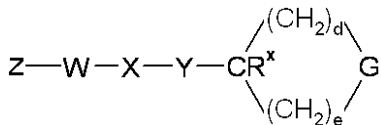


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

〔式中、

10

Zは、フェニルまたは6員N含有ヘテロアリール基であり、該フェニルまたはヘテロアリール基は、- (CH₂)_j - C (O) NR¹R¹¹、- E¹ - CO₂H、- CH (CH₃) - C (O) NR¹R¹¹、5もしくは6員N含有ヘテロ環（該環はオキソで置換されており、かつメチルで適宜置換されていてもよい）、またはN、OおよびSから選択される3つまでの追加のヘテロ原子を適宜含有していてもよい5もしくは6員N含有ヘテロアリール環（該環はC₁₋₃アルキルまたは-NH₂で置換されている）で置換されており；あるいは

Zは、1H - キナゾリン - 4 - オン、2, 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン、1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン、または3, 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オンであり、それは芳香族炭素原子を通してWに結合しており；並びに

20

その中で、Zは、1つ以上のC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、CH₂NH₂、またはフルオロ基でさらに適宜置換されていてもよく；

jは、0、1または2であり；

E¹は、- CH₂ - 、- CH₂CH₂ - 、または- CH (CH₃) - であり；

WおよびYは独立して、結合；ヒドロキシもしくはC₁₋₃アルコキシで適宜置換されていてもよい非分枝鎖もしくは分枝鎖のC₁₋₄アルキレン；または非分枝鎖もしくは分枝鎖のC₂₋₄アルケニレンであり；

Xは、CH₂、O、S、CH(OH)、CH(ハロゲン)、CF₂、C(O)、C(O)O、C(O)S、SC(O)、C(O)CH₂S、C(O)CH₂C(OH)、C(OH)CH₂C(O)、C(O)CH₂C(O)、OC(O)、NR⁵、CH(NR⁵R⁵⁵)、C(O)NR²、NR²C(O)、S(O)およびS(O)₂から選択され；

30

R^xは、水素またはヒドロキシであり；

Gは、CHR³、N - C(O)OR⁴、N - C(O)NR⁴R⁵、N - C₁₋₄アルキレン - C(O)OR⁴、N - C(O)OR⁴、N - S(O)₂R⁴、N - C(O)R⁴またはN - P(O)(O - Ph)₂であるか；あるいは、Gは、N - ヘテロサイクリルまたはN - ヘテロアリール（いずれも、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲンから選択される1つまたは2つの基で適宜置換されていてもよい）であるが；但し、Gは適宜置換されていてもよいN - ピリダジニルではなく；

R¹およびR¹¹は、それらに結合するN原子と一緒にになって、- N(R²)₂または- CH₂NH₂で置換され、かつメチルで適宜さらに置換されていてもよい4~6員環を形成するか；あるいはR¹は水素であり、かつR¹¹は、アミノまたは- (CH₂)_k - Lで置換されたC₅₋₆アルキルであり；

40

また、Zが- CH(CH₃) - C(O)NR¹R¹¹である場合、R¹は水素であってもよく、かつR¹¹は、水素、C₁₋₃アルキル、または1つもしくは2つのヒドロキシ基で置換されたC₂₋₃アルキルであってもよく；

Lは、メチルで適宜置換されていてもよい - もしくは - ラクタムであり；

kは、0、1または2であり；

R²は独立して、水素またはC₁₋₄アルキルであり；R³はC₃₋₆アルキルであり；R⁴は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニルまたはC₂₋₈アルキニルであり、いずれも、ハ

50

口、 NR^5R^{55} 、 OR^5 、 $C(O)OR^5$ 、 $OC(O)R^5$ および CN から選択される1つ以上の置換基で適宜置換されていてもよく、かつOもしくはSで置換された CH_2 基を含んでいてもよい；あるいは、 R^4 は、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロサイクリルまたは C_{1-4} アルキレンヘテロアリールであり、いずれも、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^5 、 CN 、 NR^5R^{55} 、 SO_2Me 、 NO_2 および $C(O)OR^5$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 および R^{55} は独立して、水素または C_{1-4} アルキルであるか；あるいは、 R^5 および R^{55} は一緒になって、5もしくは6員ヘテロ環を形成してもよい；あるいは、 NR^5 基は、 $NS(O)_2 - (2 - NO_2 - C_6H_4)$ を表してもよく；

dは、0、1、2または3であり；並びに

eは、1、2、3、4または5であるが、但し、 $d + e$ は、2、3、4または5である】

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Zが、フェニルを表すか、または請求項1で定義されるように置換された2つまでのNヘテロ原子を含む6員ヘテロアリール基を表す、請求項1の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

Zが、請求項1で定義されるように置換されたフェニルを表す、請求項2の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

Zが、 $- (CH_2)_j - C(O)NR^1R^{11}$ または $- E^1 - CO_2H$ で置換されている、請求項1～3のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

E^1 が $- CH_2 -$ である、請求項4の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

$- W - X - Y -$ が $- O - CH_2 - CH_2 - CR^y -$ （式中、 R^y は、水素またはメチルである）である、請求項1～5のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

Gが、 $N - C(O)OR^4$ または $N -$ ヘテロアリールである、請求項1～6のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項8】

dおよびeが2を表す、請求項1～7のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項9】

R^x が水素である、請求項1～8のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

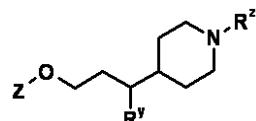
【請求項10】

R^4 が C_{2-5} アルキルである、請求項1～9のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

式(Ia)：

【化2】



(Ia)

10

20

30

40

50

[式中、

Z は請求項 1 と同義であり；

R^Y は、水素またはメチルであり；

R^Z は、 $-C(O)OR^4$ 、または C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシもしくはハロゲンから選択される 1 つもしくは 2 つの基で適宜置換されていてもよい 5 もしくは 6 個ヘテロアリール基であり；並びに

R^4 は C_{2-5} アルキルである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

実施例 1 ~ 6 8 のいずれか一つで定義される式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩。 10

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩、並びに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を治療が必要な患者に投与する段階を含むことを特徴とする、G P R 1 1 9 が役割を果たす疾患または症状の治療方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を治療が必要な患者に投与する段階を含むことを特徴とする、満腹の調節方法。 20

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を治療が必要な患者に投与する段階を含むことを特徴とする、肥満症の治療方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を治療が必要な患者に投与する段階を含むことを特徴とする、糖尿病の治療方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を治療が必要な患者に投与する段階を含むことを特徴とする、メタボリックシンドローム (シンドローム X)、耐糖能障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 H D L レベルまたは高血圧症の治療方法。 30

【請求項 1 9】

薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか一つで定義される疾患または症状の治療剤または予防剤の製造における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 2 1】

請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか一つで定義される疾患または症状の治療または予防に使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一つの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は G タンパク質共役受容体 (G P C R) アゴニストに関する。特に、本発明は肥満症の治療 (例えば、満腹、メタボリックシンドロームの調節剤として) および糖尿病の治療に有用な G P R 1 1 9 のアゴニストに関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

肥満症は、体の大きさに比して過剰の脂肪組織量が特徴である。臨床的には、体脂肪量は、肥満度指数（B M I；体重（kg）/身長（m）²）、またはウエスト周りで見積もられる。B M Iが30より大きく、過体重である医学的結果が評価された場合、ヒトは肥満と考えられる。増加した体重が、特に腹部の体脂肪の結果としての増加した体重が、糖尿病、高血圧症、心臓病、および数多くの他の健康上の合併症、例えば、関節炎、脳卒中、胆汁膀胱疾患、筋肉および呼吸器の問題、腰痛およびある種の癌も含めた増加したリスクに関連しているということは、しばらくは受け入れられた医学的見地である。

【0003】

肥満症治療の薬理的アプローチは、エネルギー摂取と消費のバランスを改善することで脂肪量が減少することに主に関与している。多くの研究により、エネルギー恒常性の調節に関する肥満と脳回路網とのリンクがはっきりと立証されている。直接的および間接的証拠により、セロトニン作動性、ドバミン作動性、アドレナリン作動性、コリン作動性、エンドカンナビノイド、オピオイド、およびヒスタミン作動性経路が、多くの神経ペプチド経路（例えば、神経ペプチドYおよびメラノコルチン類）と共に、エネルギー摂取と消費の中枢での制御に関係していることが示唆されている。視床下部の中枢も、体重の維持および肥満度に関連する末梢ホルモン類（例えば、インスリンおよびレプチン）、および脂肪組織由来のペプチド類を検知できる。

10

【0004】

インスリン依存性I型糖尿病およびインスリン非依存性II型糖尿病に関連する病態生理を狙った薬物は、多くの潜在的な副作用を有し、患者の高い割合において脂質代謝異常および高血糖症には十分に注力していない。治療はしばしば、食餌制限、運動、低血糖剤およびインスリンを用いて個々の患者のニーズに焦点が当てられているが、新規な抗糖尿病剤、特にほとんど副作用を伴わないより許容できる薬剤の継続的な要求がある。

20

【0005】

同様に、メタボリックシンドローム（シンドロームX）は、人々を冠動脈疾患の高い危険性に陥れ、それは危険因子の集合、例えば、中心性肥満（腹部における過剰な脂肪組織）、耐糖能障害、高トリグリセリドおよび低HDLコレステロール、並びに高血圧の特徴を有する。心筋の虚血および微小血管障害は、未処置のほとんど制御されていないメタボリックシンドロームに関連している確立された羅患である。

30

新規な抗肥満薬および抗糖尿病薬、特にほとんど副作用を伴わないよく許容される薬剤の継続的な要求がある。

【0006】

G P R 1 1 9（以前はG P R 1 1 6と称された）は、ヒトおよびラットの両方の受容体を開示したW O 0 0 / 5 0 5 6 2でS N O R F 2 5として同定されたG P C Rであり、米国特許第6,468,756号も、マウスの受容体を開示している（受け入れ番号：A A N 9 5 1 9 4（ヒト）、A A N 9 5 1 9 5（ラット）およびA N N 9 5 1 9 6（マウス））。

30

ヒトにおいて、G P R 1 1 9は臍臓、小腸、大腸および脂肪組織に発現される。ヒトG P R 1 1 9受容体の発現プロファイルは、肥満症および糖尿病の治療のターゲットとして潜在的な利用可能性を示唆している。

40

【0007】

国際特許出願W O 2 0 0 5 / 0 6 1 4 8 9、W O 2 0 0 6 / 0 7 0 2 0 8およびW O 2 0 0 6 / 0 6 7 5 3 2によって、G P R 1 1 9受容体アゴニストとしてヘテロ環誘導体が開示される。国際特許出願W O 2 0 0 6 / 0 6 7 5 3 1、W O 2 0 0 7 / 0 0 3 9 6 0、W O 2 0 0 7 / 0 0 3 9 6 1、W O 2 0 0 7 / 0 0 3 9 6 2およびW O 2 0 0 7 / 0 0 3 9 6 4、W O 2 0 0 7 / 1 1 6 2 3 0およびW O 2 0 0 7 / 1 1 6 2 2 9には、G P R 1 1 9受容体アゴニストが開示される。

本発明は、糖尿病の治療、および満腹の末梢制御剤として、例えば肥満症およびメタボリックシンドロームの治療に有用なG P R 1 1 9のアゴニストに関する。

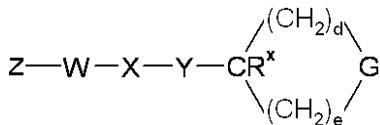
50

【0008】

(発明の概要)

式(I):

【化1】



(I)

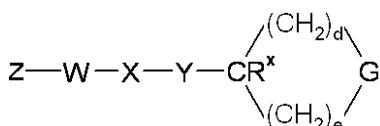
の化合物、またはその医薬的に許容される塩は、GPR119の作動薬であり、糖尿病および肥満の予防的または治療的処置に有用である。 10

【0009】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I):

【化2】



(I)

[式中、

Zは、フェニルまたは6員N含有ヘテロアリール基であり、該フェニルまたはヘテロアリール基は、- (CH₂)_j - C(O)NR¹R¹¹、- E¹ - CO₂H、- CH(CH₃) - C(O)NR¹R¹¹、5もしくは6員N含有ヘテロ環(該環はオキソで置換されており、かつメチルで適宜置換されていてもよい)、またはN、OおよびSから選択される3つまでの追加のヘテロ原子を適宜含有していてもよい5もしくは6員N含有ヘテロアリール環(該環はC₁₋₃アルキルまたは-NH₂で置換されている)で置換されており;あるいは

Zは、1H-キナゾリン-4-オン、2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン、または3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンであり、それは芳香族炭素原子を通してWに結合しており;並びに 30

その中で、Zは、1つ以上のC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシ、CH₂NH₂、またはフルオロ基でさらに適宜置換されていてもよく;

jは、0、1または2であり;

E¹は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、または-CH(CH₃)-であり;

WおよびYは独立して、結合;ヒドロキシもしくはC₁₋₃アルコキシで適宜置換されていてもよい非分枝鎖もしくは分枝鎖のC₁₋₄アルキレン;または非分枝鎖もしくは分枝鎖のC₂₋₄アルケニレンであり;

Xは、CH₂、O、S、CH(OH)、CH(ハロゲン)、CF₂、C(O)、C(O)O、C(O)S、SC(O)、C(O)CH₂S、C(O)CH₂C(OH)、C(OH)CH₂C(O)、C(O)CH₂C(O)、OC(O)、NR⁵、CH(NR⁵R⁵⁵)、C(O)NR²、NR²C(O)、S(O)およびS(O)₂から選択され; 40

R^xは、水素またはヒドロキシであり;

Gは、CHR³、N-C(O)OR⁴、N-C(O)NR⁴R⁵、N-C₁₋₄アルキレン-C(O)OR⁴、N-C(O)C(O)OR⁴、N-S(O)₂R⁴、N-C(O)R⁴またはN-P(O)(O-Ph)₂であるか;あるいは、Gは、N-ヘテロサイクリルまたはN-ヘテロアリール(いずれも、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲンから選択される1つまたは2つの基で適宜置換されていてもよい)であるが;但し、Gは適宜置換されていてもよいN-ピリダジニルではなく;

R¹およびR¹¹は、それらに結合するN原子と一緒にになって、-N(R²)₂または-C 50

$\text{H}_2\text{N H}_2$ で置換され、かつメチルで適宜さらに置換されていてもよい4～6員環を形成するか；あるいは R^1 は水素であり、かつ R^{11} は、アミノまたは $-(\text{CH}_2)_k-\text{L}$ で置換された C_{5-6} アルキルであり；

また、 Z が $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、かつ R^{11} は、水素、 C_{1-3} アルキル、または1つもしくは2つのヒドロキシ基で置換された C_{2-3} アルキルであってもよく；

L は、メチルで適宜置換されていてもよい - もしくは - ラクタムであり；

k は、0、1または2であり；

R^2 は独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^3 は C_{3-6} アルキルであり；

10

R^4 は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニルであり、いずれも、ハロ、 NR^5R^{55} 、 OR^5 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ および CN から選択される1つ以上の置換基で適宜置換されていてもよく、かつOもしくはSで置換された CH_2 基を含んでいてもよい；あるいは、 R^4 は、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロサイクリルまたは C_{1-4} アルキレンヘテロアリールであり、いずれも、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^5 、 CN 、 NR^5R^{55} 、 SO_2M 、 NO_2 および $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

20

R^5 および R^{55} は独立して、水素または C_{1-4} アルキルであるか；あるいは、 R^5 および R^{55} は一緒にになって、5もしくは6員ヘテロ環を形成してもよい；あるいは、 NR^5 基は、 $\text{NS}(\text{O})_2-(2-\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4)$ を表してもよく；

d は、0、1、2または3であり；並びに

e は、1、2、3、4または5であるが、但し、 $\text{d}+\text{e}$ は、2、3、4または5である]
】

の化合物、またはその医薬的に許容される塩に関する。

【0010】

式(I)の化合物の分子量は、好ましくは800未満、より好ましくは600未満、さらにより好ましくは500未満である。

好ましくは、 Z は、2個までのNヘテロ原子を含有するフェニルまたは6員ヘテロアリール基、例えば2-ピリジル等のピリジルである。さらにより好ましくは、 Z はフェニルである。

30

Z が置換され得るヘテロアリール環の例には、テトラゾリル、例えばテトラゾール-1-イル、オキサジアゾリル、例えば[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルまたは[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル、チアゾリル、例えばチアゾール-2-イル、およびピリジル、例えばピリド-2-イルが含まれ、これらの環は、 C_{1-3} アルキルまたは $-\text{NH}_2$ で置換されている。

【0011】

Z の好ましい置換基は、 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^{11}$ および $-\text{E}^1-\text{CO}_2\text{H}$ である。

40

好適には、 j は、0または1である。本発明の一実施形態において、 j は0を表す。本発明の第2の実施形態において、 j は1を表す。好ましくは、 j は0である。

E^1 は、好ましくは $-\text{CH}_2-$ である。

好適には、 W および Y は、独立して、結合、ヒドロキシで適宜置換された非分岐もしくは分岐 C_{1-4} アルキレン、または非分岐もしくは分岐 C_{2-4} アルケニレンである。

【0012】

本発明の一実施形態において、 W および Y は、独立して、結合、非分岐もしくは分岐 C_{1-4} アルキレン、または非分岐もしくは分岐 C_{2-4} アルケニレンである。

好ましくは、 W および Y は、両方が結合を表すことはない。

好ましくは、 W は結合である。

50

好ましくは、Yは、ヒドロキシまたはC_{1~3}アルコキシで適宜置換された非分岐または分岐C_{3~4}アルキレン、例えば非置換の非分岐または分岐C_{3~4}アルキレンである。

