , 4 S) - N - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - アミン

【 化 1 3 9 】



10

t e r t - ブチル N - シクロプロピル - N - [(3 R , 4 S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] カルバメート (1 0 0 m g) 、 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (1 4 1 m g) および E t ₃N (7 8 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液を、マイクロ波反応器中で 1 3 0 において 3 時間加熱する。濃縮後、残留物を 0 % ~ 3 0 % の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、中間体生成物を得る [L C (方法 2 0) : t _R = 3 . 1 9 分 ; 質量スペクトル (A P C I) : m / z = 4 0 4 [M + H] ⁺] 。 B o c - アミンをジクロロメタン (3 m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を添加し、溶液を室温で 1 時間攪拌する。濃縮後、ジクロロメタン (3 m L) および 2 M の N a O H (2 m L) を添加し、有機層を分離し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、標題化合物を得る。 L C (方法 2 0) : t _R = 1 . 9 9 分 ; 質量スペクトル (A P C I) : m / z = 3 0 4 [M + H] ⁺。

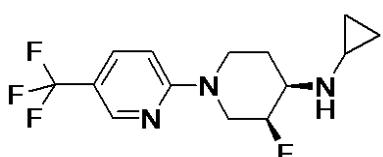
20

【 0 2 5 2 】

中間体 8 8

(3 S , 4 R) - N - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - アミン

【 化 1 4 0 】



30

標題化合物を、中間体 8 7 について記載した手順に類似の手順に従って、t e r t - ブチル N - シクロプロピル - N - [(3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] カルバメートから調製する。 L C (方法 2 0) : t _R = 1 . 9 9 分 ; 質量スペクトル (A P C I) : m / z = 3 0 4 [M + H] ⁺。

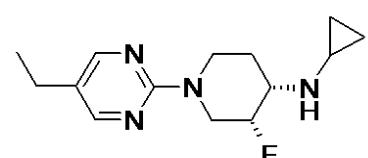
【 0 2 5 3 】

中間体 8 9

(3 R , 4 S) - N - シクロプロピル - 1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - アミン

40

【 化 1 4 1 】



標題化合物を、中間体 8 7 について記載した手順に類似の手順に従って、t e r t - ブチル N - シクロプロピル - N - [(3 R , 4 S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] カルバメートおよび 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。 L C (方法 2 0) : t _R = 1 . 8 0 分 ; 質量スペクトル (A P C I) : m / z = 2 6 5 [M + H] ⁺。

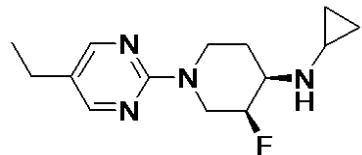
50

【0254】

中間体90

(3S,4R)-N-シクロプロピル-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-アミン

【化142】



10

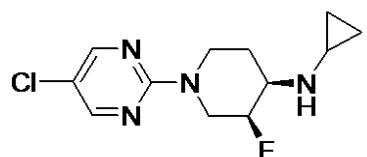
標題化合物を、中間体87について記載した手順に類似の手順に従って、*tert*-ブチルN-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメートおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法20) : $t_R = 1.80$ 分；質量スペクトル(APCI) : $m/z = 265 [M+H]^+$ 。

【0255】

中間体91

(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-N-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-アミン

【化143】



20

標題化合物を、中間体87について記載した手順に類似の手順に従って、*tert*-ブチルN-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメートおよび2,5-ジクロロピリミジンから調製する。LC(方法20) : $t_R = 1.86$ 分；質量スペクトル(APCI) : $m/z = 271 [M+H]^+$ 。

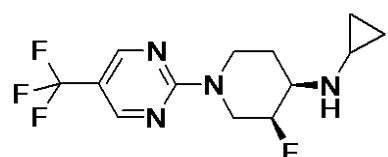
【0256】

中間体92

30

(3S,4R)-N-シクロプロピル-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-アミン

【化144】



標題化合物を、中間体87について記載した手順に類似の手順に従って、*tert*-ブチルN-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメートおよび2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリミジンから調製する。

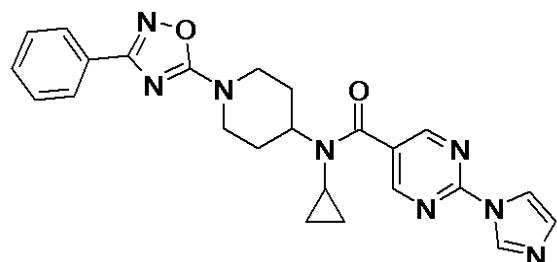
40

【0257】

(例1)

2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化145】



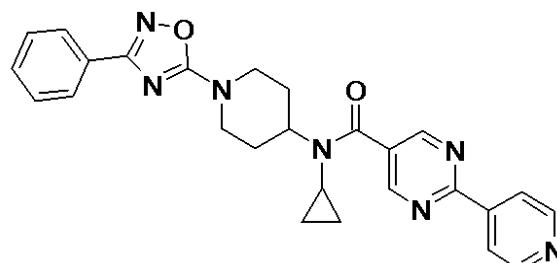
2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (75 mg) およびエチルジイソプロピルアミン (74 μ L) を、 2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (40 mg) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に室温で添加する。溶液を 10 分間攪拌した後、シクロプロピル - [1 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン (60 mg) を添加する。生成した混合物を 60 °C で 3 時間攪拌し、室温にして終夜冷却し、減圧下で濃縮する。粗生成物を HPLC で精製する ($H_2O / MeOH / TFA$) 。 LC (方法 1) : $t_R = 1.50$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 457 [M + H]⁺。

【0258】

(例2)

2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化146】



標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (3 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸から調製する。 LC (方法 2) : $t_R = 1.76$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 468 [M + H]⁺。

【0259】

(例3)

2 - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

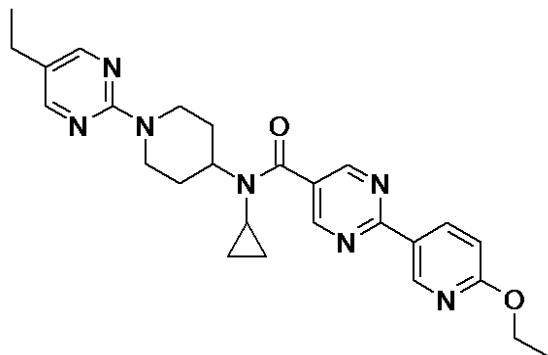
10

20

30

40

【化147】



N,N -ジメチルホルムアミド(2.0 mL)中、2-(6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミドトリフルオロ酢酸塩(48 mg)、エチルジイソプロピルアミン(52 μ L)、および2-クロロ-5-エチルピリミジン(14 mg)の混合物を120 °Cで4時間攪拌する。室温に冷却後、反応混合物をHPLCで精製して($H_2O/MeOH/TFA$)、標題化合物を得る。LC(方法3): $t_R = 2.10$ 分; 質量スペクトル(ESI $^+$): $m/z = 474 [M + H]^+$ 。

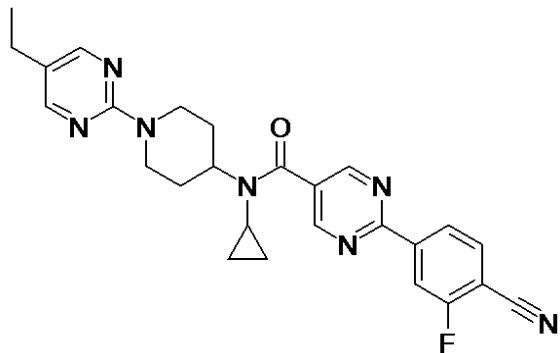
【0260】

(例4)

20

2-(6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化148】



標題化合物を、例3において記載した手順に類似の手順に従って、2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミドおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法3): $t_R = 2.01$ 分; 質量スペクトル(ESI $^+$): $m/z = 472 [M + H]^+$ 。

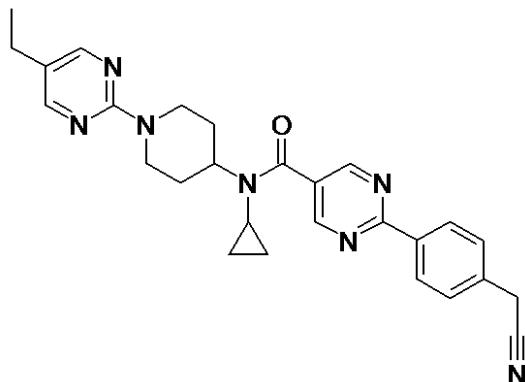
【0261】

(例5)

2-(4-シアノメチル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

40

【化149】



10

標題化合物を、例3において記載した手順に類似の手順に従って、2-(4-シアノメチル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミドおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法3): $t_R = 1.84$ 分；質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 468 [M + H]^+$ 。

【0262】

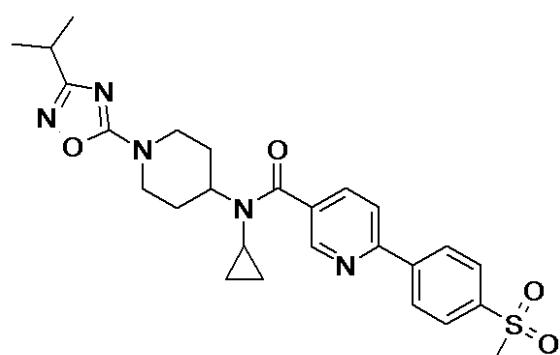
(例6)

N-シクロプロピル-N-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ニコチンアミド

20

【0263】

【化150】



30

塩化亜鉛のテトラヒドロフラン(4.52mL)0.5M溶液を、酢酸エチル(8mL)中、N-ヒドロキシ-イソブチルアミジン(58mg)およびN-(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ニコチンアミド(160mg)の混合物に室温で滴下添加する。反応混合物を50℃で2日間攪拌し、室温に冷却する。沈殿物を濾別し、エタノール(6mL)および冰酢酸(3mL)の混合物中で、1時間にわたって100℃に加熱する。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタンおよび10%のK₂CO₃水溶液を残留物に添加する。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をジエチルエーテルと共に粉碎して、標題化合物を得る。LC(方法8): $t_R = 1.51$ 分；質量スペクトル(ESI⁺): $m/z = 510 [M + H]^+$ 。

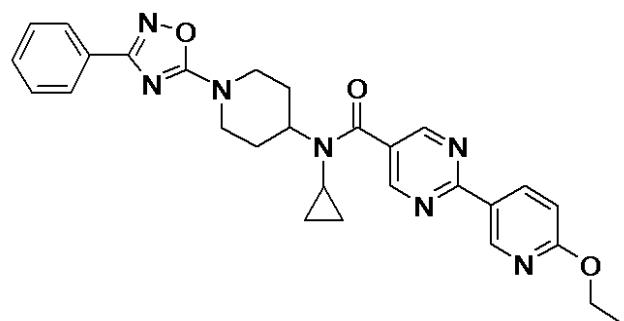
40

【0264】

(例7)

2-(6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化151】



10

標題化合物を、例6において記載した手順に類似の手順に従って、2-(6-エトキシ-2-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミドおよびN-ヒドロキシ-ベンズアミジンから調製する。
L C(方法3) : $t_R = 2.20$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 512 [M+H]⁺。