本発明のある特定の実施形態において、-W-X-Y-は、2個から6個の原子の長さの鎖を表す。-W-X-Y-は、好ましくは、4原子または5原子鎖を表す。

WがC_{2~3}アルケニレンである場合、二重結合における立体化学は、好ましくは(E)である。

【0013】

好適には、Xは、CH₂、O、S、CH(OH)、CH(ハロゲン)、CF₂、C(O)、C(O)O、C(O)S、SC(O)、C(O)CH₂S、C(O)CH₂C(OH)、C(O)CH₂C(O)、OC(O)、NR⁵、CH(NR⁵R⁵⁵)、C(O)NR²、S(O)およびS(O)₂から選択される。より好適には、Xは、CH₂、O、S、CH(OH)、CH(ハロゲン)、C(O)、C(O)O、C(O)S、SC(O)、C(O)CH₂S、C(O)CH₂C(OH)、C(O)CH₂C(O)、OC(O)、NR⁵、CH(NR⁵R⁵⁵)、C(O)NR²、S(O)およびS(O)₂から選択される。

Xは、好ましくは、CH₂、CF₂、OまたはNR⁵、例えばNHであり、特にCH₂、OまたはNR⁵、とりわけOである。

-W-X-Y-で表現される好ましい基は、-O-CH₂-CH₂-CR^y-であり、式中、R^yは、水素またはメチルである。

R^xは、好ましくは水素である。

【0014】

Gは、好ましくは、N-C(O)OR⁴、N-C(O)NR⁴R⁵、N-C_{1~4}アルキレン-C(O)OR⁴、N-C(O)C(O)OR⁴、N-ヘテロシクリル、N-ヘテロアリール、N-S(O)₂R⁴、N-C(O)R⁴またはN-P(O)(O-Ph)₂であり、特にN-C(O)OR⁴、N-C(O)NR⁴R⁵、N-C_{1~4}アルキレン-C(O)OR⁴、N-ヘテロアリール、N-S(O)₂R⁴またはN-C(O)R⁴であり、とりわけN-C(O)OR⁴、N-C(O)NR⁴R⁵、N-ヘテロアリール、N-S(O)₂R⁴またはN-C(O)R⁴である。より好ましくは、Gは、N-C(O)OR⁴またはN-ヘテロアリールである。Gは、最も好ましくは、N-ヘテロアリールである。GがN-ヘテロアリールである場合、ヘテロアリール環は、好ましくは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含有する5員または6員ヘテロアリール環、例えばピリジン-2-イル、オキサジアゾリル、またはピリミジニル、特にオキサジアゾリルまたはピリミジン-2-イルである。Gが表し得る特に好ましいヘテロアリール環は、3-C_{2~4}アルキル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル、特に3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルおよび5-クロロピリミジン-2-イルである。あるいは、GはCHR³である。

【0015】

好適には、R²は、水素、メチルまたはtert-ブチル、好ましくは水素またはメチル、より好ましくは水素である。

例示的なR³基には、n-ペンチルが含まれる。

例示的R⁴基には、メチル、エチル、プロピル、iso-ブロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ブチニル、シクロブチル、ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル、フェニル、メトキシフェニル、トリル、フルオロフェニル、クロロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ニトロフェニル、ナフタレン基、クロロベンジル、メチルスルファニルエチル-およびテトラヒドロフランメチル-が含まれる。

【0016】

好ましくは、R⁴は、1個もしくは複数のハロ原子もしくはシアノで適宜置換された、C_{1~8}アルキル、C_{2~8}アルケニルもしくはC_{2~8}アルキニルを表し、OもしくはSで置換されたCH₂基を含有してもよく、または、C_{3~7}シクロアルキル、アリールもしくはC_{1~4}アルキルC_{3~7}シクロアルキル(これらのいずれも、ハロ、C_{1~4}アルキル、C₁

10

20

30

40

50

~₄フルオロアルキル、OR⁵、CN、NR⁵R⁵⁵、NO₂およびC(O)OC₁~₄アルキルから選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい)を表す。より好ましくは、R⁴は、1個もしくは複数のハロ原子もしくはCNで適宜置換された、C₁~₈アルキル、C₂~₈アルケニルもしくはC₂~₈アルキニルを表し、OもしくはSで置換されたCH₂基を含有してもよく、または、C₃~₇シクロアルキルもしくはアリール(これらのいずれも、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄フルオロアルキル、OR⁵、CN、NR⁵R⁵⁵、NO₂およびC(O)OC₁~₄アルキルから選択される1個もしくは複数の置換基で置換されていてもよい)を表す。最も好ましいR⁴基は、1個もしくは複数のハロもしくはCN基で適宜置換されたC₂~₅アルキル、例えばC₃~₅アルキル、特にイソプロピルもしくはtert-ブチルであり、OもしくはSで置換されたCH₂基を含有してもよく、または、C₁~₄アルキルで適宜置換されたC₃~₅シクロアルキルである。

10

【0017】

本発明の一実施形態において、d+eは、2、3、または4である。好適には、dは、1または2であり、eは、1または2である。本発明の好ましい実施形態において、dおよびeは、それぞれ1を表す。本発明のより好ましい実施形態において、dおよびeは、それぞれ2を表す。

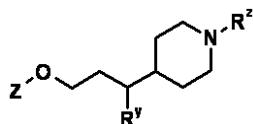
好適には、R⁵およびR⁵⁵は、独立して、水素もしくはC₁~₄アルキルであり、または、R⁵およびR⁵⁵は、一緒になって、5員もしくは6員ヘテロ環を形成してもよく、特に、R⁵は、水素もしくはメチル、とりわけメチルを表す。

20

【0018】

好ましい化合物の群は、式(Ia)：

【化3】



(Ia)

[式中、

Zは、式(I)の化合物に関して上述された通りであり；

R^yは、水素またはメチルであり；

30

R^zは、-C(O)OR⁴、またはC₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシもしくはハロゲンから選択される1つもしくは2つの基で適宜置換されていてもよい⁵もしくは6員ヘテロアリール基であり；並びに

R⁴はC₂~₅アルキルである]

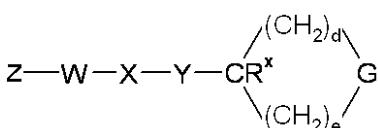
の化合物、およびその医薬的に許容される塩である。

式(Ia)の化合物の一実施形態において、R^yは水素であり、別の実施形態において、R^yはメチルである。R^yがメチルである場合、形成される立体中心は、好ましくは(R)-配置を有する。

【0019】

挙げができる化合物の群は、式(Ib)：

【化4】



(Ib)

[式中、

Zは、フェニルまたは6員N含有ヘテロアリール基であり、それは、-(CH₂)_j-C(O)NR¹R¹¹、またはN、OおよびSから選択される3つまでの追加のヘテロ原子を適宜含有していてもよい⁵もしくは6員N含有ヘテロアリール環(該環はC₁~₃アルキル

50

または - NH₂で置換されている)で置換されており; 並びに、その中で、Zは、1つ以上のC₁₋₂アルキル、C₁₋₂アルコキシまたはフルオロ基でさらに適宜置換されていてもよく;

jは、0、1または2であり;

WおよびYは独立して、結合; ヒドロキシもしくはC₁₋₃アルコキシで適宜置換されていてもよい非分枝鎖もしくは分枝鎖のC₁₋₄アルキレン; または非分枝鎖もしくは分枝鎖のC₂₋₄アルケニレンであり;

Xは、CH₂、O、S、CH(OH)、CH(ハロゲン)、CF₂、C(O)、C(O)O、C(O)S、SC(O)、C(O)CH₂S、C(O)CH₂C(OH)、C(OH)CH₂C(O)、C(O)CH₂C(O)、OC(O)、NR⁵、CH(NR⁵R⁵⁵)、C(O)NR²、NR²C(O)、S(O)₂から選択され;

R^xは、水素またはヒドロキシであり;

Gは、CH₂R³、N-C(O)OR⁴、N-C(O)NR⁴R⁵、N-C₁₋₄アルキレン-C(O)OR⁴、N-C(O)C(O)OR⁴、N-S(O)₂R⁴、N-C(O)R⁴またはN-P(O)(O-Ph)₂であるか; あるいは、Gは、N-ヘテロサイクリルまたはN-ヘテロアリール(いずれも、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲンから選択される1つまたは2つの基で適宜置換されていてもよい)であるが; 但し、Gは適宜置換されていてもよいN-ピリダジニルではなく;

R¹およびR¹¹は、それらに結合するN原子と一緒にになって、-NH₂または-CH₂NH₂で置換された4~6員環を形成し;

R²は独立して、水素またはC₁₋₄アルキルであり;

R³はC₃₋₆アルキルであり;

R⁴は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニルまたはC₂₋₈アルキニルであり、いずれも、ハロ、NR⁵R⁵⁵、OR⁵、C(O)OR⁵、OC(O)R⁵およびCNから選択される1つ以上の置換基で適宜置換されていてもよく、かつOもしくはSで置換されたCH₂基を含んでいてもよいか; あるいは、R⁴は、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンC₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンヘテロサイクリルまたはC₁₋₄アルキレンヘテロアリールであり、いずれも、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、OR⁵、CN、NR⁵R⁵⁵、SO₂M^e、NO₂およびC(O)OR⁵から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく;

R⁵およびR⁵⁵は独立して、水素またはC₁₋₄アルキルであるか; あるいは、R⁵およびR⁵⁵は一緒にになって、5もしくは6員ヘテロ環を形成してもよいか; あるいは、NR⁵基は、NS(O)₂-(2-NO₂-C₆H₄)を表してもよく;

dは、0、1、2または3であり; 並びに

eは、1、2、3、4または5であるが、但し、d+eは、2、3、4または5である]

の化合物、およびその医薬的に許容される塩である。

【0020】

概して、各変数の好ましい群を、各変数に対して上に別個に列挙したが、本発明の好ましい化合物は、式(I)、(Ia)または(Ib)中のいくつかの変数または各変数が、各変数の好ましい、より好ましい、または具体的に列挙された群から選択される化合物を含む。したがって、本発明は、好ましい、より好ましい、および具体的に列挙された群のすべての組合せを含むことを意図する。

挙げができる本発明の特定の化合物は、実施例に含まれる化合物、およびその医薬的に許容される塩である。

【0021】

本明細書において使用される場合、別段の指定がない限り、「アルキル」および接頭辞「アルク」を有するその他の基、例えばアルケニル、アルキニル等は、直鎖または分岐鎖またはこれらの組合せであってもよい炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、

10

20

30

40

50

エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等が含まれる。「アルケニル」、「アルキニル」およびその他の類似の用語は、少なくとも1個の不飽和炭素間結合を有する炭素鎖を含む。

「フルオロアルキル」という用語は、1個または複数のフッ素原子で置換されたアルキル基、例えばCH₂F、CHF₂およびCF₃を含む。

【0022】

「シクロアルキル」という用語は、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環式および二環式飽和および部分飽和炭素環を含む。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、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。部分飽和シクロアルキル基の例には、シクロヘキサンおよびインダンが含まれる。シクロアルキル基は、典型的には、全部で3個から10個（例えば3個から6個、または8個から10個）の環炭素原子を含有する。

「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素原子（特にフッ素または塩素）を含む。

「アリール」という用語は、フェニルおよびナフチル、特にフェニルを含む。

【0023】

別段の指定がない限り、「ヘテロシクリル」および「ヘテロ環」という用語は、N、OおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含有する、4員から10員単環式および二環式飽和環、例えば4員から7員単環式飽和環を含む。ヘテロ環の例には、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、[1,3]ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジン等が含まれる。ヘテロ環の他の例には、硫黄含有環の酸化形態が含まれる。したがって、テトラヒドロチオフェン1-オキシド、テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン1-オキシド、およびテトラヒドロチオピラン1,1-ジオキシドもまた、ヘテロ環とみなされる。

【0024】

別段の指定がない限り、「ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を含有する、単環式および二環式5員から10員、例えば単環式5員または6員ヘテロアリール環を含む。そのようなヘテロアリール環の例は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルである。二環式ヘテロアリール基は、5員または6員ヘテロアリール環がフェニルまたは別のヘテロ芳香族基に融合した、二環式ヘテロ芳香族基を含む。そのような二環式ヘテロ芳香環の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリンおよびプリンである。好ましいヘテロアリール基は、N、OおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を含有する、単環式5員または6員ヘテロアリール環である。

【0025】

本明細書に記載される化合物は、1個または複数の不斉中心を含有してもよく、したがってジアステレオマーおよび光学異性体を生成し得る。本発明は、そのようなすべての可能なジアステレオマー、ならびにそのラセミ混合物、その実質的に純粋な分割された鏡像異性体、すべての可能な幾何異性体、およびその医薬的に許容される塩を含む。上記式(I)は、ある特定の位置での明確な立体化学なしに示されている。本発明は、式(I)のすべての立体異性体およびその医薬的に許容される塩を含む。さらに、立体異性体の混合物、および単離された特定の立体異性体もまた含まれる。そのような化合物の製造に使用される合成手順の間、または当業者に知られたラセミ化もしくはエピマー化手順の使用において、そのような手順の生成物は、立体異性体の混合物であり得る。

10

20

30

40

50

【0026】

式(I)の化合物の互変異性体が存在する場合、本発明は、具体的に図示される、または別段に指定される場合を除き、任意の可能な互変異性体およびその医薬的に許容される塩、ならびにそれらの混合物を含む。

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩が、溶媒和物または多形体の形態で存在する場合、本発明は、任意の可能な溶媒和物および多形体を含む。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理学的に許容される限り、特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトン等を使用することができる。

【0027】

「医薬的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性塩基から便利に製造され得る。そのような無機塩基から得られる塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅(第二および第一)、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛および類似の塩を含む。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から得られる塩は、第1級、第2級、および第3級アミン、ならびに環式アミンおよび置換アミン、例えば天然に存在する置換アミンおよび合成置換アミンの塩を含む。塩を形成することができる他の薬学的に許容される有機非毒性塩基は、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N',N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等を含む。

10

20

【0028】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、無機および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から便利に製造され得る。そのような酸は、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等を含む。

30

【0029】

式(I)の化合物は、薬学的使用を意図しているため、好ましくは、実質的に純粋な形態で、例えば少なくとも60%の純度、より好適には少なくとも75%の純度、特に少なくとも98%の純度(%は重量基準である)で提供される。

式(I)の化合物は、後述のように製造することができ、式中、Z、d、e、W、X、Y、E¹およびGは、上に定義された通りであり、AkはC_{1~3}アルキルであり、Tは、C_{1~2}アルキル、C_{1~2}アルコキシまたはFである。反応式は、R^Xが水素である化合物を使用して示されており、R^Xがヒドロキシである化合物は、類似の方法を使用して製造することができる。

40

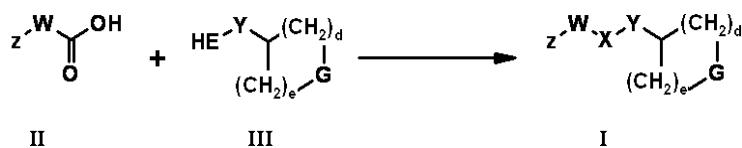
【0030】

XがCO₂、COSまたはCONR²である式(I)の化合物は、反応式1(式中、EはO、S、またはNR²である)に示されるように、そのような縮合反応に典型的な試薬、例えばEDCIを使用して、適切な酸(II)をアルコール、チオール、またはアミン(III)と縮合させることにより製造することができる(Pottorf, R. S.; Szeto, P. In Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: Chichester, 1999; pp 186-188)。酸(II)、ならびにアルコール、チオールおよびアミン(III)は、商業的に入手可能であるか、または既知の技術を使用して容易に製造される。

50

反応式 1

【化 5】

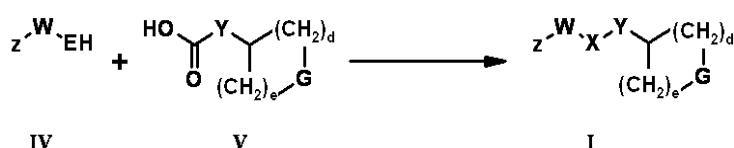


【0031】

X が SCO または OCO である式 (I) の化合物は、反応式 2 (式中、 E は、 S または O である) に示されるように、そのような反応をもたらすのに典型的に使用される試薬、例えば EDCI を使用して、適切なチオールまたはアルコール (IV) を適切な酸 (V) と縮合させることにより製造することができる (Pottorf, R. S.; Szeto, P. In *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: Chichester, 1999; pp 186-188)。アルコールおよびチオール (IV)、ならびに酸 (V) は、商業的に入手可能であるか、または既知の技術を使用して単純に製造される。

反応式 2

【化 6】



10

20

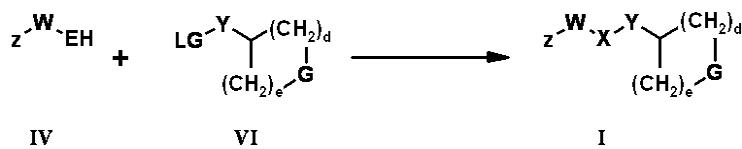
30

【0032】

X が S または O である式 (I) の化合物は、反応式 3 (式中、 E は、 S または O であり、 LG は、クロロ、ブロモ、ヨード、アルカンスルホネート、またはアレーンスルホネートである) に示されるように、適切なチオールまたはアルコール (IV) を適切なハロゲン化アルキルまたはスルホン酸エステル (VI) でアルキル化することにより製造することができる。反応は、典型的には、塩基、例えばカリウム tert -ブトキシド等を使用して行われる (Hall, S. E., et al. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 974-984)。アルコールおよびチオール (IV)、ならびにハロゲン化アルキルまたはスルホネート (VI) は、商業的に入手可能であるか、既知の技術を使用して容易に作製される。X が SO または SO_2 である式 (I) の化合物は、X が S である式 (I) の化合物から、例えば mCPBA での酸化により容易に得ることができる (Fyfe, M. C. T. et al.、国際特許公開 WO 04 / 72031)。

反応式 3

【化 7】



40

【0033】

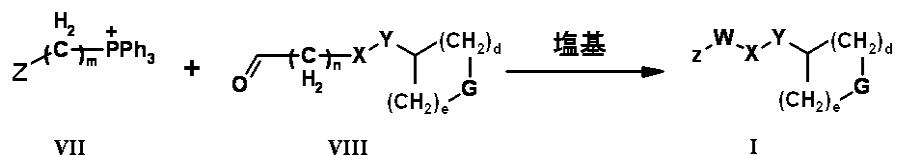
W が $\text{C}_{2\sim 3}$ アルケニレンである式 (I) の化合物は、反応式 4 (式中、 m は、 1 または 2 であり、 n は、 0 または 1 であるが、ただし $m + n < 3$ である) に示されるように、適切なホスホニウム塩 (VII) と適切なアルデヒド (VIII) との間の Wittig 反応により製造することができる。反応式 4 に記載される手法の代替として、W が $\text{C}_{2\sim 3}$ アルケニレンである式 (I) の化合物は、反応式 5 (式中、 q は、 0 または 1 であり、 r は、 1 または 2 であるが、ただし $q + r < 3$ である) に示されるように、適切なアルデヒド (IX) と適切なホスホニウム塩 (X) との間の Wittig 反応により製造することができる。反応は、好適な塩基、例えば NaOME または LiHMDS の存在下で行われる (March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th edn.; Wiley: New York, 1992; pp 956-963)。ホスホニウム塩 (VII) および (X)、ならびにアルデヒド (VIII) およ

50

び(IX)は、商業的に入手可能であるか、または既知の技術を使用して容易に作製される。WがC₂～₃アルキレンである式(I)の化合物は、WがC₂～₃アルケニレンである式(I)の化合物から、例えば木炭上パラジウムを触媒として使用した水素化反応により容易に合成することができる。

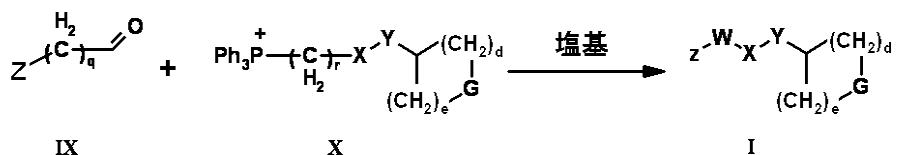
反応式4

【化8】



反応式5

【化9】

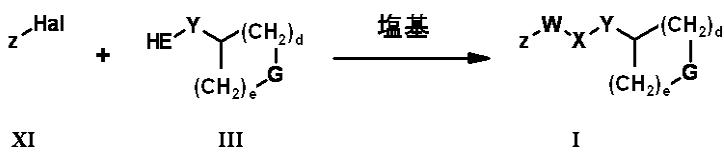


【0034】

Wが結合であり、XがSまたはOであり、基Zが置換されていない、またはCNで置換されている式(I)の化合物は、反応式6(式中、Halはハロゲンを表し、Eは、SまたはOである)に示されるように、適切なハロゲン化ヘテロアリール(XI)の適切なアルコールまたはチオール(IIII)との縮合により製造することができる。反応は、トリス(3,6-ジオキサヘプチル)アミンの存在下、好適な塩基系、例えば水酸化カリウムおよび炭酸カリウムの存在下で行われる(Ballesteros, P.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. Tetrahedron 1987, 43, 2557-2564)。ハロゲン化ヘテロアリール(XI)およびアルコール/チオール(IIII)は、商業的に入手可能であるか、または既知の技術を使用して容易に作製される。

反応式6

【化10】



【0035】

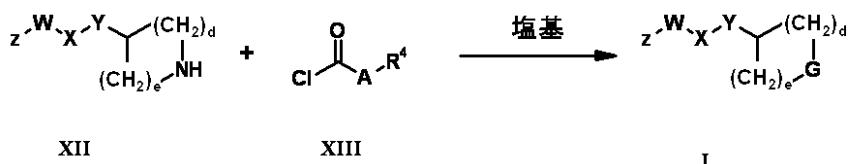
GがNC(O)OR⁴、NC(O)NR⁴R⁵、NC(O)R⁴、またはN-C(O)C(O)OR⁴である式(I)の化合物は、反応式7(式中、式(IIII)のアミンは、式(IIII)の塩化アシルと縮合し、式中、Aは、O、NR⁵、結合、またはC(O)Oである)に示される経路で製造することができる。反応は、トリエチルアミン等の好適な塩基の存在下で行われる(Picard, F., et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 3406-3417)。また、GがNC(ONR⁴)R⁵であり、R⁵が水素である式(I)の化合物は、アミン(IIII)を好適なイソシアネートO=C=N-R⁴と反応させることにより製造することができる(Boswell, R. F., Jr., et al. J. Med. Chem. 1974, 17, 1000-1008)。GがN-C₄アルキレン-C(O)OR⁴である式(I)の化合物は、アミン(IIII)を適切な-ハロエステルでアルキル化することにより製造することができる(Rooney, C. S. et al. J. Med. Chem. 1983, 26, 700-714)。アミン(IIII)は、一般に、酸、例えばトリフルオロ酢酸による脱保護によって、そのN-tert-ブトキシカルボニル前駆体(反応式1～6に概説される経路のうちの1つにより製造される)から得られる(Fyfe, M. C. T. et al.、国際特許公開WO 04/72031)。

反応式7

40

50

【化11】

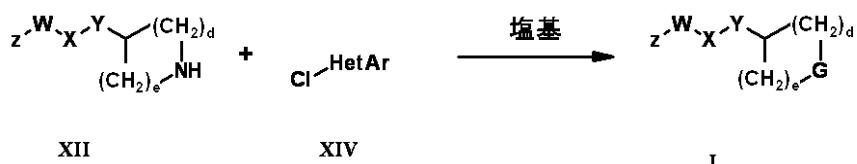


【0036】

GがN-ヘテロアリールである式(I)の化合物は、反応式8に示されるように、アミン(XII)の式(XIV)の塩化ヘテロアリールとの縮合により製造することができる(Barillari, C. et al. Eur. J. Org. Chem. 2001, 4737-4741; Birch, A. M. et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 3342-3355)。

反応式8

【化12】



【0037】

基ZがCNで置換された式(I)の化合物は、Reissert反応により、対応する非置換Z基から製造することができる(Fife, W. K. J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377)。同様の反応を使用して、Zがハロゲンで置換された化合物を製造することができる(Walters, M. A.; Shay, J. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578)。Zがハロゲンで置換された化合物は、遷移金属触媒クロスカップリング反応により、ZがC_{1~4}アルキルで置換された対応する化合物に転換することができる(Fuerstner, A., et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863)。

【0038】

Zが、C_{1~3}アルキルで適宜置換された1, 2, 4-オキサジアゾールまたは1, 3, 4-オキサジアゾールで置換されたフェニルであり、Wが結合であり、XがOである式(I)の化合物は、反応式9に概説されるように製造することができる。式(XVII)の化合物は、標準条件、例えば光延条件下での式(XV)の化合物と式(XVI)の化合物との反応により製造することができる。Zが、C_{1~3}アルキルで適宜置換された1, 2, 4-オキサゾールで置換されたフェニルである式(I)の化合物は、標準条件下での式(XVII)のアミドキシム(商業的に入手可能であるか、または周知の技術を使用して、対応するカルボン酸から容易に製造される)との反応により、式(XVII)の化合物から製造することができる。Zが、C_{1~3}アルキルで適宜置換された1, 3, 4-オキサジアゾールで置換されたフェニルである式(I)の化合物は、まず標準条件下でヒドラジンと反応させて対応するヒドラジドを形成し、続いて標準条件下で式(XIX)の無水物と反応させることにより、式(XVII)の化合物から製造することができる。

反応式9

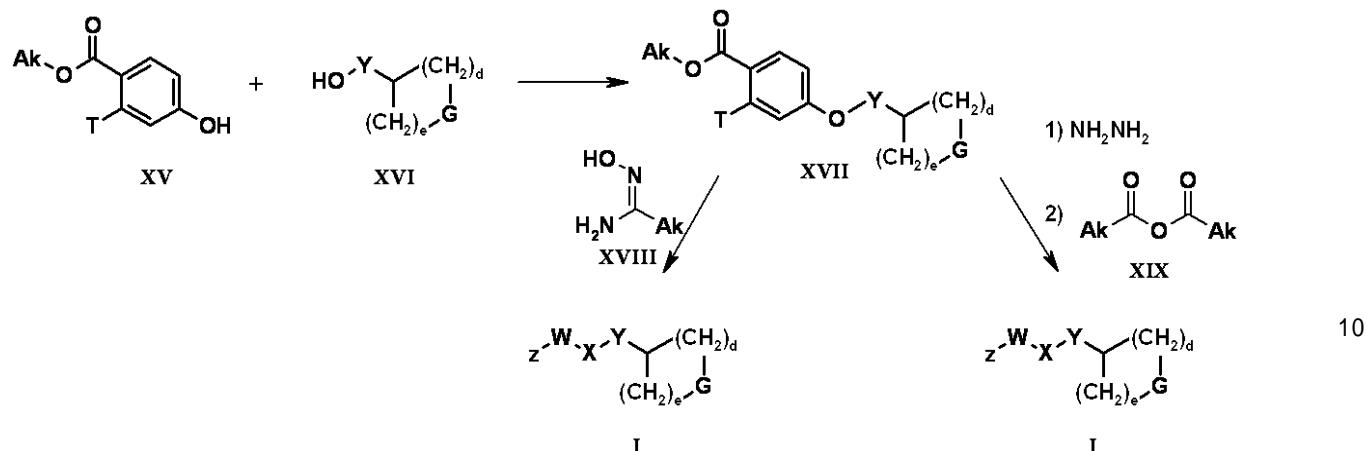
10

20

30

40

【化 1 3】

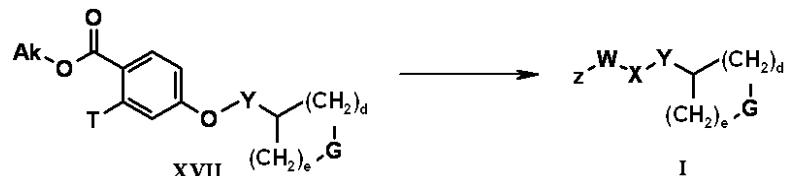


[0 0 3 9]

Z が、上述のように $-\left(\text{CH}_2\right)_j-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ で置換されたフェニルであり、j が 0 であり、W が結合であり、X が O である式 (I) の化合物は、反応式 10 に概説されるように製造することができる。標準条件下での式 (XVII) の化合物のけん化、続いて当業者に周知の標準条件下でのアミド結合の形成により、上述のような式 (I) の化合物が得られる。式 (I) のアミノ含有アミドは、アミン部分の 1 つが適切な保護基で保護されたジアミノ化合物とのアミド結合を形成することにより製造することができる。遊離アミン基は、アミド結合形成工程後に保護基を除去することにより解放される。

反應式 1 0

【化 1 4】

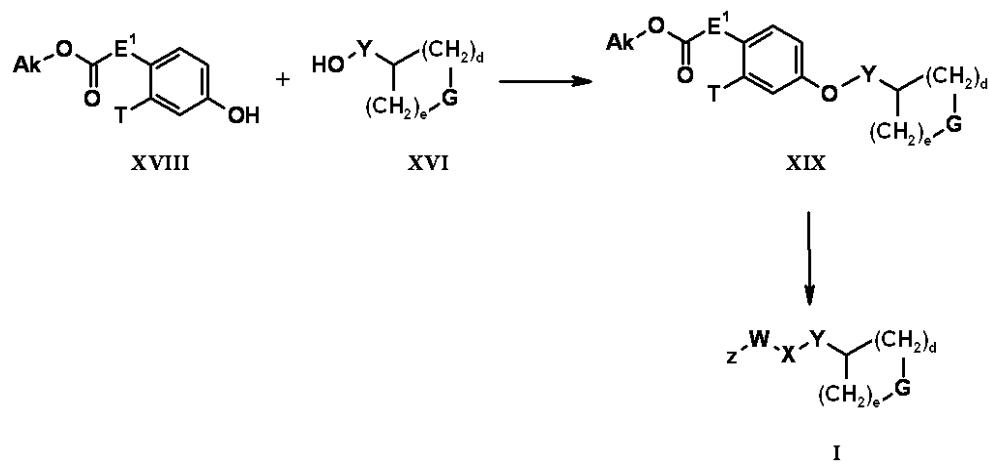


[0 0 4 0]

Z が、上述のように $-E^1 - CO_2H$ で置換されたフェニルであり、 W が結合であり、 X が O である式 (I) の化合物は、反応式 11 に概説されるように製造することができる。式 (XVII) のフェノールの式 (XVI) のアルコールとの光延縮合 (Org. React. 1992, 42, 335-656) により、式 (XIX) のエステルが得られる。このエステルのけん化により、 Z が、 $-E^1 - CO_2H$ で置換されたフェニルである式 (I) の化合物が提供される。

反应式 1 1

【化 1 5 】



[0 0 4 1]

他の式(I)の化合物を、上記に類似する方法で、またはそれ自体知られている方法で製造してもよい。

式(Ⅰ)の化合物の製造についてのさらなる詳細は実施例に見られる。

式(Ⅰ)の化合物は、別々に、または少なくとも2個、例えば5~1,000個の化合物で、より好ましくは10~100個の式(Ⅰ)の化合物を含む化合物のライブラリーとして製造してもよい。化合物のライブラリーは、当業者に公知の方法を用いて、溶液相または固相化学で、組み合わせられた「分離および混合」アプローチによって、または多様なパラレル合成によって製造してもよい。

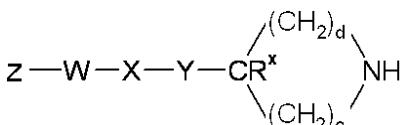
【 0 0 4 2 】

式 (I) の化合物の合成中、中間体化合物中の不安定な官能基、例えば、ヒドロキシ、カルボキシおよびアミノ基は、保護してもよい。保護基は式 (I) の化合物の合成のいずれの段階で除去してもよく、または最終の式 (I) の化合物に存在してもよい。様々な不安定な官能基が保護され得る方法、および生じた保護された誘導体を除去する方法の包括的な議論は、例えば、書籍 [Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd edition] に記載される。

【 0 0 4 3 】

いずれの新規な中間体、例えば上記で定義したものは、式(Ⅰ)の化合物の合成に使用してもよく、そのため、例えば、式(ⅩⅠⅠ)：

【化 1 6】



(X I I)

[式中、Z、W、X、Y、R^x、dおよびe基は、式(I)の化合物についての上記と同義である]

の化合物、またはその塩もしくは保護誘導体もまた、本発明の範囲に包含される。

上記の式(Ⅰ)の化合物の製造方法もまた、本発明のさらなる態様を表す。

上記で述べたように、式(I)の化合物は、GPR119アゴニストとして、例えば、肥満症および糖尿病の治療および/または予防に有用である。そのような用途のために、式(I)の化合物は、医薬組成物の形態で一般的に投与される。

本発明はまた、医薬用途のために、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩も提供する。

(0 0 4 4)

本発明はまた、医薬的に許容される担体と組み合わせて、式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

好ましくは、該組成物は、医薬的に許容される担体、および式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩の無毒性の治療上の有効量からなる。

更に、本発明はまた、医薬的に許容される担体、および無毒性の治療上の有効量の式(I)の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を含む、GPR119を調節することで肥満症の予防的または治療的処置となる、例えば満腹を調整することによる疾患の治療用、または糖尿病の治療用医薬組成物も提供する。

〔 0 0 4 5 〕

医薬組成物は他の治療成分または補助剤を適宜含んでいてもよい。いずれの所定の場合、最も適した経路は、特定の宿主、並びに活性成分が投与される症状の性質および重篤さによるが、該組成物には、経口、直腸、局所、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に適した組成物が含まれる。医薬組成物は、製剤単位で都合よく提供され得、好ましくは医薬分野でよく知られたいずれかの方法で製造されうる。

【 0 0 4 6 】

実際、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、通常の医薬化合物技術に従

い、医薬担体との密な混合物に、活性成分として混合され得る。担体は、投与、例えば、経口または(静脈内を含む)非経口のための目的の製剤形によって広く様々に用いられ得る。

【0047】

従って、医薬組成物は、活性成分のあらかじめ定められた量を各々含む、カプセル剤、カシュ剤または錠剤のような経口投与に適した分離した単位として提供されうる。更に、組成物は、散剤として、顆粒剤として、溶液として、懸濁液として、水系液体中、非水系液体として、油/水乳濁液として、または水/油液体乳濁液として提供されうる。上記で述べられた一般的な製剤に加えて、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、制御された放出方法および/または送達器具でも投与され得る。組成物はいずれかの薬学的方法で製造されうる。一般的に、かかる方法には、1またはそれ以上の必要な成分を構成する担体と共に活性成分を組み入れる工程を含む。一般的に、組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微細に分割された固体担体、または両方と均一に、完全に混合して製造される。生成物は次いで、目的の表示に都合よく形成され得る。

10

【0048】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩はまた、1またはそれ以上の他の治療上の活性化合物と組み合わせた医薬組成物も含まれうる。

用いられる医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体があり得る。固体担体の例には、乳糖、白土(terra alba)、ショ糖、タルク、ゼラチン、カンテン、パクチン、アラビアガム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が含まれる。液体担体の例は、糖シロップ、落花生油、オリーブ油、および水である。気体担体の例には、二酸化炭素および窒素が含まれる。