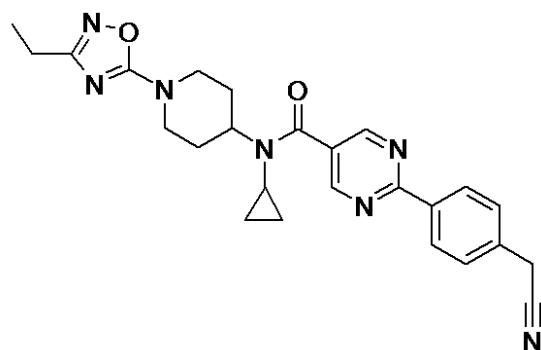
【0265】

(例8)

2-(4-シアノメチル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

20

【化152】



30

標題化合物を、例6において記載した手順に類似の手順に従って、2-(4-シアノメチル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミドおよびN-ヒドロキシ-プロピオンアミジンから調製する。
L C(方法3) : $t_R = 1.86$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 458 [M+H]⁺。

【0266】

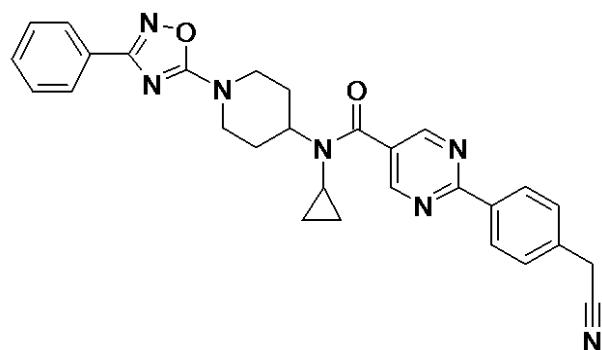
(例9)

2-(4-シアノメチル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

40

【0267】

【化153】



10

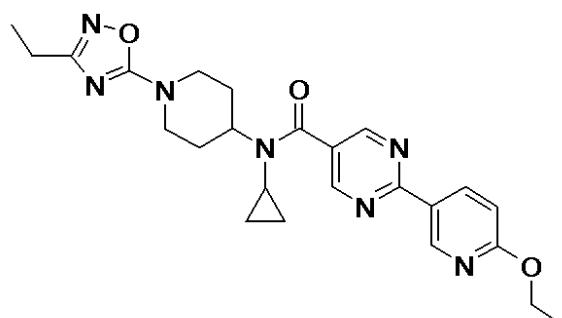
標題化合物を、例6において記載した手順に類似の手順に従って、2-(4-シアノメチル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミドおよびN-ヒドロキシ-ベンズアミジンから調製する。LC(方法3) : $t_R = 2.05$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 506 [M+H]⁺。

【0268】

(例10)

2-(6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド 20

【化154】



30

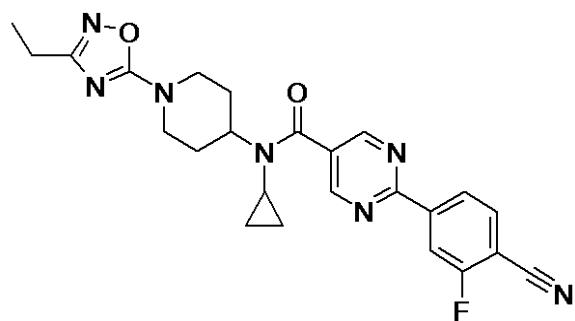
標題化合物を、例6において記載した手順に類似の手順に従って、2-(6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミドおよびN-ヒドロキシ-プロピオンアミジンから調製する。LC(方法3) : $t_R = 1.96$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 464 [M+H]⁺。

【0269】

(例11)

2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド 40

【化155】



10

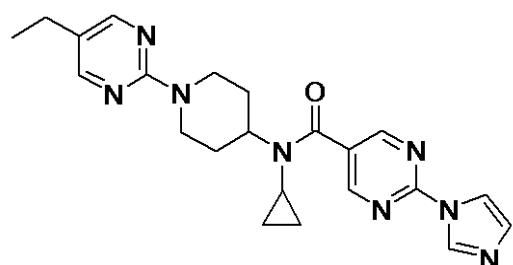
標題化合物を、例6において記載した手順に類似の手順に従って、2-(4-シアノ-3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミドおよびN-ヒドロキシ-プロピオンアミジンから調製する。LC(方法3): $t_R = 1.94$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 462 [M + H]⁺。

【0270】

(例12)

2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化156】



20

標題化合物を、例3において記載した手順に類似の手順に従って、2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミドおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法10): $t_R = 1.40$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 419 [M + H]⁺。

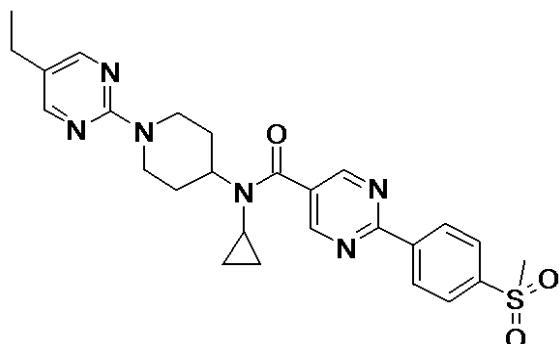
30

【0271】

(例13)

2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化157】



40

標題化合物を、例3において記載した手順に類似の手順に従って、2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-ピペリジン-4-イル-アミドおよび2-クロロ-5-エチルピリミジンから調製する。LC(方法10)

50

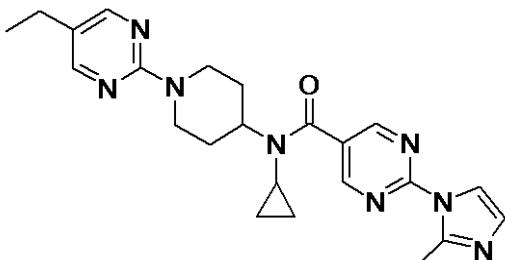
: $t_R = 1.80$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 507 [M + H]⁺。

【0272】

(例 14)

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化158】



10

標題化合物を、例 3において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドおよび2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC (方法 10) : $t_R = 1.39$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 433 [M + H]⁺。

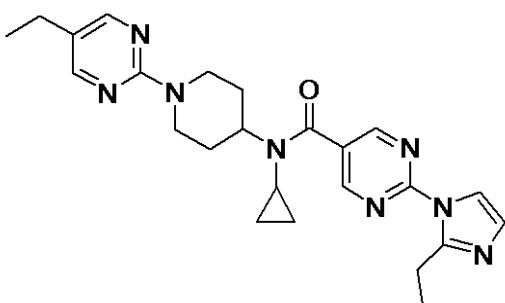
【0273】

(例 15)

20

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化159】



30

標題化合物を、例 3において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミドおよび2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンから調製する。LC (方法 10) : $t_R = 1.46$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 447 [M + H]⁺。

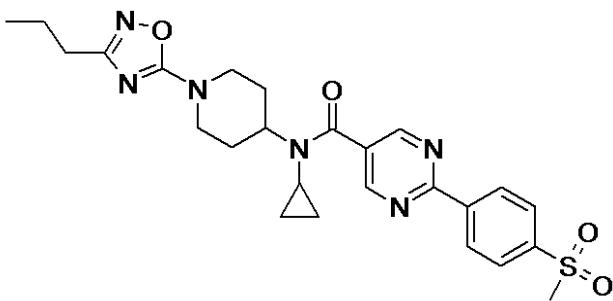
【0274】

(例 16)

2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

40

【化160】



50

標題化合物を、例 6 において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミドおよびN - ヒドロキシ - ブチルアミジンから調製する。L C (方法 10) : $t_R = 1.87$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 511 [M + H]⁺。

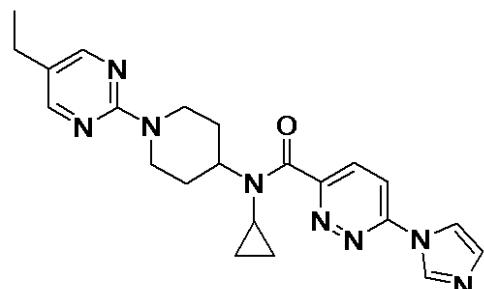
【0275】

(例 17)

6 - イミダゾール - 1 - イル - ピリダジン - 3 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 161】

10



標題化合物を、例 1 において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび6 - イミダゾール - 1 - イル - ピリダジン - 3 - カルボン酸から調製する。L C (方法 13) : $t_R = 2.44$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 419 [M + H]⁺。

20

【0276】

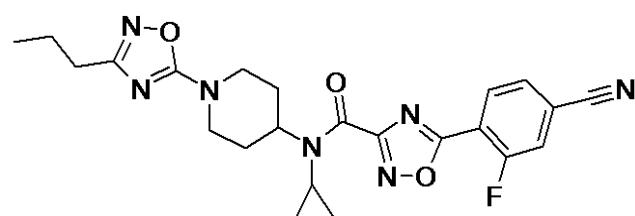
(例 18)

5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【0277】

【化 162】

30



塩化オキサリル (80 μL) を、氷浴中で冷やしたジクロロメタン (3 mL) 中、5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - カルボン酸 (50 mg) に滴下添加する。1滴のN, N - デメチルホルムアミドを添加し、氷浴を除去し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン (3 mL) を残留物に添加する。シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン (59 mg) およびトリエチルアミン (60 μL) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をHPLCで精製して (H₂O / MeOH / TFA)、標題化合物を得る。L C (方法 14) : $t_R = 1.40$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 466 [M + H]⁺。

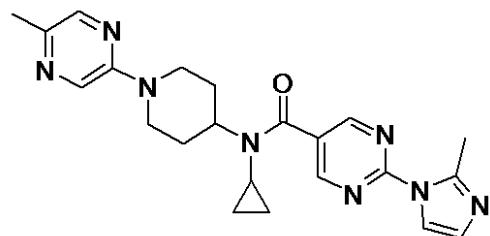
40

【0278】

(例 19)

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 1 6 3】



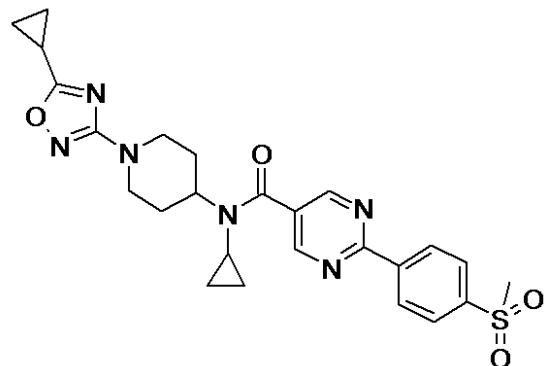
N - メチル - 2 - ピロリジノン (1 . 0 m L) 中、 2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド (4.4 mg 、中間体 20) 、 2 - クロロ - 5 - メチルピラジン (1.5 mg) およびエチルジイソプロピルアミン (3.5 μ L) の混合物を、マイクロ波オーブン中で 200 °C において 30 分間加熱する。溶媒を除去した後、残留物を HPLC で精製して (H₂O / MeOH / TFA) 、標題化合物を得る。LC (方法 3) : $t_R = 0.92$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 419 [M + H]⁺。

〔 0 2 7 9 〕

(例 20)

2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル
- [1 - (5 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 1 6 4】



ヒドロキシルアミン塩酸塩(21mg)を、エタノール(30mL)中、2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミド(130mg、中間体22)およびエチルジイソブロピルアミン(63μL)に添加し、混合物を4時間還流させる。別の10mgのヒドロキシルアミン塩酸塩を添加し、混合物を1時間還流させ、室温で12時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLCで精製して(MeOH/H₂O/TFA)、2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン-4-イル]-アミドを中間体として得る。続いて、50mgの上述の中間体をテトラヒドロフラン(10mL)に添加し、続いてエチルジイソブロピルアミン(28μL)およびシクロプロパンカルボニルクロリド(10μL)を添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。アセトニトリルを添加し、混合物を12時間還流させる。溶媒の除去後、残留物をHPLCで精製して(MeOH/H₂O/アンモニア)、所望の生成物を得る。LC(方法16): t_R = 1.17分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 509 [M + H]⁺。