20

【0049】

経口製剤用の組成物の製造には、いずれの通常の医薬溶媒も用いられ得る。例えば、水、グリコール類、油、アルコール類、香料、保存剤、着色剤などは、懸濁液、エリキシル剤および溶液のような経口液体製剤を形成するのに用いられ得；一方、デンブン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体は、散剤、カプセル剤および錠剤のような経口固体製剤を形成するのに用いられ得る。投与のし易さから、錠剤およびカプセル剤は固体医薬担体が用いられる好ましい経口製剤である。適宜、錠剤は標準的な水系または非水系技術でコーティングしてもよい。

30

【0050】

本発明の組成物を含む錠剤は、圧縮成形または成形によって、適宜1またはそれ以上の補助的な成分または補助剤と共に製造され得る。圧縮成形される錠剤は、適当な機械で、活性成分を、適宜、結合剤、滑沢剤、不活性な希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、散剤または顆粒剤のような流動性の形態に、圧縮して製造され得る。成形される錠剤は、適当な機械で、湿らされた粉末の化合物の混合物を、不活性な液体希釈剤と共に、成形して製造してもよい。各錠剤は、好ましくは約0.05mg～約5gの活性成分を含み、各カシュ剤またはカプセル剤は好ましくは約0.05mg～約5gの活性成分を含む。

【0051】

例えば、ヒトへの経口投与を意図された製剤は、全組成物の約5～約95%に変化し得る適切で好ましい担体物質の量と化合される、約0.5mg～約5gの活性剤を含み得る。単位製剤は一般的に、約1mg～約2gの活性成分、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mg含まれる。

40

【0052】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、活性化合物の水溶液または水懸濁液として製造してもよい。適当な界面活性剤には、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースが含まれうる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール中、およびその油中の混合物中に製造され得る。更に、保存剤が微生物の有害な成長を防ぐために含まれうる。

50

【0053】

注射用途に適した本発明の医薬組成物には、無菌水溶液または分散液が含まれる。更に、組成物は、無菌注射溶液または分散液の用時調製製剤用の無菌散剤の形態であり得る。すべての場合において、最終的な注射用製剤は無菌でなければならず、容易に注入操作ができる効果的な流動性を有さなければならぬ。医薬組成物は製造および保存条件下安定でなければならず；したがって、好ましくは細菌および真菌のような微生物の汚染の作用に対して保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびそれらの好ましい混合物を含む溶媒または分散溶媒であり得る。

【0054】

10

本発明の医薬組成物は、局所的な使用に適した形態、例えば、エアゾール、クリーム、軟膏剤、ローション、散布剤などであり得る。さらに、組成物は、経皮器具の使用に適した形態であり得る。これらの製剤は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を用いて、通常の製造方法を経由して製造してもよい。例として、クリーム剤または軟膏剤は、約5重量%～約10重量%の化合物と共に親水性物質と水を混合して製造し、目的の濃度を有するクリーム剤または軟膏剤を生成する。

【0055】

20

本発明の医薬組成物は、担体が固体である直腸投与に適した形態であり得る。好ましくは、混合物が単位用量の坐剤を形成する。適当な担体には、ココアバターなど一般的に用いられる他の物質が含まれる。坐剤は最初、組成物を柔らかくするまたは溶ける担体と混ぜ、続いて鋳型中冷やして成形して、容易に形成され得る。

【0056】

前述の担体成分に加えて、上述の医薬製剤には、必要に応じて、1またはそれ以上の別の担体成分、例えば、希釈剤、緩衝剤、香料、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、保存剤（抗酸化剤を含む）などが含まれる。更に、他の補助剤は、製剤を意図された受給者の血液と等張にするように含まれる。式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む組成物はまた、粉末または液体濃縮製剤に製造され得る。

【0057】

30

一般的に、1日あたり0.01mg/kg（体重）～約150mg/kg（体重）の用量レベルが、上記の症状の治療に有用であり、あるいは1日あたり患者に約0.5mg～約7gが有用である。例えば、肥満症は、1日あたり体重1kgあたりの化合物が約0.01～50mgの投与により、あるいは1日あたり患者に約0.5mg～約3.5gにより効果的に投与され得る。

【0058】

しかしながら、いずれの特定の患者の特定の用量は、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食餌、投与時間、投与経路、排泄時間、薬の組合せおよび治療を受ける特定の疾患の重篤さを含む様々なファクターによることは理解されるところである。

式（I）の化合物は、GPR119による疾患または症状の治療に用いられ得る。

【0059】

40

したがって、本発明はまた、有効量の式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩を、治療が必要な患者に投与する段階を含む、GPR119による疾患または症状の治疗方法も提供する。GPR119による疾患または症状には、肥満症および糖尿病が含まれる。本出願の文言上、肥満症の治療は、例えば、食欲および体重の減少、体重減少の維持による、肥満症および過剰の食物摂取に関連する他の摂食障害のような疾患または症状の治療、並びにリバウンドおよび糖尿病（1型および2型糖尿病、耐糖能障害、インスリン耐性、並びに、神経障害、腎障害、網膜症、白内障、心血管合併症および脂肪代謝異常のような糖尿病性合併症を含む）の予防を包含する意図である。機能性胃腸障害につながる経口摂取された脂肪への異常な感受性を有する患者の治療も意図される。本発明の化合物は、メタボリックシンドローム（シンドロームX）、耐糖能障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル症（low HDL level）および高血圧

50

症のような代謝疾患の治療にも用いられ得る。

【0060】

本発明の化合物は、細胞の保護、cAMPおよびインスリン分泌の増加、並びに胃内容排出の遅延もまた提供しうるという点において、上述の障害の治療のために異なるメカニズムで作用する化合物に対して利点を提供しうる。

本発明の化合物はまた、骨量の減少の特徴を有する症状、例えば、骨減少症(asosteopenia)、骨粗鬆症、関節リウマチ、骨関節炎、歯周病、歯槽骨減少、骨切り術の骨減少(osteotomy bone loss)、小児突発性骨減少、パジェット病、転移性癌による骨減少、溶骨性病変、脊椎の湾曲および身長の低下の治療に用いられてもよい。

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、治療が必要な患者に投与する段階を含む、満腹の制御方法も提供する。 10

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、治療が必要な患者に投与する段階を含む、肥満症の治疗方法も提供する。

【0061】

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、治療が必要な患者に投与する段階を含む、1型および2型糖尿病(特に、2型糖尿病)を含む糖尿病の治疗方法も提供する。

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、治療が必要な患者に投与する段階を含む、メタボリックシンドローム(シンドロームX)、耐糖能障害、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル症または高血圧症の治疗方法も提供する。 20

【0062】

本発明はまた、上記で定義された症状の治療に使用される式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩も提供する。

本発明はまた、上記で定義された症状の治療剤の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用も提供する。

本発明の方法の中で、用語「治療(処置)」には、治療的および予防的処置の両方が含まれている。

【0063】

式(I)の化合物は、公知のGPR119アゴニスト類と比較して有利な特性を示し、例えば、該化合物は、改善された効力(potency)もしくは安定性、または改善された溶解度(ひいては吸収特性の改善)およびバイオアベイラビリティ、または化合物が医薬品として用いられるための他の有利な特性、例えば、より長い半減期、露出(exposure)または薬物動態特性を示しうる。 30

式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩は、単独で投与してもよく、または一つ以上の他の治療上活性な化合物と組み合わせて投与してもよい。他の治療上活性な化合物は、式(I)の化合物と同じ疾患もしくは症状の治療用、または異なる疾患もしくは症状の治療用であってもよい。治療上活性な化合物は、同時に、連続して、または別々に投与してもよい。

【0064】

式(I)の化合物は、肥満症および/または糖尿病の治療のための他の活性化合物、例えば、インスリンおよびインスリン類似化合物、胃リパーゼ阻害剤、膵臓リパーゼ阻害剤、スルホニル尿素および類似化合物、ビグアナイド、2アゴニスト、グリタゾン、PPAR-アゴニスト、混合PPAR-/-アゴニスト、RXRアゴニスト、脂肪酸酸化阻害剤、-グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、GLP-1作動薬、例えばGLP-1類似体および模倣薬(mimetics)、-アゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、脂質低下剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、抗肥満薬、例えば、膵臓リパーゼ阻害剤、MCH-1アンタゴニストおよびCB-1アンタゴニスト(またはインバースアゴニスト)、アミリンアンタゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、ソモスタチン(somatostatin)類似化合物、グルコキナーゼ活性化剤、グルカゴンアンタゴニスト、 40

インスリン情報伝達アゴニスト、PTP1B阻害剤、糖新生阻害剤、抗脂肪分解剤、GSK阻害剤、ガラニン受容体アゴニスト、摂食障害剤、CCK受容体アゴニスト、レプチニン、セロトニン作動性ノドパミン作動性抗肥満薬、再取り込み阻害剤、例えば、シブトラミン、CRFアンタゴニスト、CRF結合タンパク質、サイロミメティック化合物、アルドース還元酵素阻害剤、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、NHE-1阻害剤またはソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤と共に投与してもよい。

【0065】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および少なくとも1つの他の抗肥満薬の投与からなる組合せ療法も、更なる本発明の態様を表す。

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および他の抗肥満薬を、治療が必要な哺乳動物に投与することを含む、ヒトのような哺乳動物における肥満症の治疗方法も提供する。

【0066】

本発明はまた、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および肥満症治療用の別の抗肥満薬の使用を提供する。

本発明はまた、肥満症治療用の別の抗肥満薬と組み合わせた薬物の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および他の抗肥満薬は、共に投与、または連続してもしくは分離して投与してもよい。

【0067】

共投与には、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および別の抗肥満薬の両方を含んだ製剤の投与、または各剤の異なる製剤の同時もしくは別々の投与が含まれる。式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および他の抗肥満薬のプロファイルが許容するなら、その2つの薬剤の組合せが好ましい場合がある。

【0068】

本発明はまた、肥満症の治療用の薬物の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および別の抗肥満薬の使用を提供する。

本発明はまた、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および他の抗肥満薬、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、上述の方法におけるかかる組成物の使用を包含する。

GPR119アゴニストは、中枢性抗肥満薬と組み合わせた特異的な使用である。

【0069】

本発明のこの態様による組合せ両方に用いられる他の抗肥満薬は、好ましくは、CB-1修飾因子、例えば、CB-1アンタゴニストまたはインバースアゴニストである。CB-1修飾因子の例には、SR141716(リミナバン)およびSLV-319((4S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド)；並びにEP576357、EP656354、WO03/018060、WO03/020217、WO03/020314、WO03/026647、WO03/026648、WO03/027076、WO03/040105、WO03/051851、WO03/053431、WO03/063781、WO03/075660、WO03/077847、WO03/078413、WO03/082190、WO03/082191、WO03/082833、WO03/084930、WO03/084943、WO03/086288、WO03/087037、WO03/088968、WO04/012671、WO04/013120、WO04/026301、WO04/029204、WO04/034968、WO04/035566、WO04/037823、WO04/052864、WO04/058145、WO04/058255、WO04/060870、WO04/060888、WO04/069837、WO04/069837、WO04/072076、WO04/072077、WO04/078261およびWO

10

20

30

40

50

0 4 / 1 0 8 7 2 8 、並びにその中に開示される引例に開示される化合物が含まれる。

【 0 0 7 0 】

G P R 1 1 9 によることが暗示される他の疾患または症状には、W O 0 0 / 5 0 5 6 2 およびU S 6 , 4 6 8 , 7 5 6 に記載される疾患または症状、例えば、心血管障害、高血圧症、呼吸器障害、妊娠異常、胃腸障害、免疫障害、筋骨格障害、うつ病、恐怖症、不安症、気分障害およびアルツハイマー病が含まれる。

【 0 0 7 1 】

これらに限定されないが、本明細書に引用される特許および特許出願に含まれるすべての公開は、十分に述べられた本明細書の引例によって引用されるために、各個々が、特異的に個々に示されるように、引用される。

本発明は、詳述する目的で以下の例に関して記載するが、本発明の範囲を限定する趣旨ではない。

【 0 0 7 2 】

(実施例)

物質および方法

特に断りがなければ、カラムクロマトグラフィを S i O ₂ (4 0 - 6 3 メッシュ) において実行した。L C M S データを以下のように得た：

方法 A : 2 2 0 n m での U V 検出を用いて、0 . 1 % H C O ₂ H を含有する H ₂ O - C H ₃ C N 溶液で 6 分間溶離するアトランティス 3 μ C ₁₈ カラム (3 . 0 \times 2 0 . 0 m m 、流速 = 0 . 8 5 m L / 分) 。グラジエント情報 : 0 . 0 ~ 0 . 3 分 1 0 0 % H ₂ O ; 0 . 3 ~ 4 . 2 5 分 : 1 0 % H ₂ O - 9 0 % C H ₃ C N まで勾配させ ; 4 . 2 5 ~ 4 . 4 分 : 1 0 0 % C H ₃ C N まで勾配させ ; 4 . 4 ~ 4 . 9 分 : 1 0 0 % C H ₃ C N で保持し ; 4 . 9 ~ 6 . 0 分 : 1 0 0 % H ₂ O に戻す。陽 (E S ⁺) または陰 (E S ⁻) イオンモードでエレクトロスプレーイオン化源を用いて、質量スペクトルを得た；

方法 B : 2 1 5 および 2 5 4 n m での U V 検出を用いて、0 . 1 容積 % (% v / v) アンモニアを含有する H ₂ O - M e C N グラジエントで 1 2 分間溶離する W a t e r s X t e r r a M S C 1 8 、 5 μ m (4 . 6 \times 5 0 m m 、流速 1 . 5 m L / 分) 。グラジエント情報 : 0 . 0 ~ 8 . 0 分 : 9 5 % H ₂ O - 5 % M e C N から 5 % H ₂ O - 9 5 % M e C N まで勾配させ ; 8 . 0 ~ 9 . 9 分 : 5 % H ₂ O - 9 5 % M e C N で保持し ; 9 . 9 ~ 1 0 . 0 分 : 9 5 % H ₂ O - 5 % M e C N に戻し ; 1 0 . 0 ~ 1 2 . 0 分 : 9 5 % H ₂ O - 5 % M e C N で保持する。陽 (E S ⁺) または陰 (E S ⁻) モードでエレクトロスプレーイオン化源を用いて、質量スペクトルを得た。

【 0 0 7 3 】

略語および頭字語 : A c : アセチル ; A D D P : アゾジカルボニルジペリジド (d i p i p e r i d i d e) ; B o c : t e r t - プトキシカルボニル ; t - B u : t e r t - プチル ; D B U : 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン ; D C M : ジクロロメタン ; D E A D : アゾジカルボン酸ジエチル ; D I A D : アゾジカルボン酸ジイソプロピル ; D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン ; D M F : ジメチルホルムアミド ; D M S O : ジメチルスルホキシド ; E D C I : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ; E t : エチル ; h : 時間 ; m i n : 分 ; H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ; I H : イソヘキサン ; i - P r : イソプロピル ; L D A : リチウムジイソプロピルアミド ; M e : メチル ; P h : フェニル ; R P - H P L C : 逆相高速液体クロマトグラフィ ; R T : 保持時間 ; S C X カラム : 強力チオン交換カラム (シリカ結合トシック酸 (t o s i c a c i d) カラム) ; T F A : トリフルオロ酢酸 ; T B A D : アゾジカルボン酸ジ - t e r t - プチル ; T H F : テトラヒドロフラン。

【 0 0 7 4 】

以下の化合物の合成は別の場所に記載している : 4 - [3 - (4 - プロモ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル : W O 2 0 0 7 / 0 0 3 9 6 2 ; (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 酢酸メチルエス

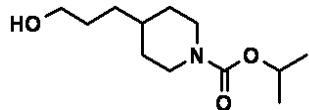
テル : WO 2007 / 081569 ; N - ヒドロキシイソブチルアミジン : J. Org. Chem. 2003, 68, 7316-7321 ; 3 - ピペリジン - 4 - イルプロパン - 1 - オール : Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639 ; 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル : J. Comb. Chem. 2002, 3, 177-180 ; 3 - ピペリジン - 4 - イル - プロピルアセテート : Askew, B. ら米国特許第5,559,127号 ; 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639 ; 4 - ((E) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : 米国特許第6,518,423号。すべての他の化合物は商業的供給源から入手可能であった。

【0075】

10

製造例1 : 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエステル

【化17】



i - PrOCOC1(1M PhMe溶液、28.1mL、28.1mmol)を、酢酸3 - ピペリジン - 4 - イルプロピル(10.0g、54.0mmol)およびNEt₃(8.1g、80.2mmol)の無水DCM溶液(100mL)に5分かけて加えた。反応液を3時間攪拌し、次いで混合物を、HCl(1M、2×)、飽和Na₂CO₃水、および食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。溶液を濾過し、濃縮した、次いでMeOH(50mL)に溶解した。NaOH(2M)を加え、反応液を4時間攪拌した。MeOHを減圧留去し、残渣をEtOAcで抽出した。有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して、油を得て、それをフラッショクロマトグラフィ(EtOAc - DCM、1:1)で精製して、標題の化合物を得た：

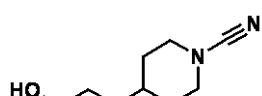
¹H(CDCl₃) 1.05-1.15(m, 2H), 1.23(d, 6H), 1.25-1.35(m, 2H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.55-1.60(m, 2H), 1.65-1.70(m, 2H), 2.65-2.75(m, 2H), 3.60-3.67(m, 2H), 4.05-4.15(br m, 2H), 4.90(sept, 1H).