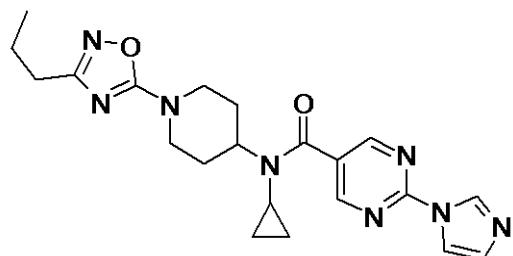
[0 2 8 0]

(例 2 1)

2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【0281】

【化165】



10

酢酸エチル (12 mL) およびテトラヒドロフラン中、2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド (50 mg、中間体33) およびN - ヒドロキシ - ブチルアミジン (30 mg) に、塩化亜鉛 (0.64 mL、テトラヒドロフラン中 0.7 M) を添加し、混合物を2週間攪拌する。塩化亜鉛溶液およびN - ヒドロキシ - ブチルアミジンを再び添加し、攪拌を室温で24時間継続する。溶媒を減圧下で除去し、エタノール (15 mL) および濃縮HCl溶液 (0.5 mL) を添加し、混合物を還流下で3時間攪拌する。溶媒の除去後、残留物をHPLCで精製して (MeOH、H₂O、アンモニア)、所望の生成物を得る。LC (方法3) : $t_R = 1.51$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 423 [M + H]⁺。

20

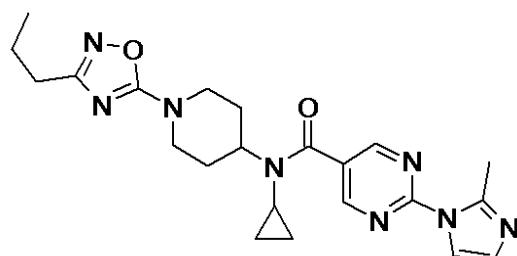
【0282】

(例22)

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【0283】

【化166】



30

標題化合物を、例21において記載した手順に類似の手順に従って、2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド (中間体31) から調製する。LC (方法3) : $t_R = 1.55$ 分；質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 437 [M + H]⁺。

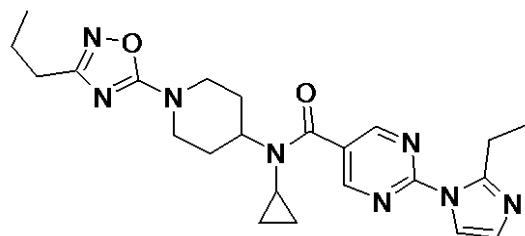
【0284】

40

(例23)

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化167】



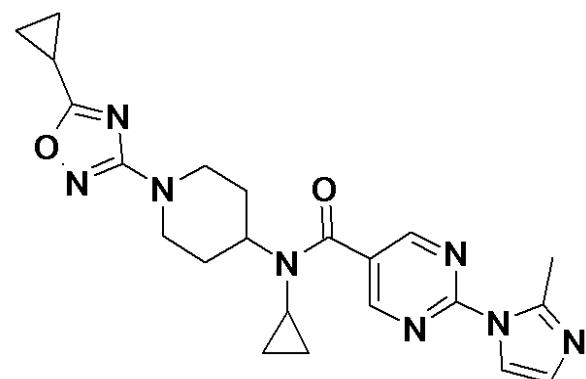
標題化合物を、例21において記載した手順に類似の手順に従って、2-(2-エチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミド(中間体32)から調製する。L C(方法3): $t_R = 1.56$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 451 [M + H]⁺。

【0285】

(例24)

2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化168】



中間体(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ピペリジン誘導体をさらなる精製なしに使用し、1,4-ジオキサンをそれに続く第2のステップのための溶媒として使用した以外は、例20において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物を2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸(1-シアノ-ピペリジン-4-イル)-シクロプロピル-アミド(中間体31)から調製する。L C(方法16): $t_R = 0.88$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 435 [M + H]⁺。

【0286】

(例25)

2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

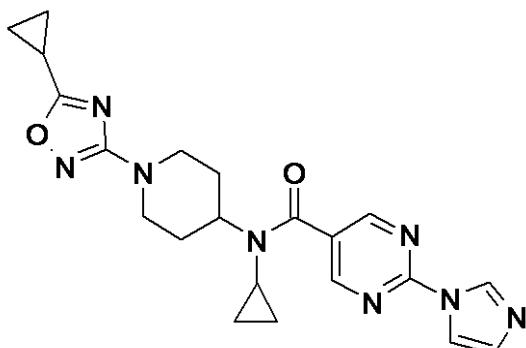
10

20

30

40

【化169】



10

中間体(N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン誘導体をさらなる精製なしに使用し、1 , 4 - ジオキサンをそれに続く第2のステップのための溶媒として使用した以外は、例20において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物を2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド(中間体33)から調製する。LC(方法16) : $t_R = 0.8$ 分 ; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 421 [M + H]⁺。

【0287】

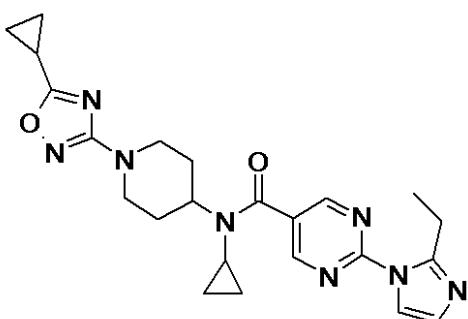
(例26)

2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (5 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

20

【0288】

【化170】



30

ヒドロキシリルアミン塩酸塩(36 mg)を、エタノール(30 mL)中、2 - (2 - エチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イル) - シクロプロピル - アミド(180 mg , 中間体32)およびエチルジイソプロピルアミン(0.1 mL)に添加し、混合物を4時間還流させる。別の10 mg のヒドロキシリルアミン塩酸塩を添加し、混合物を1時間還流させ、室温で12時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去して、それぞれの(N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン誘導体を中間体として得る。続いて、50 mg の上述の中間体をテトラヒドロフラン(10 mL)に添加し、続いてエチルジイソプロピルアミン(32 μ L)およびシクロプロパンカルボニルクロリド(11 μ L)を添加する。混合物を室温で1.5時間攪拌する。アセトニトリルを添加し、混合物を5時間還流させる。混合物を濃縮し、1 , 2 - ジクロロエタン(dichloroethane)(2.0 mL)および(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム水酸化物(Burgess試薬、75 mg)を添加し、混合物を、マイクロ波オーブン中で15分間にわたって130℃に加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残留物をHPLCで精製して(MeOH / H₂O / TFA)、所望の生成物を得る。LC(方法9) : $t_R = 1.09$ 分 ; 質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 449 [M + H]⁺。

40

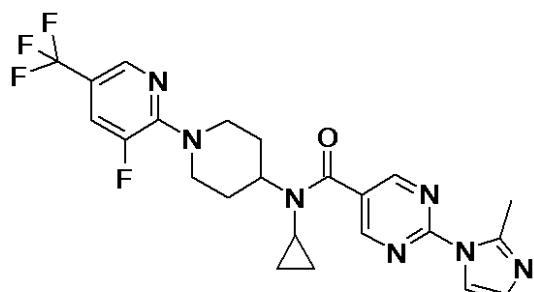
【0289】

50

(例 27)

2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - (3 ' - フルオロ - 5 ' - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - アミド

【化 171】



10

N - メチル - 2 - ピロリジノン (1 mL) 中、 2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル - アミド (44 mg) 、 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (22 mg) 、 およびエチルジイソプロピルアミン (35 μL) の混合物を、マイクロ波オーブン中で 0 . 5 時間にわたって 200 °C に加熱する。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取 HPLC によって精製する (MeOH / H₂O / アンモニア) 。

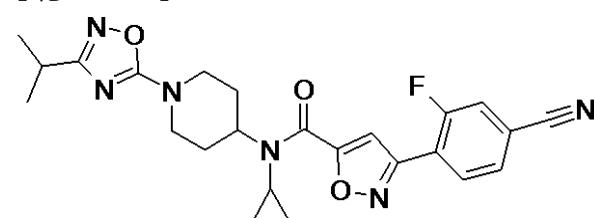
LC (方法 16) : $t_R = 1.29$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 490 [M + H]⁺ 。

【0290】

(例 28)

3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 172】



30

標題化合物を、例 18 において記載した手順に類似の手順に従って、 3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 5 - カルボン酸およびシクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンから調製する。 LC (方法 18) : $t_R = 1.23$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 465 [M + H]⁺ 。

【0291】

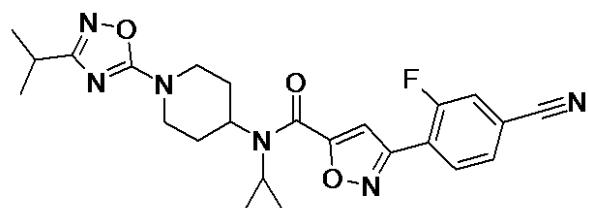
(例 29)

5 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【0292】

40

【化173】



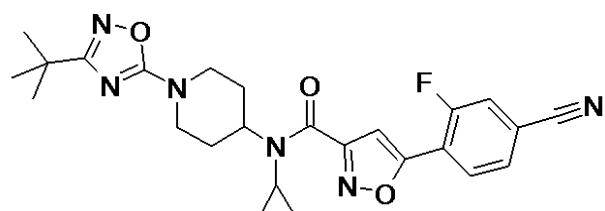
標題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸およびシクロプロピル-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミンから調製する。LC(方法18): $t_R = 1.23$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 465 [M + H]⁺。

【0293】

(例30)

5-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸[1-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-シクロプロピル-アミド

【化174】



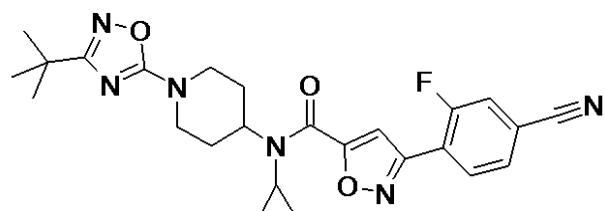
標題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、5-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸および[1-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-シクロプロピル-アミンから調製する。LC(方法18): $t_R = 1.29$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 479 [M + H]⁺。

【0294】

(例31)

3-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボン酸[1-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-シクロプロピル-アミド

【化175】



標題化合物を、例18において記載した手順に類似の手順に従って、3-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボン酸および[1-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-シクロプロピル-アミンから調製する。LC(方法18): $t_R = 1.29$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 479 [M + H]⁺。

【0295】

(例32)

5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボン酸[1-(3-tert-ブチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-シクロプロ

10

20

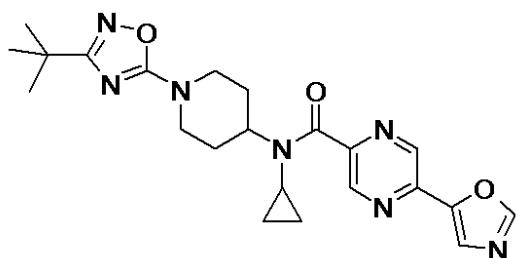
30

40

50

ピル - アミド

【化 176】



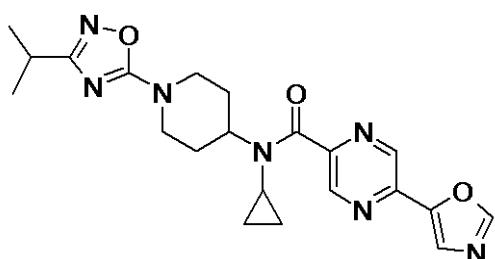
標題化合物を、例 1において記載した手順に類似の手順に従って、[1 - (3 - t e r t - ブチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - シクロプロピル - アミンおよび 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸から調製する。L C (方法 8) : $t_R = 1 . 5 7$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 438 [M + H]⁺。

【0296】

(例 33)

5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸シクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド

【化 177】



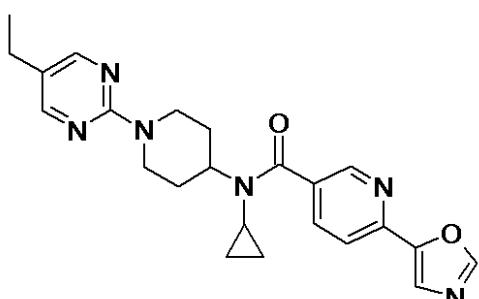
クロロ - N , N , N ' , N ' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェートを試薬として、テトラヒドロフランを溶媒として使用して、例 1において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物をシクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび 5 - オキサゾール - 5 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸から調製する。L C (方法 8) : $t_R = 1 . 4 7$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 424 [M + H]⁺。

【0297】

(例 34)

N - シクロプロピル - N - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

【化 178】



標題化合物を、例 1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。L C (方法 7) : $t_R = 1 . 0 2$

10

20

30

40

50

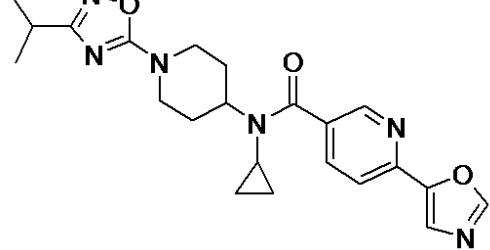
分；質量スペクトル（ESI⁺）：m/z = 419 [M + H]⁺。

【 0 2 9 8 】

(例35)

N - シクロプロピル - N - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチニアミド
【化 179】

K 10 T, 5 A



10

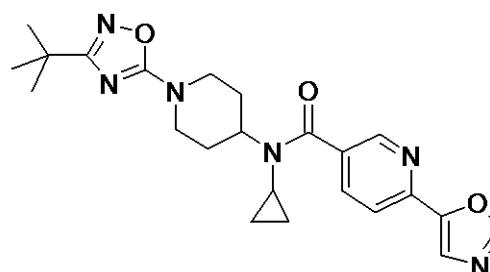
標題化合物を、例 1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。 LC (方法 7) : $t_R = 1.08$ 分 ; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 423 [M + H]⁺。

【 0 2 9 9 】

(例36)

N - [1 - (3 - t e r t - ブチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - N - シクロプロピル - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

【化 1 8 0】



30

標題化合物を、例 1において記載した手順に類似の手順に従って、[1 - (3 - t e r t - ブチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - シクロプロピル - アミンおよび 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。
 L C (方法 7) : $t_R = 1.16$ 分 ; 質量スペクトル (E S I ⁺) : m / z = 437 [M + H] ⁺。

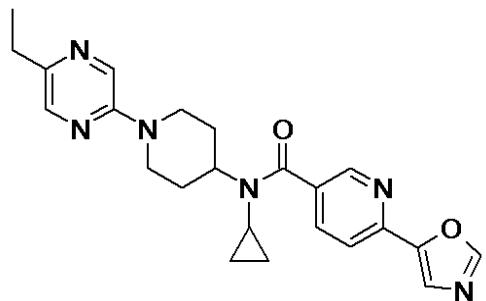
[0 3 0 0]

(例37)

N - シクロプロピル - N - [1 - (5 - エチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

40

【化181】



10

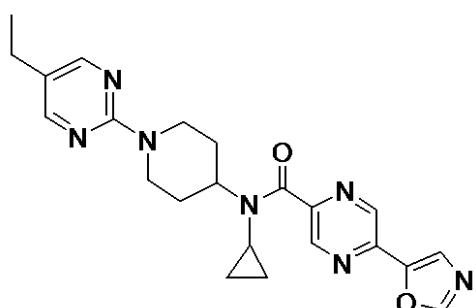
標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミンおよび6-オキサゾール-5-イル-ニコチン酸から調製する。LC(方法7): $t_R = 1.05$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 419 [M + H]⁺。

【0301】

(例38)

5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボン酸シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化182】



20

塩化オキサリルの代わりに塩化チオニルを使用して、例18において記載した手順に類似の手順に従って、標題化合物を、シクロプロピル-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミンおよび5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボン酸から調製する。LC(方法7): $t_R = 1.03$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 420 [M + H]⁺。

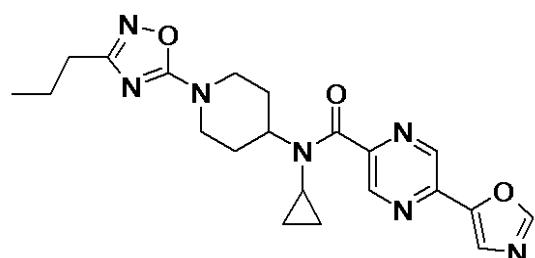
30

【0302】

(例39)

5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボン酸シクロプロピル-[1-(3-プロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミド

【化183】



40

標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル-[1-(3-プロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-アミンおよび5-オキサゾール-5-イル-ピラジン-2-カルボン酸から調製する。LC(方法8): $t_R = 1.48$ 分; 質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 424

50

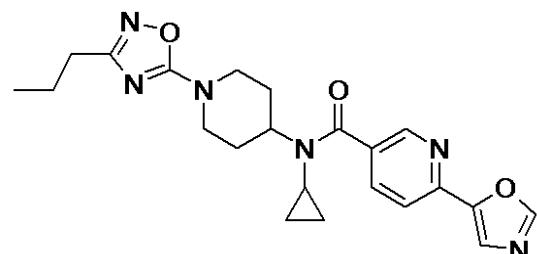
$[M + H]^+$ 。

【0303】

(例40)

N - シクロプロピル - 6 - オキサゾール - 5 - イル - N - [1 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - ニコチンアミド

【化184】



10

標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC(方法7) : $t_R = 1.09$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 423 [M + H]⁺。

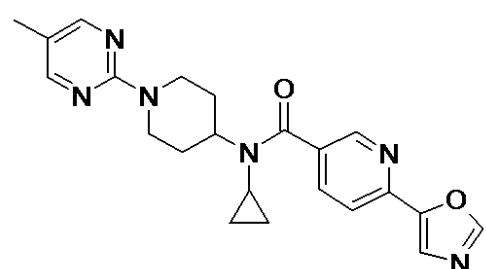
【0304】

(例41)

N - シクロプロピル - N - [1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

20

【化185】



30

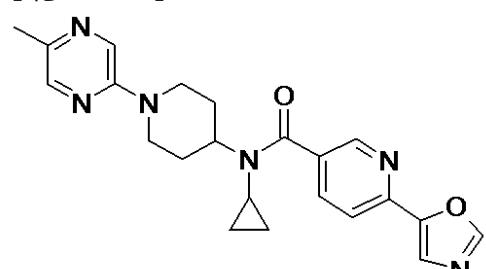
標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC(方法7) : $t_R = 0.93$ 分；質量スペクトル(ESI⁺) : m/z = 405 [M + H]⁺。

【0305】

(例42)

N - シクロプロピル - N - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチンアミド

【化186】



40

標題化合物を、例1において記載した手順に類似の手順に従って、シクロプロピル - [1 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミンおよび6 - オキサゾール - 5 - イル - ニコチン酸から調製する。LC(方法7) : $t_R = 0.96$ 分

50

; 質量スペクトル (E S I⁺) : m / z = 405 [M + H]⁺。

【 0306 】

表 1 のアミドの、これらのそれぞれのアミンおよびカルボン酸からの合成に対する一般的手順

アミン (約 5 m g) および酸 (約 6 m g) を、 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 4 m L) 中、 E t₃N (0 . 015 m L) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 m g) と組み合わせ、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1.2 m g) を、 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 1 m L) に添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌する。生成物アミドを分取 H P L C によって精製する。

【 0307 】

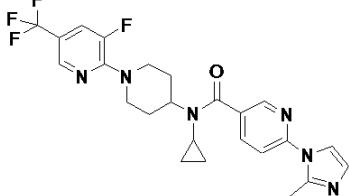
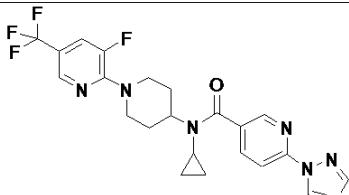
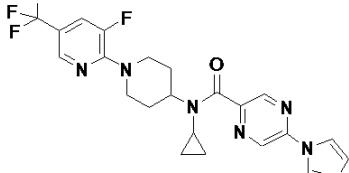
10

表 1 に集められた例 69 ~ 75 は、中間体 83 から導出され、中間体 83 に対して選ばれたものと同じ、任意に割り当てられる構成が割り当てられる。

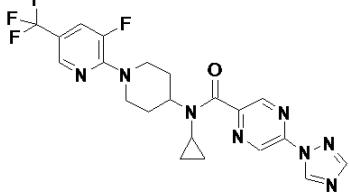
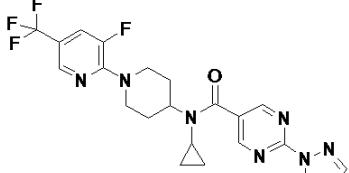
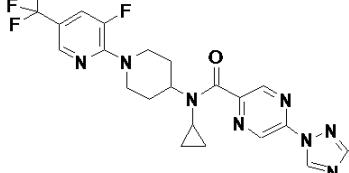
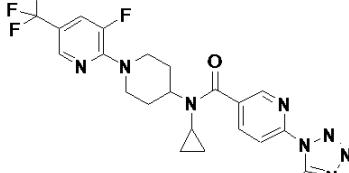
表 1 に集められた例 76 ~ 103 および 107 ~ 112 は、中間体 84 から導出され、中間体 84 に対して選ばれたものと同じ、任意に割り当てられる構成が割り当てられる。

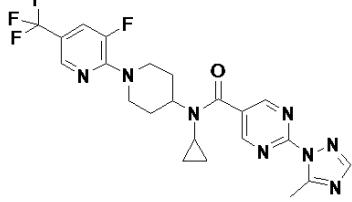
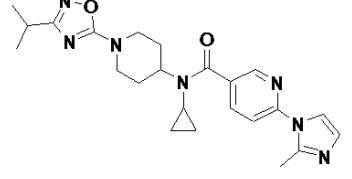
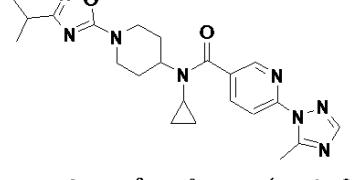
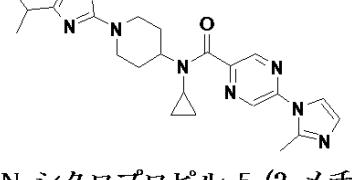
【 0308 】