【0076】

20

製造例2 : 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボニトリル

【化18】



NaHCO₃(35.2g、0.42mol)のH₂Oスラリー溶液(70mL)を、0で、3 - ピペリジン - 4 - イルプロパン - 1 - オール(20.0g、0.14mol)のDCM攪拌溶液に加えた。BrCN(17.8g、0.17mol)のDCM溶液(19mL)を1分間反応液に加え、次いで0で0.5時間攪拌し続けた。反応液を次いで20で2時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水および食塩水で洗浄した。DCM溶液を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧濃縮して、油を得て、それを少量のDCMに溶解し、次いでEtOAcで溶離しながら、SiO₂パッドを通して濾過した。濾液を減圧濃縮して、標題の化合物を得た：

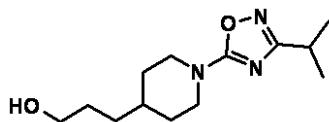
m/z (ES⁺) = 169.1 [M + H]⁺ (方法A).

40

【0077】

製造例3 : 3 - [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] プロパン - 1 - オール

【化19】



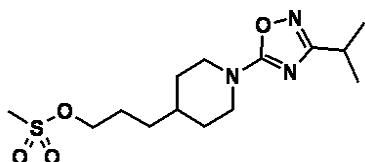
ZnCl₂ (1 M Et₂O 溶液、145 mL、145 mmol) を、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボニトリル (製造例2、20.3 g、121 mmol) およびN-ヒドロキシソブチルアミジン (14.8 g、145 mmol) のEt₂O Ac (290 mL) およびTHF (270 mL) 搅拌溶液に20分かけて加えた。2時間後、形成されていた白色沈澱を集め、THF-Et₂OAc (1:1、50 mL) で洗浄した。この沈澱をEt₂O (550 mL) およびHCl (12 M、70 mL) に溶解し、次いで溶液を16時間70℃に加熱しながら搅拌した。Et₂Oを減圧留去し、次いで残渣をH₂Oで希釈し、固体のNaHCO₃でpH 7に調整した。混合物をEt₂OAc (3×) で抽出し、次いで抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) した。濾過および溶媒の除去によって、標題の化合物を得た：

m/z (ES⁺) = 254.1 [M + H]⁺ (方法A).

【0078】

製造例4：メタンスルホン酸 3-[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]-プロピルエステル

【化20】



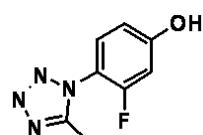
塩化メタンスルホニル (1.64 mL、21.2 mmol) のDCM溶液 (5 mL) を、0℃で、3-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オール (製造例3、4.46 g、17.6 mmol) およびNEt₃ (4.9 mL、35.3 mmol) のDCM溶液 (35 mL) に滴下して加えた。反応混合物を周囲温度で0.5時間搅拌し、次いでEt₂OAc (250 mL) とHCl (0.5 M、150 mL) の間で分液した。有機層を分離し、H₂O、飽和NaHCO₃水溶液および食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧濃縮して、標題の化合物を得た：

RT = 3.32 分; m/z (ES⁺) = 332.08 [M + H]⁺ (方法A).

【0079】

製造例5：3-フルオロ-4-(5-メチルテトラゾール-1-イル)フェノール

【化21】



1,1,1-トリエトキシエタン (3.70 mL、19.69 mmol) を、75℃で、4-アミノ-3-フルオロフェノール (2.50 g、19.69 mmol) のAcOH溶液 (27.5 mL) に加え、生じた溶液を5時間75℃で加熱した。反応液を熱から取り除き、アジ化ナトリウム (4.09 g、62.99 mmol) を何回かに分けて加え、生じた反応混合液を72時間75℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水に注ぎ、Et₂OAc (10×) で抽出した。有機抽出物を合わせて、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (Et₂OAc-IH、3:2) で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 2.50 分; m/z (ES⁺) = 195.00 [M + H]⁺ (方法A).

10

20

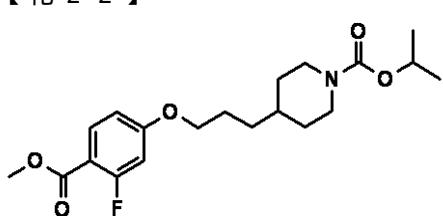
30

40

50

【0080】

製造例6：4-[3-(3-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル
【化22】



10

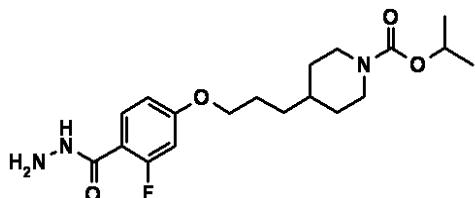
実施例1に概説したものに類似する手順を用いて、標題の化合物を2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルおよび4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル(製造例1)から合成した：

RT = 4.12 分; m/z (ES⁺) = 382.10 [M + H]⁺ (方法A).

【0081】

製造例7：4-[3-(3-フルオロ-4-ヒドロジノカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル

【化23】



20

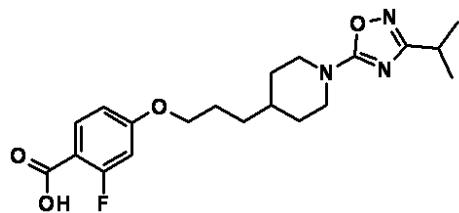
ヒドロジン水和物(80%水溶液、172 μl、2.70 mmol)を、4-[3-(3-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル(製造例6、700 mg、1.80 mmol)のMeOH溶液(5 mL)に加え、生じた溶液を還流条件下で32時間加熱した。さらにヒドロジン水和物(80%水溶液、344 μl、5.40 mmol)を加え、還流条件下で72時間加熱し続けた。MeOHを減圧留去し、H₂Oを生じた固体物に加えた。固体物を濾過で集め、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、次いでEtOHから再結晶して、標題の化合物を得た：

RT = 3.24 分; m/z (ES⁺) = 382.15 [M + H]⁺ (方法A).

【0082】

製造例8：2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}-安息香酸

【化24】



40

DIA(D(20.2 mL, 102.8 mmol))を、2-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(13.43 g, 79.1 mmol)、3-[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]プロパン-1-オール(製造例3、20.00 g, 79.1 mmol)、およびPPh₃(24.85 g, 95.0 mmol)の無水THF搅拌溶液に加えた。30分後、溶媒を減圧留去し、次いで残渣をIH-Et₂Oでトリチュレートした。生成した固体物を濾過し、Et₂Oで洗浄した。洗浄液および濾液を合わせて、減圧濃縮し、次いで残渣をカラムクロマトグラフィ(EtO

50

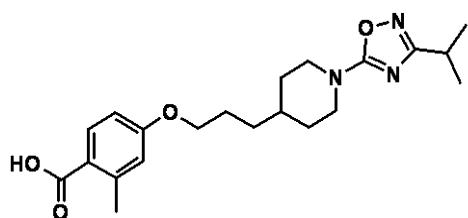
A c - I H、1 : 4) で精製して、2 - フルオロ - 4 - { 3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ } 安息香酸メチルを得た。この化合物を、LiOH · H₂O (33.2 g、791 mmol) の MeOH (400 mL) および H₂O (100 mL) 溶液とともに 16 時間攪拌した。MeOH を減圧蒸発させ、次いで残渣を NaOH (2 M) と Et₂O の間で分液した。水相を pH 2 に酸性化し、次いで Et₂OAc で抽出した。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、Et₂OAc から再結晶して、標題の化合物を得た：

¹H (CDCl₃) 1.26-1.40 (m, 8H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 4H), 2.95 (sept, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.16-4.22 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 8.01 (t, 1H); m/z (ES⁺) = 392.0 [M + H]⁺ (方法 A).

(0 0 8 3)

製造例 9 : 4 - { 3 - [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] プロポキシ } - 2 - メチル安息香酸

【化 25】



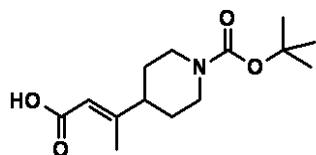
製造例 8 に概説したものに類似する手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 2 - メチル安息香酸メチルエステルを、3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - プロパン - 1 - オール (製造例 3) と光延縮合させ、続いてけん化することによって、標題の化合物を合成した：

¹H (CDCl₃) 1.26-1.40 (m, 7H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.94 (sept, 1H), 3.02-3.13 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 6.78-6.81 (m, 2H), 8.07 (d, 1H).

〔 0 0 8 4 〕

製造例 10 : 4 - ((E) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチル

【化 2 6】



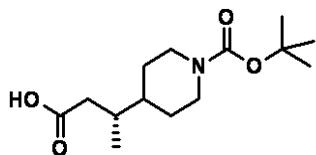
4 - ((E) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - メチルビニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (18.7 g, 62.9 mmol) の MeOH (90 mL) および H₂O (25 mL) 溶液を、NaOH (2 M, 94.5 mL, 189 mmol) で処理した。反応液を 16 時間攪拌し、MeOH を減圧留去し、次いで残渣を EtOAc と H₂O の間で分液した。水層を分離し、HCl (12 M) で pH 2 に酸性化し、次いで EtOAc (2 ×) で抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧濃縮し、次いで残渣を EtOAc - IH から再結晶して、標題の化合物を得た：

m/z (ES⁻) = 268.3 [M - H]⁻ (方法A).

〔 0 0 8 5 〕

製造例 11 : 4 - ((R) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチル

【化 2 7】

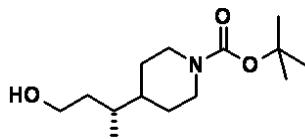


4 - ((E) - 2 - カルボキシ - 1 - メチルビニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (製造例 10 、 130.0 g 、 0.483 mol) を Ar 雰囲気下で水素化フラスコ内に入れ、次いで脱気した MeOH (400 mL) を加えた。 [Rh (ナルボルナジエン)₂] BF₄ (1.80 g 、 4.81 mmol) および (S) - 1 - [(R) - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセニル] エチルビス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (2.90 g 、 5.08 mmol) を Ar 下で分離 (separate) シュレンク管に入れ、次いで脱気した MeOH (200 mL) で処理した。この触媒混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、次いで水素化フラスコ内にカニューレで移した。シュレンク管をさらなる脱気した MeOH (100 mL) ですすいだ。これらの洗浄液を水素化フラスコに移し、次いでさらなる脱気した MeOH (300 mL) を加えた。水素化フラスコを密封し、Ar を H₂ で置換し、圧力を 1.05 バールに設定した。反応混合物を 35 に加熱し、攪拌 / 振とうを開始した。48 時間後、反応を止め、反応混合物の代表サンプルを HPLC および¹H NMR で分析した。以下の HPLC 法で確認して、変換率は 100 % であり、クルードの (R) - 酸のエナンチオマー純度は 98.2 % であった： カラム： CHIRALPAK AD - H (CF₃CO₂H 含有溶媒とともに以前用いた) 4.6 × 250 mm ; 溶媒： C₆H₁₄ - iPrOH (97 : 3 アイソクラチック) ; 温度： 20 ; 流速： 1 mL / 分 ; UV - 検出 (210, 230 nm) ; サンプル： 1 mL MeOH で溶かした 100 μl 反応溶液。保持時間： (S) - 酸： 19.3 分、 (R) - 酸： 20.6 分、出発エン酸： 22.1 分。単離手順： MeOH を蒸発させ、次いでクルードの水素化生成物を t - BuOME に溶解し、 NaOH 水で抽出した。水相を HCl (1 M) および EtOAc の混合物に加えた。水相を EtOAc でさらに抽出し、次いで有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) した。濾過、および溶媒の完全な除去の後、標題の化合物を単離した。

【 0 0 8 6 】

製造例 12 : 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチル

【化 2 8】



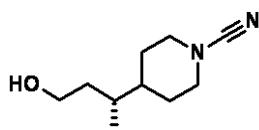
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M、15.7 mL、15.7 mmol) を、0 度、4-(*(R)*-2-カルボキシ-1-メチルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(製造例 11、1.70 g、6.30 mmol)の無水 THF 搅拌溶液に 5 分間滴下して加えた。1 時間後、反応液を Et_2O で処理し、次いで HCl (2 M) で処理した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (Na_2SO_4) した。濾過、溶媒の蒸発、およびカラムクロマトグラフィ (EtOAc-DCM 、1:3) によって、標題の化合物を得た：

RT = 3.17 分; m/z (ES⁺) = 258.1 [M + H]⁺ (方法A).

〔 0 0 8 7 〕

製造例 13 : 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) ピペリジン - 1 - カルボニトリル

【化 2 9】



4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (製造例 12 、 6.20 g 、 14.9 mmol) および 4 M HCl のジオキサン混合溶液 (10 mL) を周囲温度で攪拌した。 3 時間後、溶媒を減圧留去して、 (R) - 3 - ピペリジン - 4 - イルブタン - 1 - オール塩酸塩を得た :

$\text{H}(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 0.83 (d, 3H), 1.19-1.28 (m, 1H), 1.38-1.59 (m, 5H), 1.64-1.76 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 4H). 10

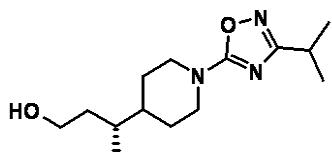
この化合物 (930 mg 、 4.80 mmol) および NaHCO_3 (1.61 g 、 19.2 mmol) の DCM - H_2O 攪拌混合溶液 (4 : 1 、 15 mL) を、 0 $^\circ\text{C}$ で、 BrCN (610 mg 、 5.80 mmol) の DCM 溶液 (2 mL) で処理した。反応液を 20 $^\circ\text{C}$ で 2 時間攪拌し、次いで H_2O と DCM の間で分液した。有機相を分離し、乾燥 (MgSO_4) した。濾過、溶媒の蒸発、およびカラムクロマトグラフィ (EtOAc) によって、標題の化合物を得た :

RT = 2.45 分; m/z (ES $^+$) = 183.1 [M + H] $^+$ (方法 A).

【0088】

製造例 14 : (R) - 3 - [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] ブタン - 1 - オール 20

【化 3 0】



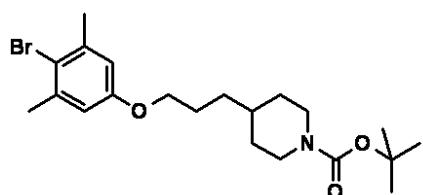
製造例 3 に概説したものに類似する手順を用いて、 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル) ピペリジン - 1 - カルボニトリル (製造例 13 、 530 mg 、 2.90 mmol) を、 N - ヒドロキシイソブチルアミジン (360 mg 、 3.50 mmol) と縮合させて、標題の化合物を得た :

RT = 2.92 分; m/z (ES $^+$) = 268.1 [M + H] $^+$ (方法 A).

【0089】

製造例 15 : 4 - [3 - (4 - プロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化 3 1】



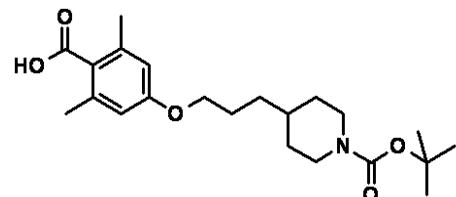
4 - プロモ - 3 , 5 - ジメチルフェノール (13.75 g 、 68.4 mmol) および K_2CO_3 (18.90 g 、 136.8 mmol) を、 4 - (3 - メタンスルホニルオキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (21.98 g 、 68.4 mmol) のスルホラン溶液 (260 mL) に加え、生じた溶液を 4 時間 85 $^\circ\text{C}$ で加熱した。反応混合物を Et_2O (500 mL) および H_2O (500 mL) で希釈し、有機層を、 H_2O (4 \times) 、 NaOH (2 M 、 2 \times) および食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO_4) した。濾過、溶媒の除去およびカラムクロマトグラフィ (DCM) による精製によって、標題の化合物を得た :

RT = 4.94 分; m/z (ES⁺) = 426.20 [M + H]⁺ (方法A).

【0090】

製造例 16: 4 - [3 - (4 - カルボキシ - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化32】



10

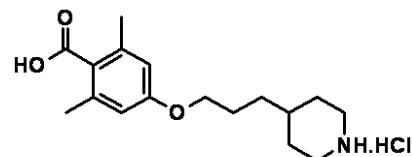
2.5 M *n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (20.64 mL, 51.6 mmol) の無水 THF 溶液 (23 mL) に、Ar下 - 78 で、4 - [3 - (4 - プロモ - 3 , 5 - ジメチル - フエノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (製造例 15、11.00 g、25.8 mmol) の無水 THF 溶液 (34 mL) を加えた。反応混合物を - 78 で 50 分間攪拌し、次いで周囲温度に加温しながら、CO₂ガスを反応混合液に通してバブリングした (~0.5 時間)。反応混合物を H₂O でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機層を NaOH (2 M, 2 ×) で抽出し、塩基性抽出物を合わせて、水層と混合した。水相を HCl (2 M) で pH 1 に酸性化し、EtOAc (3 ×) で抽出し、次いで有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) した。濾過、溶媒の除去およびカラムクロマトグラフィによる精製 ((EtOAc - IH, 3 : 7)) によって、標題の化合物を得た：

RT = 3.93 分; m/z (ES⁺) = 392.23 [M + H]⁺ (方法A).

【0091】

製造例 17: 2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - ピペリジン - 4 - イルプロポキシ) 安息香酸塩酸塩

【化33】



30

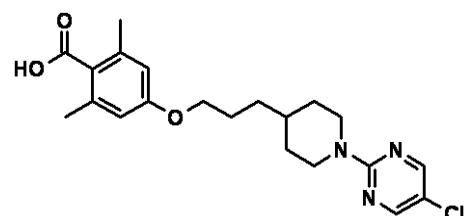
4 M HCl のジオキサン溶液 (21.95 mL) を、周囲温度で、4 - [3 - (4 - カルボキシ - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (製造例 16、4.91 g、12.5 mmol) のジオキサン攪拌溶液 (20 mL) に加えた。2.5 時間後、形成されていた固体生成物を濾過で集め、Et₂O で洗浄して、標題の化合物を得た：

RT = 2.50 分; m/z (ES⁺) = 291.40 [M + H]⁺ (方法A).