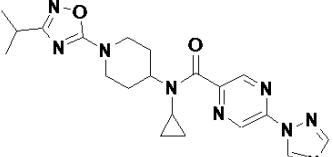
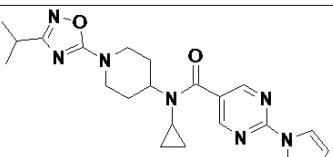
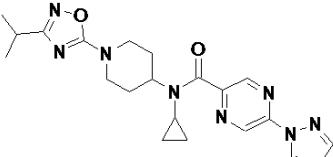
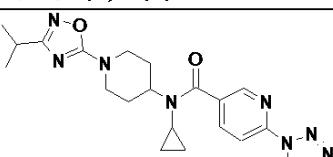
表 1

例	構造/名称	質量スペクトル (APCI): m/z	LC
43	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	489.2	方法23: $t_R = 4.18\text{分}$
44	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.35\text{分}$
45	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.36\text{分}$

【 0 3 0 9 】

46	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-[3-(フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R = 4.76\text{分}$	10
47	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-[3-(フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R = 4.09\text{分}$	20
48	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-[3-(フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.63\text{分}$	30
49	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-[3-(フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.51\text{分}$	40

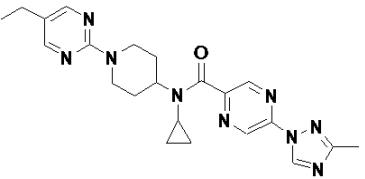
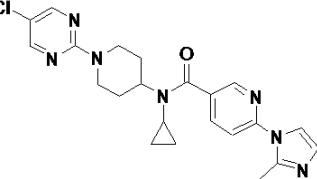
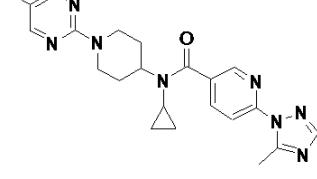
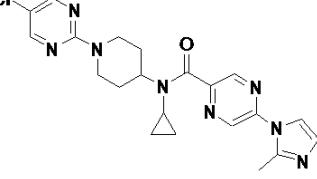
50	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-(フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.20\text{分}$	10
51	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}-6-カルボキサミド</p>	436.3	方法23: $t_R = 3.24\text{分}$	20
52	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-(2-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}-6-カルボキサミド</p>	437.2	方法23: $t_R = 2.91\text{分}$	30
53	 <p>N-シクロプロピル-N-{1-[3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル}-5-カルボキサミド</p>	437.3	方法23: $t_R = 3.23\text{分}$	40

54	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	424.2	方法23: $t_R = 3.49\text{分}$	10
55	 <p>N-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	437.3	方法23: $t_R = 3.41\text{分}$	20
56	 <p>N-シクロプロピル-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]ピラジン-2-カルボキサミド</p>	438.2	方法23: $t_R = 3.55\text{分}$	30
57	 <p>N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)-N-[1-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-4-イル]ピリジン-3-カルボキサミド</p>	438.2	方法23: $t_R = 3.10\text{分}$	40

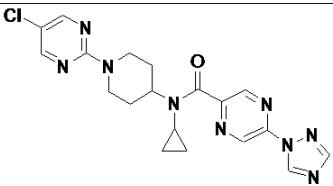
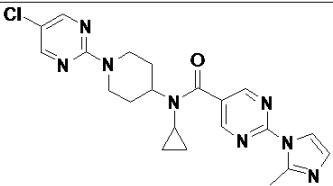
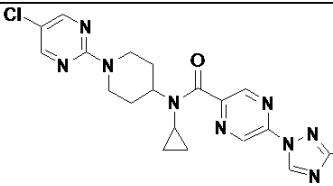
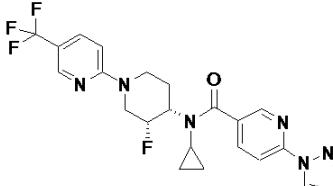
【 0 3 1 2 】

58	<p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ビペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	432.3	方法23: $t_R = 4.20\text{分}$	10
59	<p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ビペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	433.3	方法23: $t_R = 3.76\text{分}$	
60	<p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ビペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	420.2	方法23: $t_R = 3.81\text{分}$	20
61	<p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ビペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	420.2	方法23: $t_R = 3.41\text{分}$	30

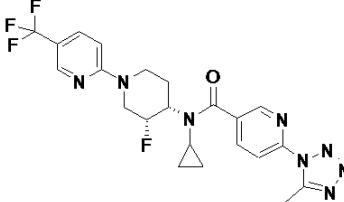
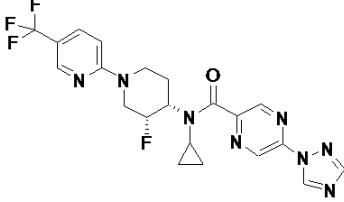
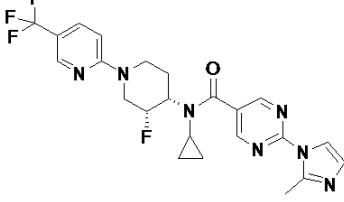
【 0 3 1 3 】

62		434.3	方法23: $t_R =$ 5.21分	10
63		438.2	方法23: $t_R =$ 3.83分	20
64		439.2	方法23: $t_R =$ 3.97分	30
65		439.2	方法23: $t_R =$ 4.00分	

【 0 3 1 4 】

66		426.2	方法23: $t_R = 4.07\text{分}$	10
67		439.2	方法23: $t_R = 4.09\text{分}$	20
68		440.2	方法23: $t_R = 4.07\text{分}$	30
69		490.2	方法23: $t_R = 4.20\text{分}$	

【 0 3 1 5 】

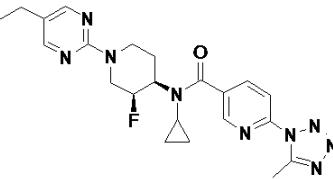
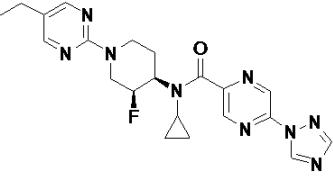
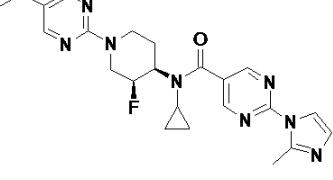
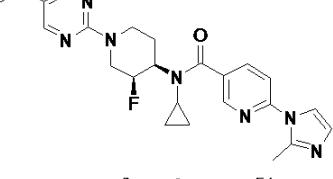
70	 <p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</i></p>	491.2	方法23: $t_R = 4.34\text{分}$	10
71	 <p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</i></p>	477.2	方法23: $t_R = 4.18\text{分}$	20
72	 <p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3R,4S)-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</i></p>	490.2	方法23: $t_R = 4.30\text{分}$	30

【 0 3 1 6 】

73	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3R,4S)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	489.2	方法23: $t_R = 4.04$ 分	10
74	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3R,4S)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.25$ 分	20
75	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3R,4S)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.12$ 分	30
76	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3S,4R)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.11$ 分	40

77	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3S,4R)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1<i>H</i>-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.27$ 分	10
78	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3S,4R)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(1<i>H</i>-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R = 3.34$ 分	20
79	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3S,4R)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 4.13$ 分	30
80	<p>N-シクロプロピル-N-[<i>(3S,4R)</i>-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-2-(1<i>H</i>-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	477.2	方法23: $t_R = 4.69$ 分	40

81	<p>N-シクロプロピル-N-[3S,4R]-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	489.2	方法23: $t_R = 3.90\text{分}$	10
82	<p>N-シクロプロピル-N-[3S,4R]-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	491.2	方法23: $t_R = 4.12\text{分}$	20
83	<p>N-シクロプロピル-N-[3S,4R]-3-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	490.2	方法23: $t_R = 3.97\text{分}$	30
84	<p>N-シクロプロピル-N-[3S,4R]-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	451.2	方法23: $t_R = 3.81\text{分}$	40

85	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	452.3	方法23: $t_R = 3.99\text{分}$
86	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	438.2	方法23: $t_R = 3.86\text{分}$
87	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	451.3	方法23: $t_R = 4.02\text{分}$
88	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	450.3	方法23: $t_R = 3.53\text{分}$

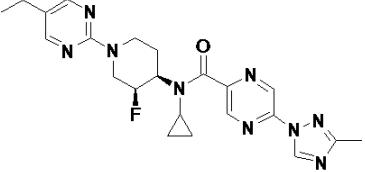
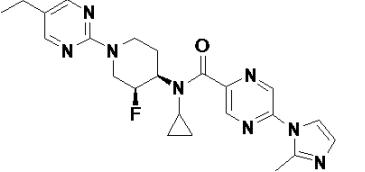
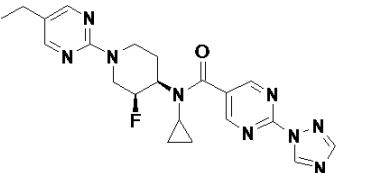
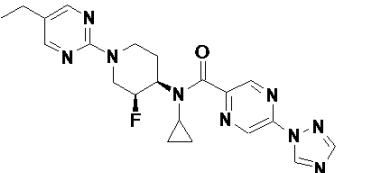
【 0 3 2 0 】

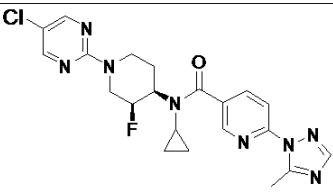
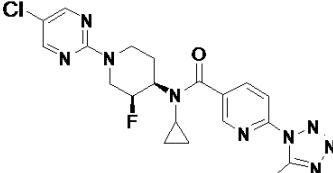
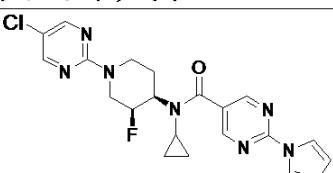
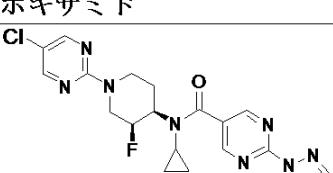
10

20

30

40

89	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	452.2	方法23: $t_R = 3.88\text{分}$	10
90	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(2-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	451.3	方法23: $t_R = 3.77\text{分}$	20
91	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	438.2	方法23: $t_R = 2.86\text{分}$	30
92	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	438.2	方法23: $t_R = 3.02\text{分}$	40

93	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	457.2	方法23: $t_R = 3.90\text{分}$
94	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(5-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	458.2	方法23: $t_R = 4.05\text{分}$
95	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	457.2	方法23: $t_R = 3.93\text{分}$
96	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	444.2	方法23: $t_R = 3.46\text{分}$

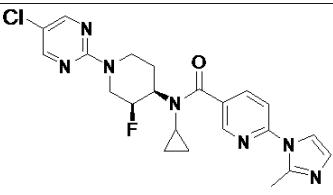
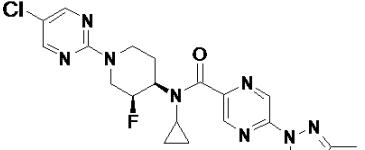
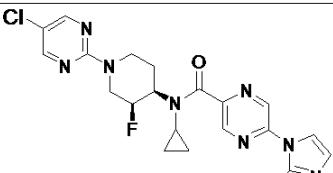
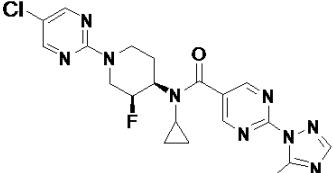
【 0 3 2 2 】

10

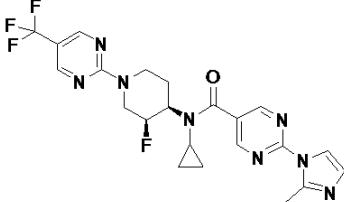
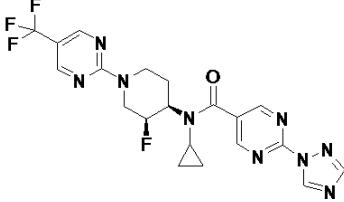
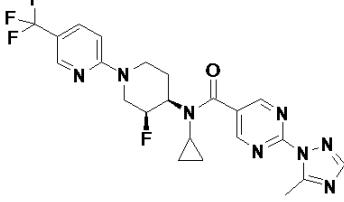
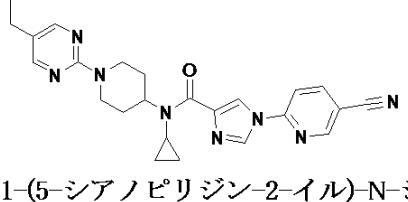
20

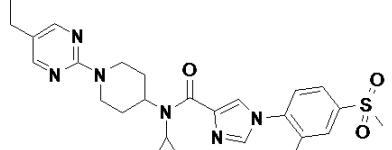
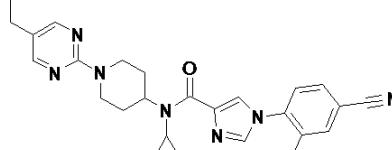
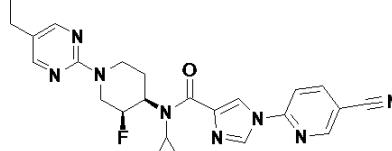
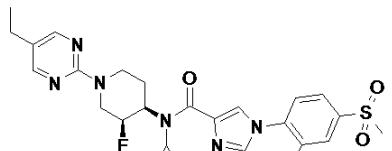
30

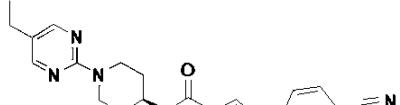
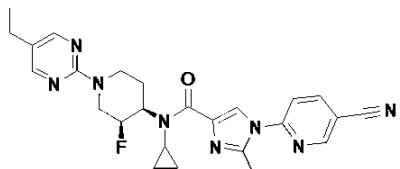
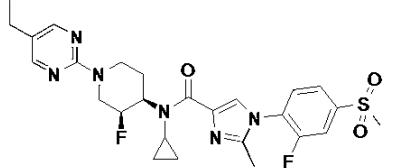
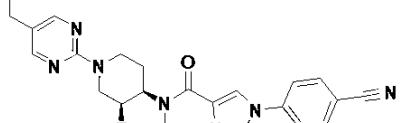
40

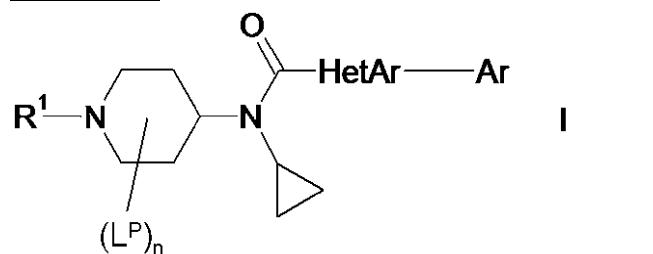
10	97	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド</p>	456.2	方法23: $t_R = 3.72\text{分}$
	98	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	458.2	方法23: $t_R = 3.93\text{分}$
	99	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド</p>	457.2	方法23: $t_R = 3.74\text{分}$
	100	 <p>N-[(3S,4R)-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-N-シクロプロピル-2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド</p>	458.2	方法23: $t_R = 3.53\text{分}$
20				
30				
40				

【 0 3 2 3 】

101		491.2	方法23: $t_R = 4.13\text{分}$	10
102		478.2	方法23: $t_R = 3.70\text{分}$	20
103		491.2	方法23: $t_R = 3.79\text{分}$	30
104		443.2	方法23: $t_R = 2.60\text{分}$	40

105	 <p>N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ビペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	513.2	<p>方法23: $t_R = 2.53\text{分}$</p> <p>10</p>
106	 <p>1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ビペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	460.2	<p>方法23: $t_R = 2.72\text{分}$</p>
107	 <p>1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	461.2	<p>方法23: $t_R = 3.00\text{分}$</p> <p>20</p>
108	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	531.2	<p>方法23: $t_R = 2.87\text{分}$</p> <p>30</p>

109	 <p>1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	478.2	方法23: $t_R = 3.12\text{分}$	10
110	 <p>1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	475.2	方法23: $t_R = 2.58\text{分}$	20
111	 <p>N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	545.2	方法23: $t_R = 2.53\text{分}$	30
112	 <p>1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[(3S,4R)-1-(5-エチルピリミジン-2-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル]-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	492.2	方法23: $t_R = 2.65\text{分}$	40

[1] 式 I[式中、

R¹は、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ

原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族複素環からなる基 R¹ - G 1 から選択され、前記芳香族複素環に第 2 の炭素環が縮合していてもよく、前記第 2 の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、N、N R^N、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の - C H₂ - 基は、- N (R^N) -、- C (= O) -、- S (= O) - または - S (= O)₂ - によって置き換えられていてもよく、

前記芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、L^{A_r} から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記芳香族複素環または前記第 2 の炭素環は、基 R² で置換されていてもよく、

各 R^N は、独立に、H、C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₄ - アルキル - C (= O) - および C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - からなる基 R^N - G 1 から選択され、

H e t A r は、N、N R^N、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の芳香族複素環からなる基 H e t A r - G 1 から選択され、

各芳香族複素環は、L^Q から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

— A_r は、フェニル環、テトラゾリル環ならびに N、N R^N、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族複素環からなる基 A_r - G 1 から選択され、前記フェニル環または芳香族複素環に第 2 の炭素環が縮合していてもよく、前記第 2 の炭素環は、不飽和または芳香族であり、5 員または 6 員であり、N、N R^N、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有していてもよく、前記第 2 の炭素環において、1 個または 2 個の - C H₂ - 基は、- N (R^N) -、- C (= O) -、- S (= O) - または - S (= O)₂ - によって置き換えられていてもよく、

前記フェニル環、芳香族複素環および / または第 2 の炭素環のそれぞれは、互いに独立に、L^{A_r} から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル環、テトラゾリル環、芳香族複素環または第 2 の炭素環は、基 T で置換されていてもよく、

T は、F、C₁、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₆ - アルキル -、C₂₋₆ - アルケニル -、C₂₋₆ - アルキニル -、C₃₋₆ - シクロアルキル、C₁₋₆ - アルキル - O -、C₃₋₆ - シクロアルキル - O -、C₁₋₆ - アルキル - S -、HO - C (= O) -、C₁₋₆ - アルキル - O - C (= O) -、C₁₋₄ - アルキル - C (= O) -、C₃₋₆ - シクロアルキル - C (= O) -、C₁₋₄ - アルキル - S (= O) -、C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ -、R^{NT1}R^{NT2}N -、R^{NT1}R^{NT2}N - C (= O) -、R^{NT1}R^{NT2}N - S (= O)₂ -、R^{NT1}R^{NT2}N - C (= O) - (R^N) N -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O -、アリール、アリー_ル - O -、ヘテロアリールおよびヘテロアリール - O - からなる基 T - G 1 から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、C₁、CN、OH、C₁₋₃ - アルキル、C₃₋₆ - シクロアルキル、C₁₋₃ - アルキル - O -、R^{NT1}R^{NT2}N -、R^{NT1}R^{NT2}N - C (= O) -、C₁₋₄ - アルキル - S (= O) -、C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ -、R^{NT1}R^{NT2}N - S (= O)₂ -、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

ヘテロアリールは、N、N R^N、O および S から互いに独立に選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族炭素環であり、

ヘテロシクリルは、4 ~ 7 員の不飽和または飽和炭素環であり、1 個、2 個もしくは 3 個の - C H₂ - 基は、互いに独立に、N R^N、O、- C (= O) -、S、- S (= O) - もしくは - S (= O)₂ - によって置き換えられており、かつ / または - C H - 基は、N によって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、L^{A_r} から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^{NT1}は、H、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C(=O)-、C₁₋₆-アルキル-S(=O)₂、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基R^{NT1}-G1から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、OH、CN、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-、(R^N)₂N、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂、C₃₋₆-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、C₄₋₇-シクロアルキル環であり、1個または2個の-C₂H₅-基は、互いに独立に、NR^N、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)₂によって置き換えられており、

ヘテロシクリルは、F、C₁₋₄-アルキル、(R^N)₂N、OHおよびC₁₋₄-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

ヘテロアリールは、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族炭素環であり、

アリール、フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基L^{Ar}で置換されていてもよく、

R^{NT2}は、HおよびC₁₋₆-アルキルからなる基R^{NT2}-G1から選択され、あるいはR^{NT1}およびR^{NT2}は、連結して、C₃₋₅-アルキレン基からなる基R^{NT1}R^{NT2}-G1から選択される1個の基(1個または2個の-C₂H₅-基は、互いに独立に、NR^N、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)₂によって置き換えられている)(F、C₁₋₄-アルキル、(R^N)₂N、OHおよびC₁₋₄-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい)を形成し、

L^{Ar}は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-アルキル-O-、(R^N)₂N-C(=O)、(R^N)₂N-およびC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-からなる基L^{Ar}-G1から選択され、各アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよびC₁₋₃-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L^Pは、FおよびC₁₋₃-アルキルからなる基L^P-G1から選択され、アルキル基は、1個または複数のF原子で置換されていてもよく、

L^Qは、F、Cl、CN、OH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-、F₂H_C、F₃C、C₁₋₄-アルキル-O-、F₂H_C-O-、F₃C-O-およびC₃₋₇-シクロアルキル-O-からなる基L^Q-G1から選択され、

R²は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、C₁₋₆-アルキル-、C₂₋₆-アルケニル-、C₂₋₆-アルキニル-、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-、C₁₋₆-アルキル-S-、HO-C(=O)-、C₁₋₆-アルキル-O-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-C(=O)-、C₃₋₆-シクロアルキル-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、(R^N)N-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基R²-G1から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₃-アルキル-O-、R^{NT1}R^{NT2}N-、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、C₁₋₄-アルキル-S(=O)-、C₁₋₄-アルキ尔-S(=O)₂-、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂-、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

ヘテロアリールは、N、NR^N、OおよびSから互いに独立に選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族炭素環であり、

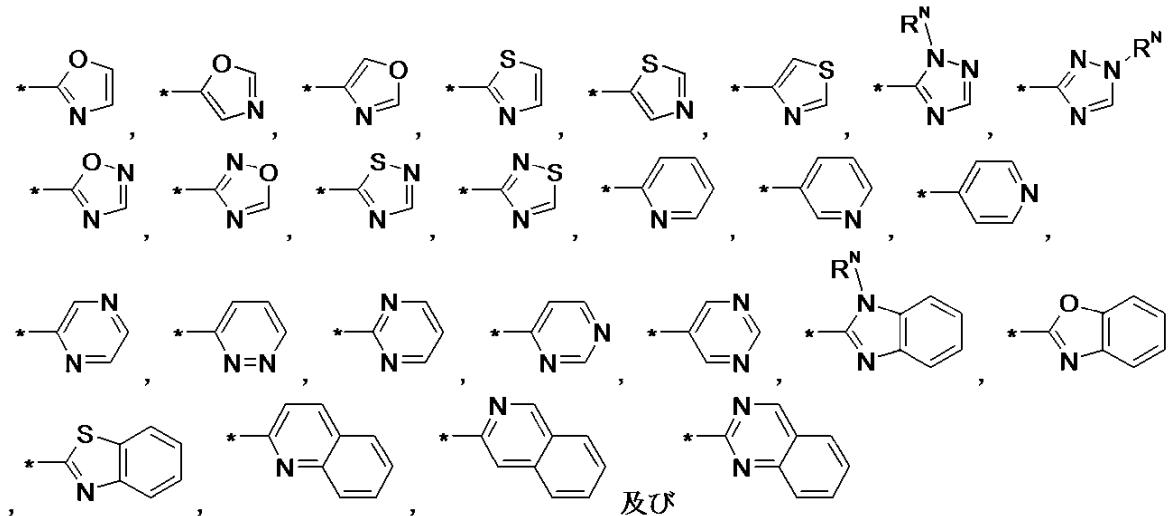
ヘテロシクリルは、4～7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の-CH₂-基は、互いに独立に、NR^N、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-もしくは-S(=O)₂-によって置き換えられており、かつ/または-CH-基は、Nによって置き換えられており、