【0092】

製造例 18: 4 - { 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ } - 2 , 6 - ジメチル - 安息香酸

【化34】



2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - ピペリジン - 4 - イルプロポキシ) 安息香酸塩酸塩 (製造例 17、600 mg、1.83 mmol) の DMSO 溶液 (850 μl) に、2 , 5 -

40

50

ジクロロピリミジン (327 mg、2.20 mmol)、DBU (960 μ l、6.41 mmol) および H_2O (6滴) を加えた。生じた懸濁液をマイクロ波中の封管内で3時間130°で加熱した。反応混合物を H_2O で希釈し、 HCl (2M) でpH 5に酸性化し、EtOAc (3×) で抽出し、次いで有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、次いで乾燥 ($MgSO_4$) した。濾過、溶媒の減圧留去およびカラムクロマトグラフィによる精製 (EtOAc - IH、2:3~3:2) によって、標題の化合物を得た：

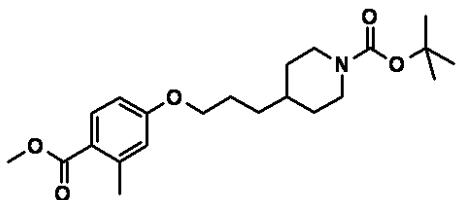
RT = 4.20 分; m/z (ES⁺) = 404.16 [M + H]⁺ (方法A).

【0093】

製造例19: 4-[3-(4-メトキシカルボニル-3-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

【化35】



DIAD (8.00 mL、40.9 mmol) を、周囲温度で、4-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸メチルエステル (6.00 g、37.4 mmol)、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (8.25 g、34.0 mmol) および PPh_3 (10.71 g、40.9 mmol) の無水THF搅拌溶液 (60 mL) に加えた。7.5時間搅拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をEtOAcに溶解し、 $NaOH$ (2M、2×) および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧濃縮し、残渣をIH-Et₂Oでトリチュレートした。生成した固体を濾過し、Et₂Oで洗浄した。洗浄液および濾液を合わせて、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィ (EtOAc - IH、1:9) で精製して、標題の化合物を得た：

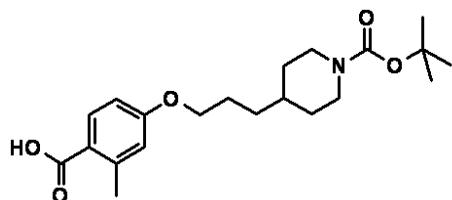
RT = 4.48 分; m/z (ES⁺) = 392.3 [M + H]⁺ (方法A).

【0094】

製造例20: 4-[3-(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

【化36】



4-[3-(4-メトキシカルボニル-3-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (製造例19、6.00 g、15.3 mmol) のMeOH (200 mL) および H_2O (20 mL) 溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (6.43 g、153.3 mmol) を加え、生じた混合物を40°で16時間搅拌した。MeOHを減圧蒸発させ、次いで残渣を H_2O (200 mL) に溶解し、EtOAcで洗浄し、 HCl (2M) でpH 4に酸性化し、次いでEtOAc (2×) で抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、減圧濃縮して、標題の化合物を得た。

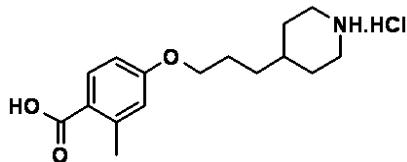
RT = 4.06 分; m/z (ES⁺) = 378.22 [M + H]⁺ (方法A).

【0095】

製造例21: 2-メチル-4-(3-ピペリジン-4-イルプロポキシ)安息香酸塩酸塩

40

【化37】



4-[3-[(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例20)、11.82g、37.7mmol)および4M HClのジオキサン混合溶液(150mL)を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、トルエン(2×)と共に沸させ、標題の化合物を得た：

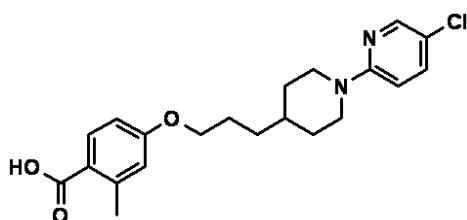
10

RT = 2.37 分; m/z (ES⁺) = 278.17 [M + H]⁺ (方法A).

【0096】

製造例22：4-[3-[(5'-クロロ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-イル)プロポキシ]-2-メチル安息香酸

【化38】



20

2-メチル-4-[(3-ピペリジン-4-イル)プロポキシ]安息香酸塩酸塩(製造例21、574mg、1.83mmol)のDMSO溶液(850μl)に、5-クロロ-2-フルオロピリジン(288mg、2.20mmol)、DBU(960μl、6.41mmol)およびH₂O(6滴)を加えた。生じた懸濁液をマイクロ波中の封管内で3時間130℃で加熱した。反応混合物をH₂Oで希釈し、HCl(2M)でpH 5に酸性化し、EtOAc(3×)で抽出し、次いで有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、次いで乾燥(MgSO₄)した。濾過、溶媒の減圧留去およびカラムクロマトグラフィによる精製(EtOAc-IH、2:3~3:2)によって、標題の化合物を得た：

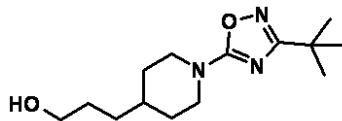
30

RT = 3.87 分; m/z (ES⁺) = 403.11 [M + H]⁺ (方法A).

【0097】

製造例23：3-[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]プロパン-1-オール

【化39】



製造例3に概説したのに類似する手順を用いて、標題の化合物を製造した：

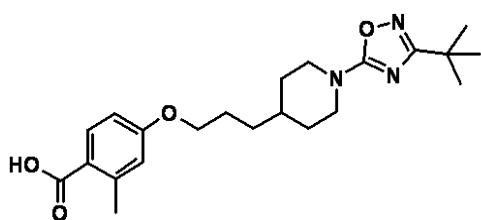
m/z (ES⁺) = 268.2 [M + H]⁺.

40

【0098】

製造例24：4-{3-[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]プロポキシ]-2-メチル安息香酸

【化40】



50

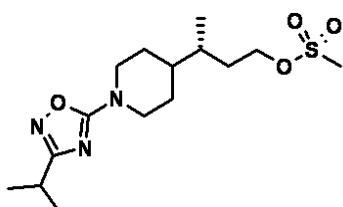
製造例 8 に概説したものに類似する手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 2 - メチル安息香酸メチルエステルを、3 - [1 - (3 - t e r t - ブチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - プロパン - 1 - オール (製造例 23) と光延縮合させ、続いてけん化することによって、標題の化合物を合成した：

m/z (ES⁻) = 400.5 [M - H]⁻.

【 0 0 9 9 】

製造例 25 : (R) - メタンスルホン酸 - 3 - [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] ブチルエステル

【 化 4 1 】



10

塩化メタンスルホニル (610 μ l、7.90 mmol) および N E t₃ (2.01 mL、15.0 mmol) を、0 度で、(R) - 3 - [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] ブタン - 1 - オール (製造例 14 、 2.00 g、7.50 mmol) の D C M 溶液 (30 mL) に加えた。10 分間攪拌した後、反応液を D C M (100 mL) で希釈し、飽和 Na H C O₃ 水溶液 (100 mL) に注いだ。有機層を分離し、H C l (0.1 M、100 mL) で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) し、濾過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (E t O A c - 1 H、1 : 1) で精製して、標題の化合物を得た：

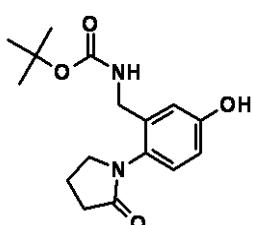
20

RT = 3.42 分; m/z (ES⁺) = 346.1 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0 1 0 0 】

製造例 26 : [5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) ベンジル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 4 2 】



30

1 - プロモ - 2 - プロモメチル - 4 - メトキシベンゼン (4.00 g、14.3 mmol) の D M F 搅拌溶液 (100 mL) を N a N₃ (4.64 g、71.4 mmol) で何回かに分けて処理し、次いで混合物を 16 時間 130 度に加熱した。冷却して、反応混合物を E t O A c と H₂O の間で分液した。水相を E t O A c で抽出し、次いで有機抽出物を合わせて、H₂O (5 x) で洗浄し、次いで乾燥 (M g S O₄) した。濾過および溶媒の蒸発によって、2 - アジドメチル - 1 - プロモ - 4 - メトキシベンゼンを得た：

40

¹H (C D C l₃) 3.82 (s , 3H) , 4.46 (s , 2H) , 6.77 (dd , 1H) , 6.97 (d , 1H) , 7.48 (d , 1H) .

この臭化アリール (2.18 g、9.0 mmol) 、2 - ピロリジノン (829 μ l、10.8 mmol) 、 t r a n s - N , N - ジメチル - 1 , 2 - シクロヘキシリジアミン (142 μ l、0.9 mmol) 、 C u I (86 mg) 、および K₂ C O₃ (2.49 g、18.0 mmol) の P h M e 搅拌混合溶液 (10 mL) を還流下で 24 時間加熱した。標準ワーカップを行い、続いてフラッシュクロマトグラフィ (E t O A c - I H、4 : 1) によって、1 - (2 - アジドメチル - 4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2 - オンを得た：

50

m/z (ES⁺) = 247.2 [M + H]⁺.

以下の条件下で H - キューブ (H-cube) 装置 (ターレスナノ (ThalesNano) ナノテクノロジー、ブダペスト、ハンガリー) を用いて、このアジ化物 (50 mg、203 μ mol) の MeOH 溶液 (0.05 M、4 mL) を還元した: 10% Pd/C Catcart 30、1 mL / 分、フル H₂ モード、20 °C。溶媒の減圧蒸発によって、1-(2-アミノメチル-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オンを得た:

R_F (EtOAc) = 0.35.

このアニソール (290 mg、1.3 mmol) の 48% HBr 搅拌水溶液 (10 mL) を還流下で 2.5 時間加熱した。混合物を減圧濃縮して、1-(2-アミノメチル-4-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-オンの臭化水素酸塩を得た:

¹⁰
_H (D₂O) 2.29 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.91 (d, 1H).

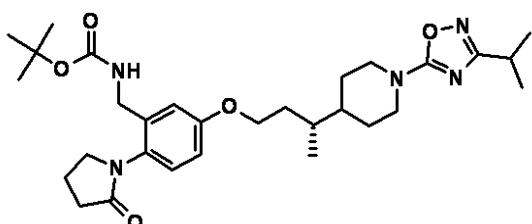
このアンモニウム塩 (1.3 mmol) のジオキサン (8 mL) および H₂O (4 mL) 溶液を、0 °C で、Boc₂O (360 mg、1.7 mmol) および NEt₃ (442 μ l、3.2 mmol) で処理し、次いで 1 時間搅拌した。反応混合物を EtOAc と H₂O の間で分液し、次いで有機層を、クエン酸 (1 M)、H₂O、および食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) した。濾過および溶媒の蒸発によって、標題の化合物を得た:

RT = 2.62 分; m/z (ES⁺) = 307.3 [M + H]⁺ (方法 A).

【0101】

製造例 27: [5-{(R)-3-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ペペリジン-4-イル]ブトキシ}-2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)ベンジル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化43】



20

30

[5-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)ベンジル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (製造例 26、125 mg、0.41 mmol) および (R)-メタンスルホン酸-3-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ペペリジン-4-イル]ブチルエステル (製造例 25、155 mg、0.45 mmol) の DMF 搅拌溶液 (4 mL) を K₂CO₃ (113 mg、0.82 mmol) で処理し、次いで 16 時間 80 °C に加熱した。冷却して、混合物を EtOAc で希釈し、H₂O (5 ×)、クエン酸 (1 M)、飽和 NaHCO₃ 水 (2 ×)、NaOH (1 M、2 ×)、および食塩水で洗浄した。EtOAc 溶液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc) で精製して、標題の化合物を得た:

40

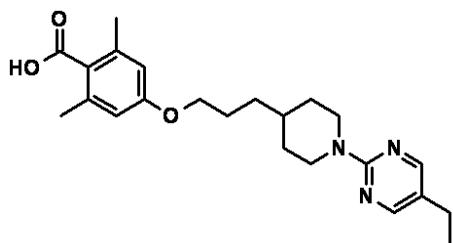
RT = 4.03 分; m/z (ES⁺) = 556.5

[M + H]⁺ (方法 A).

【0102】

製造例 28: 4-{3-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ペペリジン-4-イル]プロポキシ}-2,6-ジメチル安息香酸

【化44】



製造例18に詳しく説明したものに類似する手順を用いて、標題の化合物を2,6-ジメチル-4-(3-ピペリジン-4-イルプロポキシ)安息香酸塩酸塩(製造例17)および2-クロロ-5-エチルピリミジンから合成した：

10

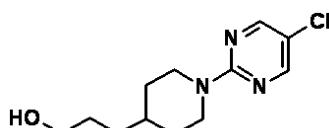
RT = 3.95 分; m/z (ES⁺) = 398.22

[M + H]⁺ (方法 A).

【0103】

製造例29: 3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オール

【化45】



20

3-ピペリジン-4-イルプロパン-1-オール塩酸塩(15.0 g、84 mmol)のDMSO搅拌溶液(120 mL)を0に冷却し、次いでDBU(30.0 mL、201 mmol)で5分間滴下処理した。2,5-ジクロロピリミジン(17.4 g、117 mmol)を何回かに分けて加え、次いで反応液を4時間110に加熱した。20に冷却した後、反応液をH₂O(200 mL)に注ぎ、EtOAc(3 × 500 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、HCl(1 M、2 × 200 mL)で洗浄し、次いで乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAc-IH、4:6)で精製して、標題の化合物を得た：

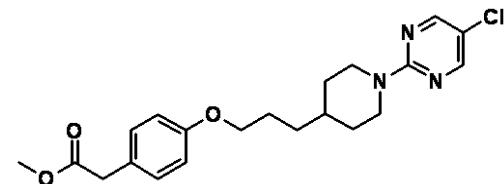
30

¹H NMR (CDCl₃) 1.10-1.23 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.78 (d, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 8.20 (s, 2H).

【0104】

製造例30: (4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロポキシ}フェニル)酢酸メチルエステル

【化46】



40

4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(1.00 g、6.0 mmol)および3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オール(製造例29、1.53 g、6.0 mmol)のTHF搅拌溶液(40 mL)を0に冷却した。ADDP(2.27 g、9.0 mmol)およびnBu₃P(1.82 g、9.0 mmol)を何回かに分けて加え、反応混合物を20に加温した。16時間後、反応液を濃縮し、残渣をIHで処理し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAc-IH、1:9)で精製して、標題の化合物を得た：

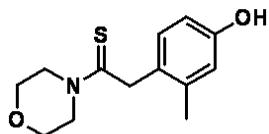
50

RT = 4.85 分; m/z (ES⁺) = 404.1 [M + H]⁺ (方法 A).

【0105】

製造例 31 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン

【化47】



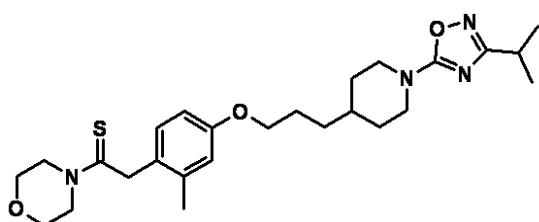
1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) エタノン (9.0 g、60 mmol)、硫黄 (4.8 g、150 mmol) およびモルフォリン (10.4 mL、120 mmol) を4時間135℃に加熱した。反応液を冷却し、残渣を EtOAc (200 mL) および H₂O (100 mL) とともに攪拌した。液体をデカントし、残渣をさらに EtOAc (200 mL) および H₂O (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。MeOH (150 mL) から残渣を再結晶して、淡黄色固体を得て、それを濾過し、Et₂O で洗浄した。2回目の収量(second crop)を濾液から得て、該物質を合わせて、標題の化合物を得た：

RT = 2.62 分; m/z (ES⁺) = 252.1 [M + H]⁺ (方法 A).

【0106】

製造例 32 : 2 - {3 - [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] プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン

【化48】



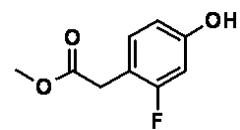
製造例 30 に概説したものに類似する手順によって、2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン (製造例 31、2.20 g、8.8 mmol) および 3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - プロパン - 1 - オール (製造例 3、2.21 g、8.8 mmol) の光延反応によって、標題の化合物を得た：

RT = 4.50 分; m/z (ES⁺) = 487.2 [M + H]⁺ (方法 A).

【0107】

製造例 33 : (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸メチルエステル

【化49】



(2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (4.50 g、24.4 mmol) および臭化水素酸水 (48%、60 mL) の混合液を還流下で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を数回 MeOH と共に蒸発させ、次いで PhMe (200 mL) および MeOH (50 mL) に溶解した。混合物を 0℃ に冷却し、次いで (トリメチルシリル) ジアゾタン (13 mL、2 M ヘキサン溶液) で処理した。反応液を1時間かけて 0℃ から周囲温度に攪拌し、次いで AcOH (10 mL) でクエンチし、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (IH - EtOAc、2 : 1) で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 2.68 分; m/z (ES⁺) = 248.06 [M + CH₃CN + Na]⁺ (方法 A).