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、 L^A から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3 または 4 から選択される整数である]

の化合物またはその塩。

[2] R^1 が、



10

20

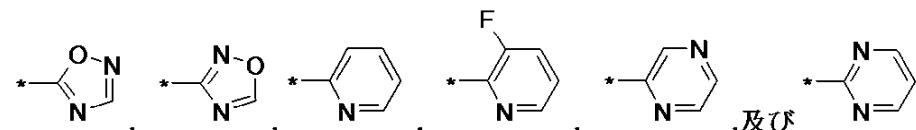
からなる群から選択され、

各環が1個の置換基 L^A で置換されてもよく、各基が、1個の置換基 R^2 で置換されてもよく、

R^2 、 R^N および $L^A r$ が、前記〔1〕に記載の通りである。

前記〔1〕に記載の化合物。

[3] R^{-1} が、



30

からなる群から選択され、

各環が1個のR²で追加的に置換されていてもよく、

R^2 が、F、NC-、 C_{1-4} -アルキル-、 F_3C -、 C_{1-3} -アルキル-O-およびフェニルからなる群から選択され、

前記フェニル環が、F、Cl、CH₃、または-OCH₃で一置換されていてもよい。

前記〔1〕に記載の化合物。

[4] n が 0 または 1 であり、 L^P が F である、前記〔1〕から〔3〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

[5] Arが、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チエニルおよびチアゾリルから選択される芳香族複素環からなる群から選択され。

前記フェニルおよび芳香族複素環が、 L^A から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく

前記フェニル-テトラゾリルおよび若香族複素環が 基上で置換されていてもよく、若香

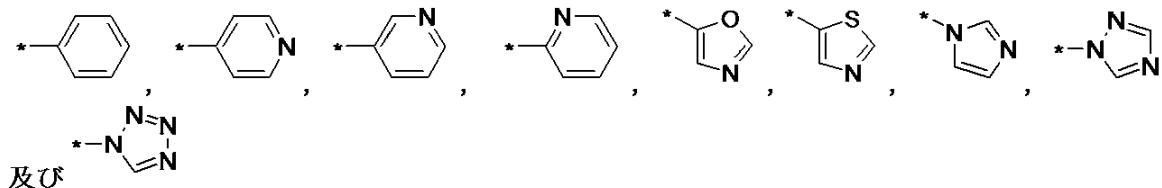
族複素環において、1個のNH基のH-原子が、R^Nによって置き換えられていてもよく

T、R^NおよびL^{A_r}が前記〔1〕に記載の通りである、

前記〔1〕、2、3または4のいずれか1項に記載の化合物。

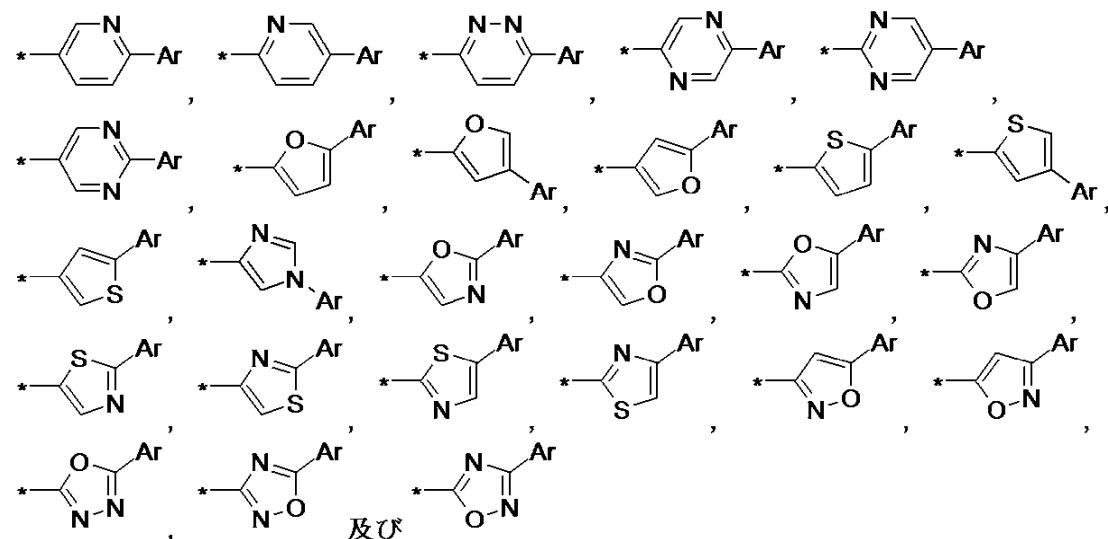
[6] Tが、CN、C₁₋₃-アルキル-、NC-C₁₋₃-アルキル-、C₁₋₃-アルキル-O-、C₁₋₃-アルキル-S(=O)、C₁₋₃-アルキル-S(=O)₂、R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)₂、R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-、R^{NT1}R^{NT2}N-、C₁₋₃-アルキル-S(=O)₂-CH₂-、およびR^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-CH₂-からなる群から選択され、R^{NT1}およびR^{NT2}が前記〔1〕に記載の通りである、前記〔5〕に記載の化合物。

[7] A_rが、



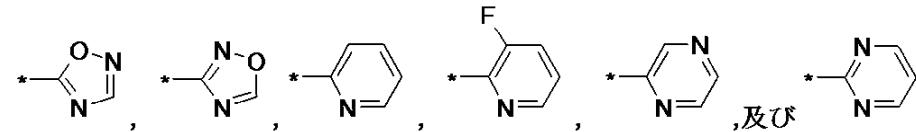
からなる群から選択され、前述の基のそれぞれが、CH₂CN、CH₃、CH₂CH₃、OCH₂CH₃、およびSO₂CH₃からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、1個のF原子で追加的に置換されていてもよい、前記〔1〕、2、3、または4のいずれか1項に記載の化合物。

[8] Het Ar-A_rが、



からなる群から選択され、各環が、L^Qから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、A_rが前記〔1〕、5または6に記載の通りであり、L^Qが前記〔1〕に記載の通りである、前記〔1〕から〔7〕のいずれかに記載の化合物。

[9] R¹が、



からなる群から選択され、R¹が、C₁、C₁₋₄-アルキル-、シクロプロピル、F₃C-、またはフェニルで置換されていてもよく、

Het Ar-A_rが、

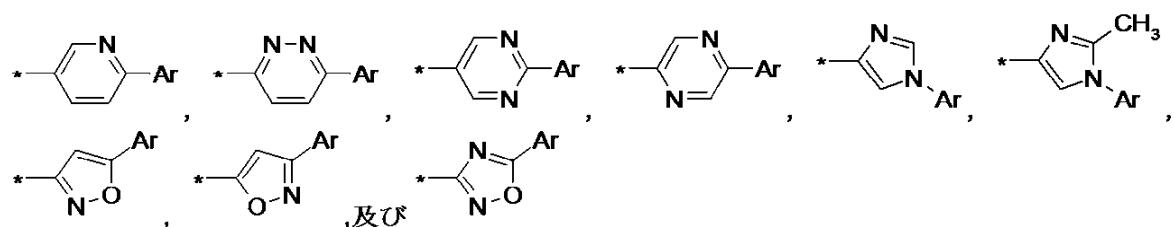
10

20

30

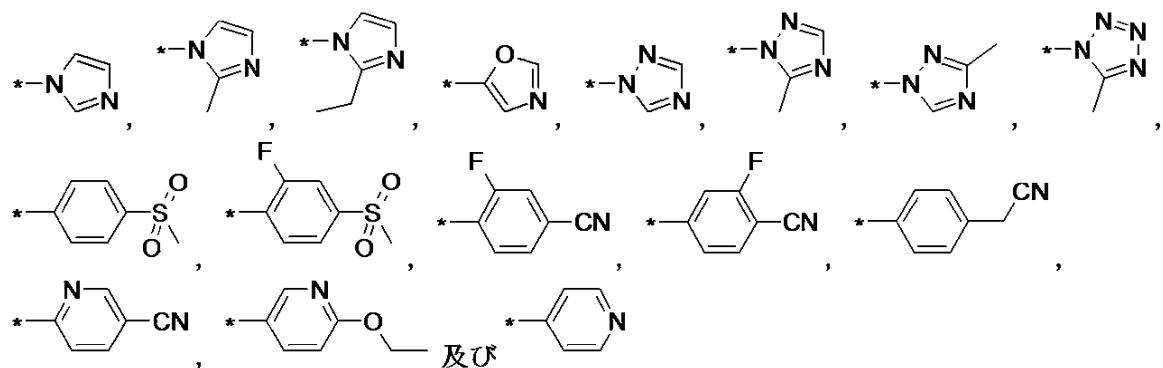
40

50



からなる群から選択され、Arが、

10

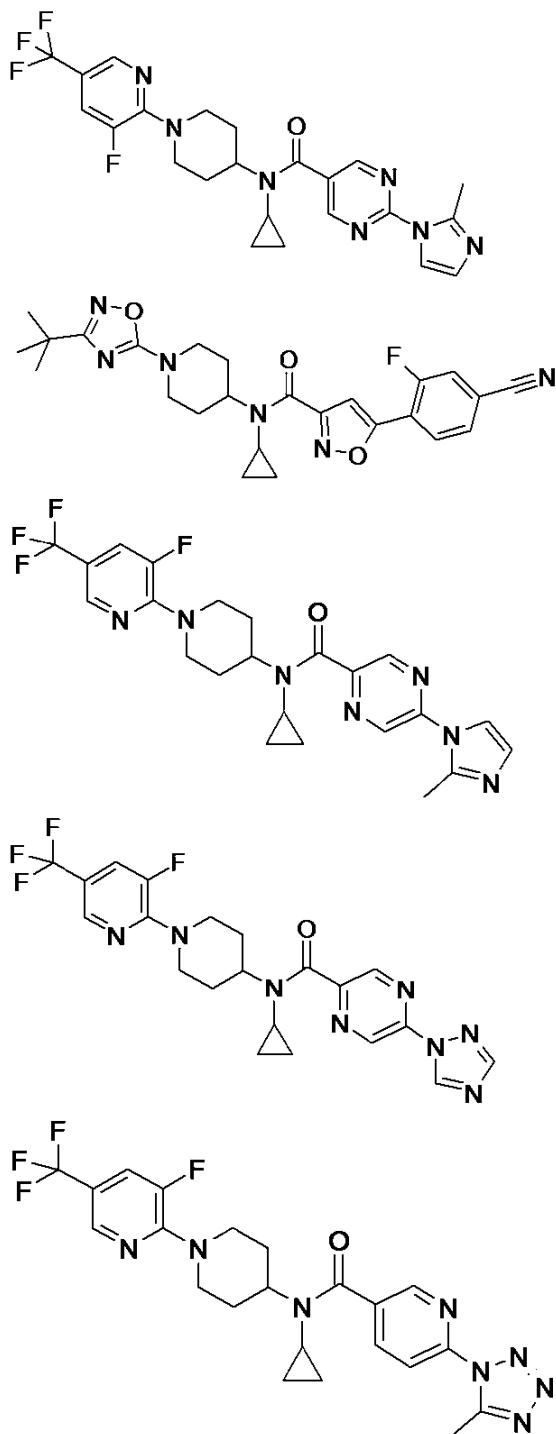


20

からなる群から選択され、L^PがFであり、nが0または1である、

前記〔1〕に記載の式Iの化合物。

〔10〕

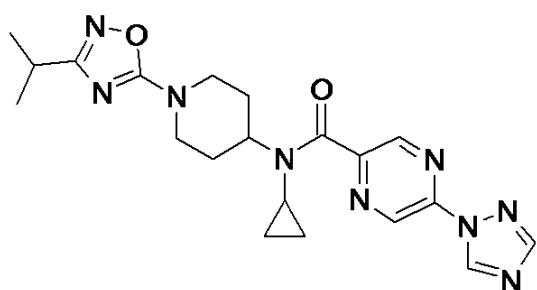


10

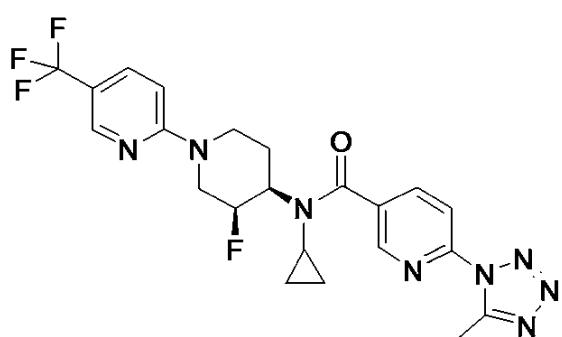
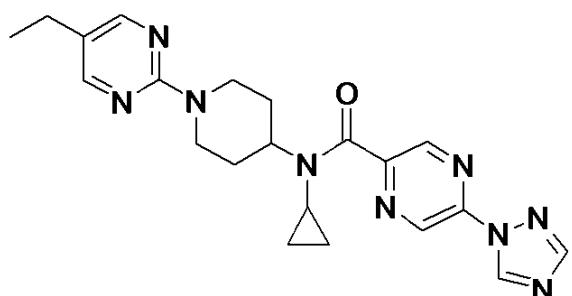
20

30

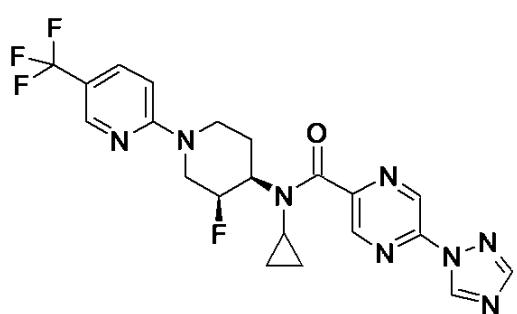
40



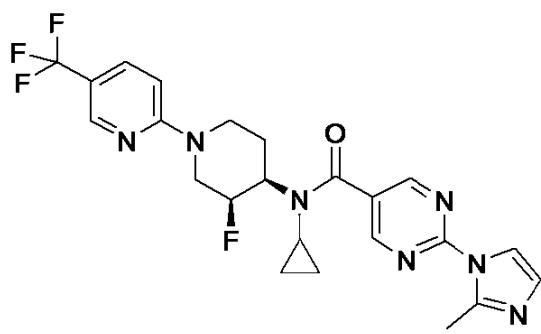
10



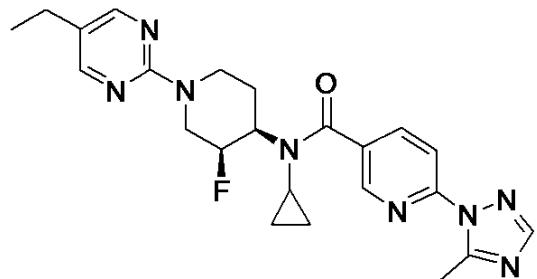
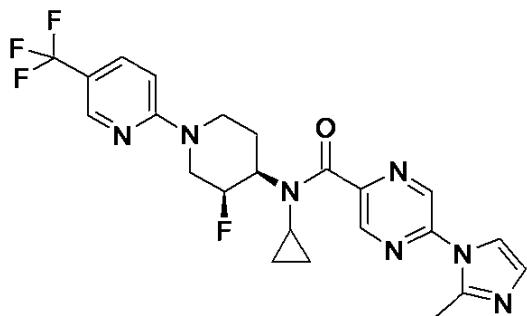
20



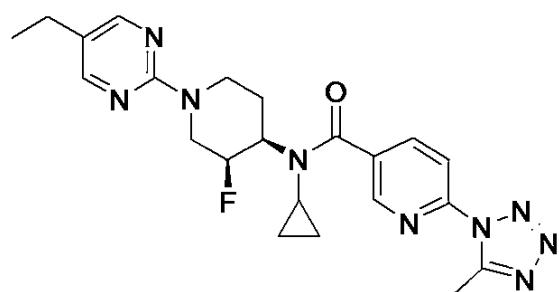
30



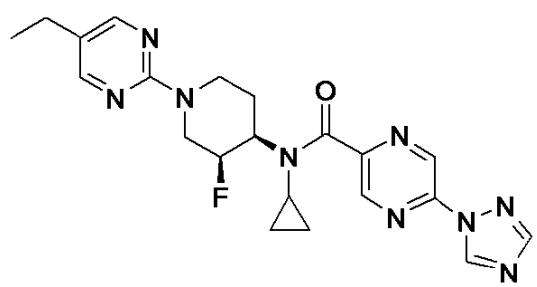
40



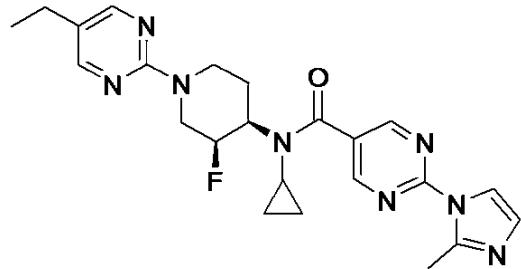
10



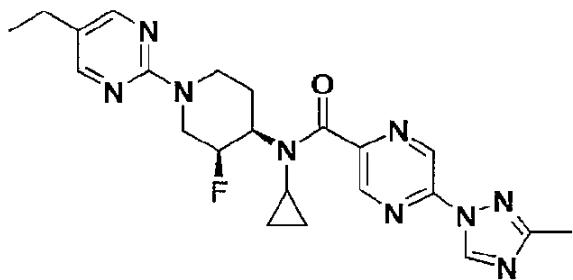
20



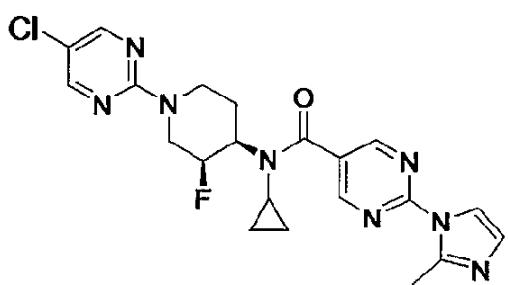
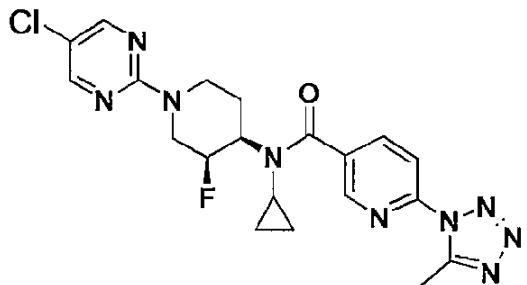
30



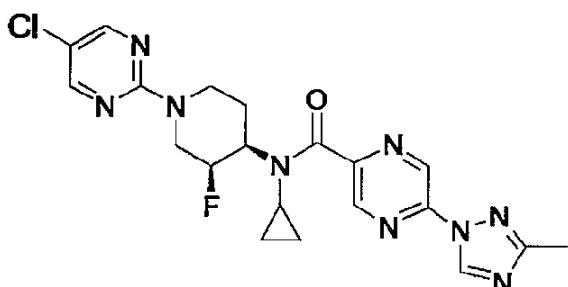
40



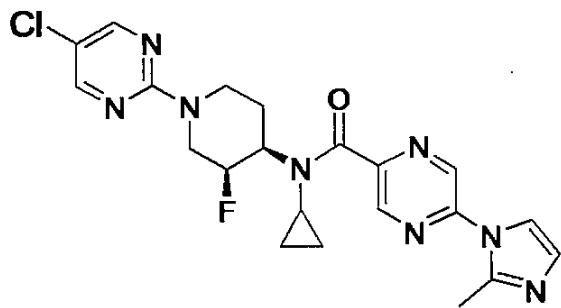
10



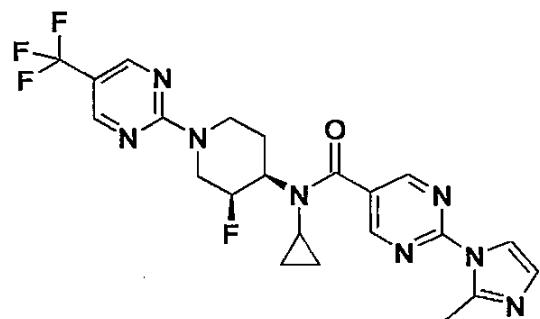
20



30



及び



10

20

からなる群から選択される、前記〔1〕に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔11〕前記〔1〕から〔10〕の1項または複数項に記載の化合物の、薬学的に許容される塩。

〔12〕前記〔1〕から〔10〕の1項もしくは複数項に記載の1種もしくは複数の化合物、または1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを1種または複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

30

〔13〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、前記〔1〕から〔10〕の1項もしくは複数項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、それを必要としている患者に投与することを特徴とする、方法。

〔14〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、前記〔13〕に記載の方法。

〔15〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態の治療において使用するための、前記〔1〕から〔10〕の1項もしくは複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔16〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、前記〔15〕に記載の使用のための化合物。

40

〔17〕前記〔1〕から〔10〕までの1項もしくは複数項に記載の1種もしくは複数の化合物、または1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩、および1種または複数の追加の治療剤を含み、それらを1種または複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 45/00	(2006.01) A 6 1 K 45/00
C 0 7 D 413/14	(2006.01) C 0 7 D 413/14 C S P
A 6 1 K 31/506	(2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4545	(2006.01) A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/497	(2006.01) A 6 1 K 31/497

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ヘケル アルミニン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ランクコープフ エルケ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ノゼ ベルント

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 アシュウイーク ニール ジェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ エル カミノ リアル 1 2
7 8 0 ニューロクライン バイオサイエンシス インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハリオット ニコル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サン ディエゴ エル カミノ リアル 1 2
7 8 0 ニューロクライン バイオサイエンシス インコーポレイテッド内

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 0 7 4 5 8 8 (WO , A 1)

特表2 0 0 9 - 5 1 0 0 8 6 (J P , A)

国際公開第2 0 0 7 / 1 4 5 8 3 4 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 1 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)