10

20

30

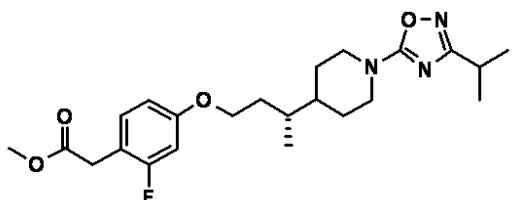
40

50

【0108】

製造例34：(2-フルオロ-4-{(R)-3-[1-(3-イソプロピル-1,2-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ブトキシ}フェニル)酢酸メチルエステル

【化50】



10

(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルエステル(製造例33、747mg、4.05mmol)、ADDP(950mg、3.77mmol)およびnBu₃P(1.0mL、4.00mmol)を、(R)-3-[1-(3-イソプロピル-1,2-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]ブタン-1-オール(製造例14、506mg、1.89mmol)のPhMe溶液(50mL)に加え、混合液を周囲温度で18時間攪拌した。IH(100mL)を加えた後、混合液をさらなる時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を減圧濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィ(IH:EtOAc、3:1)で精製して、標題の化合物を得た：

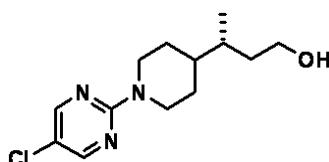
RT = 4.40 分; m/z (ES⁺) = 434.22 [M + H]⁺ (方法A).

20

【0109】

製造例35：(R)-3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ブタン-1-オール

【化51】



TFA(75mL)を、0で、4-(R)-3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(製造例12、30.0g、117mmol)のCH₂Cl₂溶液(150mL)に加え、生じた溶液をこの温度で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をCH₂Cl₂に溶解し、次いで該CH₂Cl₂溶液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧濃縮して、(R)-3-ピペリジン-4-イルブタン-1-オールを得た。この物質の一部(10.0g、63.7mmol)のDMSO溶液(65mL)に、DBU(14.3mL、95.5mmol)および2,5-ジクロロピリミジン(14.3g、95.5mmol)を加え、生じた反応混合液を1.5時間100で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、H₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物をHCl(1M)および食塩水で洗浄し、次いで乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ(EtOAc-IH; 1:4~7:13)で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 3.58 分, m/z (ES⁺) = 270.08 [M + H]⁺ (方法A).

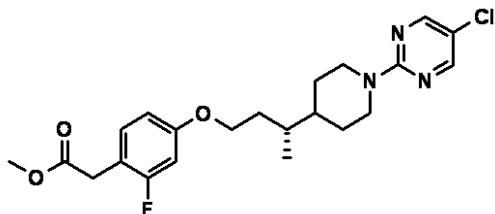
30

【0110】

製造例36：(4-{(R)-3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ブトキシ}-2-フルオロ-フェニル)酢酸メチルエステル

40

【化 5 2】



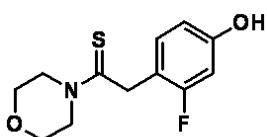
製造例 3 4 に類似する条件下で、(R)-3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]ブタン-1-オール(製造例 3 5)および(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルエステル(製造例 3 3)をカップリングさせて、標題の化合物を得た：
10

RT = 5.09 分; m/z (ES⁺) = 436.15 [M + H]⁺ (方法 A).

【0 1 1 1】

製造例 3 7 : 2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-モルフォリン-4-イルエタンチオン

【化 5 3】



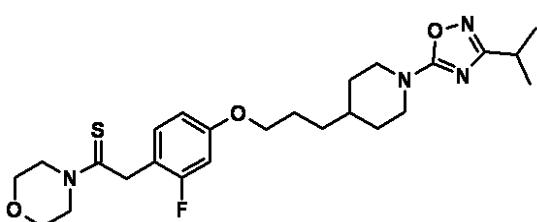
製造例 3 1 に記載したように、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノンを硫黄およびモルフォリンと反応させて、標題の化合物を得た：
20

RT = 2.63 分; m/z (ES⁺) = 256.2 [M + H]⁺ (方法 A).

【0 1 1 2】

製造例 3 8 : 2-(2-フルオロ-4-{3-[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]-プロポキシ}フェニル)-1-モルフォリン-4-イルエタンチオン

【化 5 4】



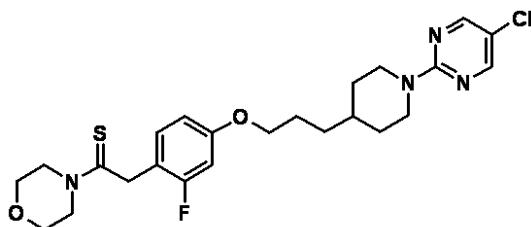
製造例 3 0 に概説したものに類似する手順で、2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-モルフォリン-4-イルエタンチオン(製造例 3 7)および3-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]プロパン-1-オール(製造例 3)の光延反応によって、標題の化合物を得た：
30

RT = 4.14 分; m/z (ES⁺) = 490.2 [M + H]⁺ (方法 A).

【0 1 1 3】

製造例 3 9 : 2-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-フルオロフェニル)-1-モルフォリン-4-イルエタンチオン
40

【化 5 5】



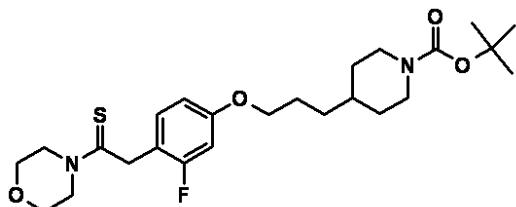
製造例 30 に概説したものに類似する手順で、2 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン (製造例 37) および 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロパン - 1 - オール (製造例 29) の光延反応によって、標題の化合物を得た：

RT = 4.53 分; m/z (ES⁺) = 493.2 [M + H]⁺ (方法 A).

[0 1 1 4]

製造例 40 : 4 - { 3 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - チオキソエチル) フェノキシ] プロピル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエヌテル

【化 5 6】



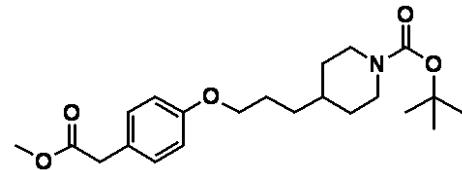
製造例 30 に概説したものの類似する手順で、2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-モルフォリン-4-イルエタンチオン(製造例 37)および4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの光延反応によって、標題の化合物を得た：

RT = 4.17 分; m/z (ES⁺) = 481.11 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0 1 1 5 】

製造例 4-1 : 4-[3-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 5 7】



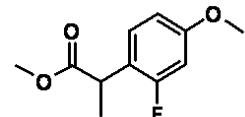
製造例 19 に概説したものに類似する手順で、(4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルおよび 4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの光反応によって、標題の化合物を得た：

RT = 4.24 分; m/z (ES⁺) = 392.13 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0 1 1 6 】

製造例 4 2 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル

【化 5 8】



(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)酢酸メチルエステル (1.98 g, 10 mmol)

10

20

30

40

50

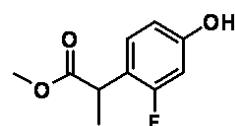
o 1) の無水 THF 溶液 (3 0 mL) を、 - 78 で、 LDA (2 . 0 M THF / ヘプタン / PhMe 溶液、 6 mL 、 12 mmol) の攪拌溶液に 15 分かけて加えた。反応液を - 78 で 1 . 5 時間攪拌し、その後、 MeI (0 . 76 mL 、 12 mmol) を加えた。 - 78 でさらに 2 時間攪拌した後、反応液を - 10 に加温し、この温度で 16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水 (200 mL) および EtOAc (400 mL) を反応液に加え、有機層を分離した。水相を EtOAc (400 mL) でさらに抽出し、次いで有機抽出物を合わせて、食塩水 (500 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc - IH 、 1 : 4) で精製して、標題の化合物を得た：

¹H (CDCl₃) 1.48 (d, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (q, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H). 10

【 0117 】

製造例 43 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル

【 化 59 】



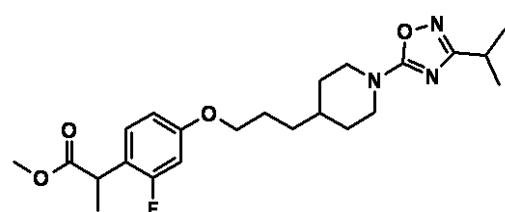
(2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル (製造例 42 、 1.97 g 、 9.29 mmol) の HBr 溶液 (48 % 、 50 mL) を 16 時間攪拌しながら、 160 に加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、次いで残渣を MeOH (50 mL) に再溶解した。 HCl (12 M 、 1 滴) を加え、次いで反応液を 16 時間 80 に加熱し、その後、それを濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc - IH 、 1 : 4) で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 2.98 分 ; m/z (ES⁻) = 197.1 [M - H]⁻ (方法 A).

【 0118 】

製造例 44 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - { 3 - [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] - プロポキシ } フェニル) プロピオン酸メチルエステル

【 化 60 】



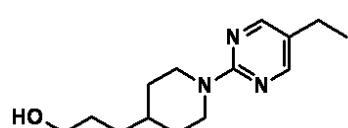
製造例 30 に概説したものに類似する手順で、 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸メチルエステル (製造例 43) および 3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロパン - 1 - オール (製造例 3) の光延反応によって、標題の化合物を得た：

RT = 4.54 分 ; m/z (ES⁺) = 434.2 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0119 】

製造例 45 : 3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロパン - 1 - オール

【 化 61 】



10

20

30

40

50

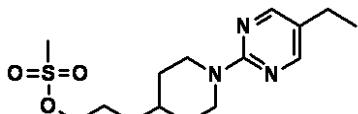
製造例 29 の合成に用いたものに類似する手順を用いて、3 - ピペリジン - 4 - イル - プロパン - 1 - オールを 2 - クロロ - 5 - エチルピリミジンと反応させて、標題の化合物を得た：

m/z (ES⁺) = 250.15 [M + H]⁺.

【0120】

製造例 46：メタンスルホン酸 3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロピルエステル

【化62】



10

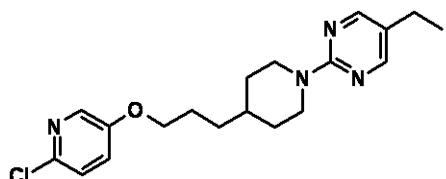
製造例 25 に概説したものに類似する手順を利用して、3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロパン - 1 - オール (製造例 45) を塩化メタンスルホニルと反応させて、標題の化合物を得た：

m/z (ES⁺) = 328.18 [M + H]⁺.

【0121】

製造例 47：2 - {4 - [3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イルオキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - イル} - 5 - エチルピリミジン

【化63】



20

製造例 27 に概説したものに類似する手順を用いて、6 - クロロピリジン - 3 - オールをメタンスルホン酸 3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロピルエステル (製造例 46) と縮合させて、標題の化合物を得た：

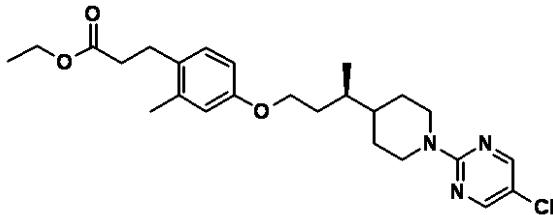
RT = 4.20 分; m/z (ES⁺) = 361.15 [M + H]⁺ (方法 A).

30

【0122】

製造例 48：3 - (4 - { (R) - 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プトキシ } - 2 - メチル - フェニル) プロピオン酸エチルエステル

【化64】



40

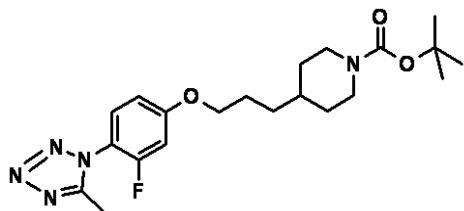
製造例 34 に類似する条件下で、(R) - 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プタン - 1 - オール (製造例 35) および 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロピオン酸エチルエステルをカップリングさせて、標題の化合物を得た：

m/z (ES⁺) = 460.2 [M + H]⁺.

【0123】

実施例 1：4 - {3 - [3 - フルオロ - 4 - (5 - メチルテトラゾール - 1 - イル) フェノキシ] プロピル} ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

【化 6 5】



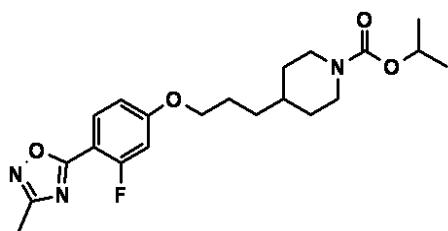
D I A D (3 3 5 μ l、 1.70 mmol) を、 0 度、 3 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル) フェノール (製造例 5 、 150 mg 、 773 μ mol) 、 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチル (207 mg 、 850 μ mol) および P P h₃ (264 mg 、 1.00 mmol) の THF 搅拌溶液 (7 mL) に加え、生じた溶液を周囲温度で 3.5 時間搅拌した。さらに P P h₃ (80 mg 、 309 μ mol) を加え、周囲温度で 1.5 時間搅拌し続け、次いで反応混合物を減圧濃縮した。 R P - H P L C で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 4.13 分; m/z (ES⁺) = 420.14 [M + H]⁺ (方法 A).

[0 1 2 4]

実施例 2 : 4 - { 3 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) フェノキシ] プロピル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエステル

【化 6 6】



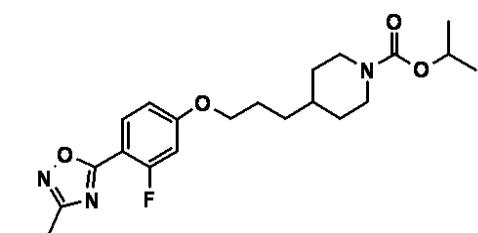
NaH (60%、24.0 mg、572 μ mol、IHで洗浄)を、N-ヒドロキシ-アセトアミジン (40.0 mg、630 μ mol) のTHF溶液 (4 mL) に加え、生じた溶液を周囲温度で10分間攪拌した。4-[3-(3-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル (製造例6、200 mg、520 μ mol) のTHF溶液 (4 mL) を加え、生じた溶液を周囲温度で20時間攪拌した。反応液をH₂Oでクエンチし、EtOAcで希釈し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (EtOAc-IH、1:9~1:4) で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 4.09 分; m/z (ES⁺) = 406.10 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0 1 2 5 】

実施例 3 : 4 - { 3 - [4 - (3 - エチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロフェノキシ] プロピル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエヌテル

【化 6 7】



実施例 2 に概説したものに類似する手順を用いて、標題の化合物を N - ヒドロキシプロピオンアミジンおよび 4 - [3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニルフェノキシ)

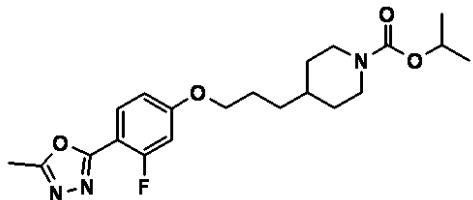
プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル(製造例6)から合成した:

RT = 4.31 分; m/z (ES⁺) = 420.10 [M + H]⁺ (方法 A).

【0126】

実施例4: 4-[3-[3-フルオロ-4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル

【化68】



10

無水酢酸(50.0 μ l、520 μ mol)を、0で、4-[3-(3-フルオロ-4-ヒドロジノカルボニルフェノキシ)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル(製造例7、100mg、260 μ mol)のピリジン溶液(2mL)に加え、生じた溶液を周囲温度で72時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、クルードの4-[3-[4-(N'-アセチル-ヒドロジノカルボニル)-3-フルオロフェノキシ]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステルを得て、それを P_2O_5 (205mg、1.44mmol)のトルエン溶液(4mL)とともに還流条件下で6時間加熱した。反応混合物を冷却し、 H_2O に注ぎ、NaOH(1M)で塩基性化し、次いでEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせて、 H_2O 、食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、濾過し、減圧濃縮した。RP-HPLCで精製して、標題の化合物を得た:

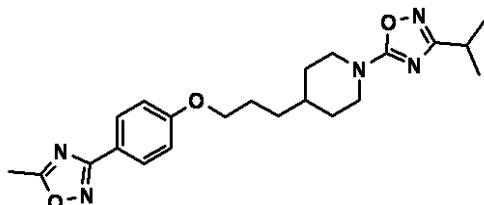
20

RT = 3.86 分; m/z (ES⁺) = 406.09 [M + H]⁺ (方法 A).

【0127】

実施例5: 1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-4-[3-[4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ]プロピル]ピペリジン

【化69】



30

4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)フェノール(74.0mg、418 μ mol)および K_2CO_3 (72.0mg、522 μ mol)の無水DMSO混合溶液(0.5mL)を周囲温度で10分間攪拌し、その後、メタンスルホン酸3-[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]プロピルエステル(製造例4、115mg、348 μ mol)のDMSO溶液(1mL)を加えた。反応混合物を周囲温度で48時間攪拌し、DCM(10mL)で希釈し、 H_2O および食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、濾過し、減圧濃縮した。RP-HPLCで精製して、標題の化合物を得た:

40

RT = 4.731 分; m/z (ES⁺) = 412.1 [M + H]⁺ (方法 B).

【0128】

実施例5に概説したものに類似する手順を用いて、表1に列挙される化合物を、メタンスルホン酸3-[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]プロピルエステル(製造例4)および適当なフェノールから合成した。

50

表 1

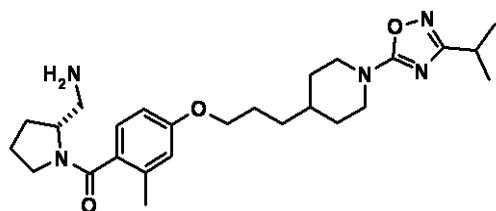
【表 1】

実施例	構造	化合物名	スペクトル: LCMS 方法 B
6		1-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-{3-[4-(5-メチルテトラヒドロ-1H-チエノ[3,2-f]チオフェン-2-イル)-1-イル]-2-メチルフェニル}ピペリジン	RT = 4.104 分; m/z (ES ⁺) = 412.4 [M + H] ⁺
7		1-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4-{3-[4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1-イル]-2-メチルフェニル}ピペリジン	RT = 5.077 分; m/z (ES ⁺) = 427.1 [M + H] ⁺
8		6-(4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-イル]-2-メチルフェニル}ピペリジン-4-イル)プロポキシ-2-メトキシフェニルピリジン-2-イルアミン	RT = 2.857 分; m/z (ES ⁺) = 452.3 [M + H] ⁺

【0129】

実施例 9: ((R)-2-アミノメチルピロリジン-1-イル)-{4-[3-[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]プロポキシ]-2-メチルフェニル)メタノン

【化70】



HOBT H₂O (91.0 mg、672 μ mol) および EDCI (129 mg、672 μ mol) を、4-{3-[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]プロポキシ}-2-メチル安息香酸 (製造例 9、200 mg、517 μ mol) の THF 揚拌溶液 (12 mL) に加えた。0.5 時間後、(R)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸 terept-ブチルエステル (207 mg、1.033 mmol) を加え、生じた混合物を周囲温度で 16 時間 揚拌した。THF を減圧留去し、残渣を EtOAc と NaOH (2 M) の間で分液した。有機相を分離し、NaOH (2 M)、HCl (1 M) および食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) した。濾過、溶媒の蒸発、およびカラムクロマトグラフィによる精製 (EtOAc-IH、1:1~1:0) によって、[(R)-1-(4-{3-[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]プロポキシ}-2-メチルベンゾイル)-ピロリジン-2-イルメチル]カルバミン酸 terept-ブチルエステルを得た：

RT = 4.10 分; m/z (ES⁺) = 570.39 [M + H]⁺ (方法 A).

この化合物のジオキサン 揚拌溶液 (5 mL) に、4 M HCl のジオキサン溶液 (1.08 mL、4.29 mmol) を加え、生じた溶液を周囲温度で 5 時間 揚拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を H₂O に溶解し、EtOAc で洗浄した。水相を NaOH (2 M) で pH

10

20

30

40

50

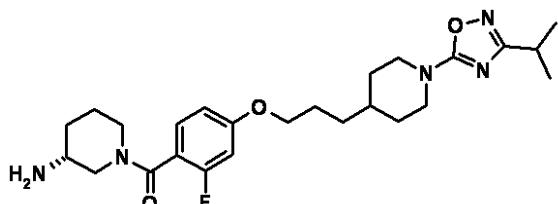
12に塩基性化し、EtOAc(3×)で抽出した。有機抽出物を合わせて、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧濃縮して、標題の化合物を得た：

RT = 2.97 分; m/z (ES⁺) = 470.31 [M + H]⁺ (方法 A).

【0130】

実施例10: ((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)-{(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}フェニル)メタノン

【化71】



10

HOBtH₂O(43.0 mg、320 μmol)およびEDCI(61.0 mg、320 μmol)を、2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}安息香酸(製造例8、100 mg、258 μmol)のTHF搅拌溶液(3 mL)に加えた。1時間後、(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル(102 mg、512 μmol)を加え、生じた混合物を周囲温度で4時間搅拌した。THFを減圧留去し、残渣をDCMとNaOH(2 M)の間で分液した。有機相を分離し、NaOH(2 M)およびHCl(1 M)で洗浄した。溶媒の蒸発によって、[(R)-1-(4-{3-[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]プロポキシ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。この化合物のDCM搅拌溶液(10 mL)に、トリフルオロ酢酸(200 μl)を加え、生じた溶液を周囲温度で2時間搅拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機層を分離し、2 g SCXカラムの上へロードし、MeOHで洗浄した。1% アンモニアのMeOH溶液で溶離して、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィ(DCM-NEt₃, 999:1 ~ DCM-MeOH-NEt₃, 89:10:1)でさらに精製して、標題の化合物を得た：

20

RT = 2.47 分; m/z (ES⁺) = 474.06 [M + H]⁺ (方法 B).

30

【0131】

実施例10に概説したものに類似する手順を用いて、適当な酸を適当なBoc保護アミンと縮合させ、続いてBoc脱保護によって、表2に列挙されるアミドを合成した。

表2

【表2】

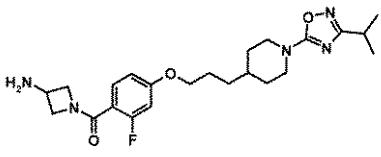
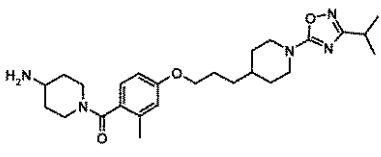
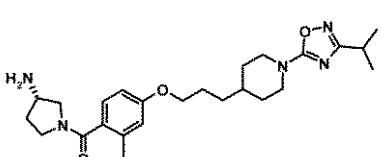
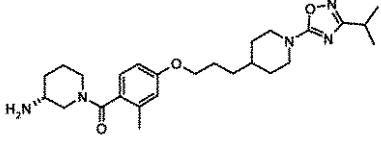
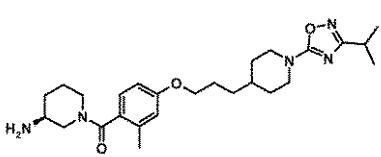
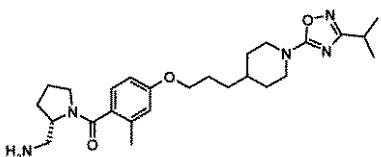
実施例	構造	化合物名	スペクトル: LCMS 方法 B
11		((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-フェニル)メタノン	RT = 3.12 分; m/z (ES ⁺) = 460.14 [M + H] ⁺
12		((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-フェニル)メタノン	RT = 3.17 分; m/z (ES ⁺) = 460.00 [M + H] ⁺
13		(4-アミノピペリジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}-フェニル)メタノン	RT = 2.07 分; m/z (ES ⁺) = 473.97 [M + H] ⁺
14		((S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}-フェニル)メタノン	RT = 2.59 分; m/z (ES ⁺) = 474.06 [M + H] ⁺
15		((R)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}-フェニル)メタノン	RT = 2.47 分; m/z (ES ⁺) = 474.06 [M + H] ⁺
16		((S)-3-アミノピペリジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}-フェニル)メタノン	RT = 2.13 分; m/z (ES ⁺) = 474.01 [M + H] ⁺

10

20

30

40

17		(3-アミノアゼチジン-1-イル)-(2-フルオロ-4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ビペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 2.01 分; m/z (ES ⁺) = 445.93 [M + H] ⁺
18		(4-アミノピペリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ビペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 2.07 分; m/z (ES ⁺) = 470.02 [M + H] ⁺
19		((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ビペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 2.07 分; m/z (ES ⁺) = 456.02 [M + H] ⁺
20		((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ビペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 2.45 分; m/z (ES ⁺) = 470.11 [M + H] ⁺
21		((S)-3-アミノピペリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ビペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 2.13 分; m/z (ES ⁺) = 470.06 [M + H] ⁺
22		((S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ビペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 2.57 分; m/z (ES ⁺) = 470.09 [M + H] ⁺

【 0 1 3 2 】

また、実施例 10 に概説したものに類似する手順を用いて、適当な酸を適当な Boc 保護アミンと縮合させ、続いて Boc 脱保護によって、表 3 に列挙されるアミドも合成した。
表 3

10

20

30

40

【表3】

実施例	構造	化合物名	スペクトル: LCMS 方法 A
23		((R)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2,6-ジメチルフェニル)メタノン	RT = 3.23 分; m/z (ES ⁺) = 486.26 [M + H] ⁺
24		((S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2,6-ジメチルフェニル)メタノン	RT = 3.25 分; m/z (ES ⁺) = 486.25 [M + H] ⁺
25		((R)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 3.10 分; m/z (ES ⁺) = 472.24 [M + H] ⁺
26		((S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2-メチルフェニル)メタノン	RT = 3.07 分; m/z (ES ⁺) = 472.24 [M + H] ⁺
27		N-(3-アミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2,6-ジメチル-ベンズアミド	RT = 3.02 分; m/z (ES ⁺) = 488.26 [M + H] ⁺

28		(3-アミノメチルアゼチジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2,6-ジメチルフェニル)メタノン	RT = 2.92 分; m/z (ES ⁺) = 472.22 [M + H] ⁺
29		(3-アミノアゼチジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-2,6-ジメチルフェニル)メタノン	RT = 2.92 分; m/z (ES ⁺) = 458.20 [M + H] ⁺
30		(3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-(4-{3-[1-(5-クロロ-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-プロポキシ}-2,6-ジメチル-フェニル)メタノン	RT = 2.95 分; m/z (ES ⁺) = 472.23 [M + H] ⁺
31		N-(3-アミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-4-{3-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-プロポキシ}-2,6-ジメチル-ベンズアミド	RT = 2.72 分; m/z (ES ⁺) = 482.33 [M + H] ⁺

【0133】

実施例10の合成に用いたものに類似するアミド形成反応を用いて、適当な酸を適当なアミンと縮合させることによって、表4に列挙されるアミドを合成した。

表4

10

20

30

40

【表4】

実施例	構造	化合物名	スペクトル: LCMS 方法 A
32		4-[3-[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]ブ ロボキシ]-2-メチル-N-[2-(2- オキソ-ピロリジン-1-イル) エチル]ベンズアミド	RT = 3.42 分; m/z (ES ⁺) = 498.32 [M + H] ⁺
33		4-[3-[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]ブ ロボキシ]-2-メチル-N-(1-メ チル-5-オキソ-ピロリジン-3- イル)ベンズアミド	RT = 3.37 分; m/z (ES ⁺) = 484.30 [M + H] ⁺
34		4-[3-[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]ブ ロボキシ]-2-メチル-N-((S)-2- オキソ-ピペリジン-3-イル) ベンズアミド	RT = 3.43 分; m/z (ES ⁺) = 484.26 [M + H] ⁺
35		4-[3-[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]ブ ロボキシ]-2-メチル-N-((R)- 2-オキソ-ピロリジン-3-イル) ベンズアミド	RT = 3.30 分; m/z (ES ⁺) = 470.25 [M + H] ⁺

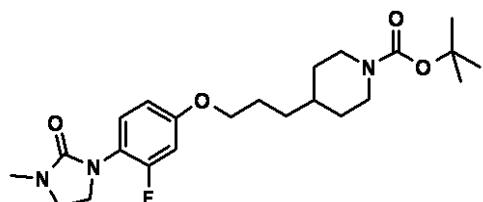
36		4-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-1-oxobutyl]piperidin-4-yl]benzamido RT = 3.30 分; m/z (ES ⁺) = 470.25 [M + H] ⁺	10
37		4-[3-[1-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-1-oxobutyl]piperidin-4-yl]benzamido RT = 3.63 分; m/z (ES ⁺) = 498.28 [M + H] ⁺	
38		4-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-1-oxobutyl]piperidin-4-yl]benzamido RT = 3.42 分; m/z (ES ⁺) = 484.27 [M + H] ⁺	20
39		4-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-1-oxobutyl]piperidin-4-yl]benzamido RT = 3.42 分; m/z (ES ⁺) = 484.27 [M + H] ⁺	30
40		4-[3-[1-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-1-oxobutyl]piperidin-4-yl]benzamido RT = 3.59 分; m/z (ES ⁺) = 484.24 [M + H] ⁺	
41		4-[3-[1-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-phenyl-1-oxobutyl]piperidin-4-yl]benzamido RT = 3.59 分; m/z (ES ⁺) = 484.24 [M + H] ⁺	40

42		4-[3-[1-(3-tert-butyl-[1,2,4]oxazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propanoyloxy]-(R)-1-methyl-2-oxo-2-oxazol-3-yl)benzimidazole RT = 3.65 分; m/z (ES ⁺) = 498.26 [M + H] ⁺	10
43		(4-[3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propanoyloxy]-2,6-dimethylphenyl)-(3-methyl-1-oxo-1-oxazol-3-yl)hexan-1-ol RT = 2.93 分; m/z (ES ⁺) = 486.23 [M + H] ⁺	
44		4-[3-[1-(3-tert-butyl-[1,2,4]oxazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propanoyloxy]-(S)-1-methyl-2-oxo-2-oxazol-3-yl)benzimidazole RT = 3.65 分; m/z (ES ⁺) = 498.26 [M + H] ⁺	20

【0134】

実施例 45 : 4 - { 3 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) フエノキシ] プロピル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステル

【化72】



4 - [3 - (4 - プロモ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステルの 1,4 - ジオキサン溶液 (4 mL) に、 1 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (1.20 mg, 1.20 mmol) 、 CuI (34.0 mg, 180 μ mol) 、 N,N' - デミチルエタン - 1,2 - ディアミン (15.3 mg, 174 μ mol) および K₂CO₃ (299 mg, 2.16 mmol) を加え、生じた反応混合液をマイクロ波照射下 4 時間 140 °C で加熱した。反応混合物を EtOAc および H₂O で希釈し、次いで水相を分離し、EtOAc (2 x) で抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (EtOAc - IH, 3 : 2) で精製して、標題の化合物を得た :

RT = 3.89 分; m/z (ES⁺) = 436.12 [M + H]⁺ (方法 A).

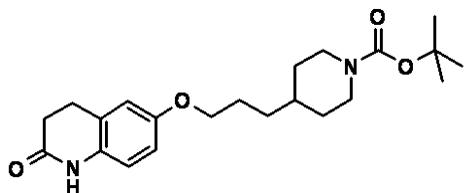
【0135】

実施例 46 : 4 - [3 - (2 - オキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イルオキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステル

30

40

【化73】



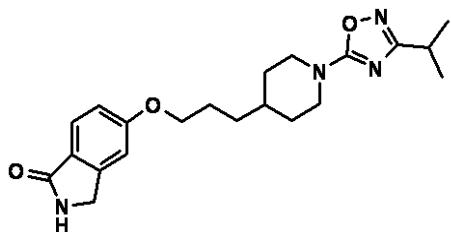
6 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン (1 6 4 m g 、 1 . 1 0 m m o l) の T H F 溶液 (1 0 m L) に、 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 4 3 m g 、 1 . 0 0 m m o l) および P P h ₃ (3 4 1 m g 、 1 . 3 0 m m o l) を加えた。生じた反応混合液を 0 に冷却し、次いで D I A D (4 3 3 μ l 、 2 . 2 0 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去した。残渣を E t ₂ O / I H でトリチュレートし、該 P P h ₃ O を濾過で除去した。濾液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィ (E t O A c - I H 、 1 : 9) で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 3.76 分; m/z (ES⁺) = 389.17 [M + H]⁺ (方法 A).

【0136】

実施例 4 7 : 5 - { 3 - [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] プロポキシ } - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化74】



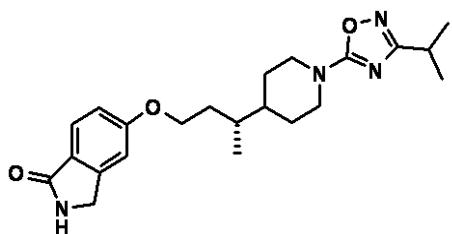
5 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (1 0 0 m g 、 6 7 1 μ m o l) の T H F (7 m L) および D M F (2 m L) 溶液に、 3 - [1 - (3 - イソプロピル [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロパン - 1 - オール (製造例 3 、 1 6 5 m g 、 6 5 2 μ m o l) および P P h ₃ (4 4 4 m g 、 1 . 6 7 m m o l) を加えた。生じた反応混合液を 0 に冷却し、次いで D I A D (5 6 4 μ l 、 2 . 8 6 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で 1 . 5 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去した。反応混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、 N a O H (2 M 、 2 0 m L) 、 H ₂ O (2 0 m L) および食塩水 (2 0 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィ (E t O A c - I H 、 3 : 2 ~ 7 : 3 ~ 1 : 0) で精製して、標題の化合物を得た：

RT = 3.47 分; m/z (ES⁺) = 385.04 [M + H]⁺ (方法 A).

【0137】

実施例 4 8 : 5 - { (R) - 3 - [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] プロポキシ } - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン

【化 7 5】



実施例 4 7 に概説したものに類似する手順を用いて、標題の化合物を (R)-3-[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]ブタン-1-オール(製造例 1 4)から合成した:

RT = 3.65 分; m/z (ES⁺) = 399.3 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0 1 3 8 】

以下の一般的な合成経路を用いて、表 5 に列挙される化合物を合成した：

適当なフェノール (237 μmol) およびカリウム *tert*-ブトキシド (33.3 mg、296 μmol) の無水DMSO混合溶液 (0.5 mL) を周囲温度で10分間攪拌し、続いてメタンスルホン酸 3-[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]プロピルエステル (製造例4、65.5 mg、198 μmol) のDMSO溶液 (0.5 mL) を加えた。生じた反応混合液を周囲温度で2時間攪拌し、次いで60°で16時間攪拌した。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、 H_2O および食塩水で連続して洗浄し、次いで減圧蒸発させた。粗生成物を分取HPLCで精製した。

表 5

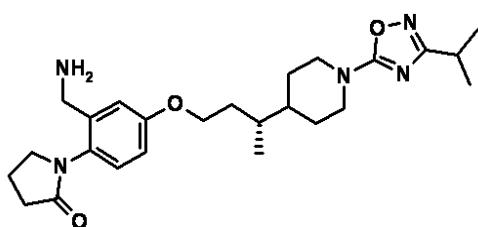
【表5】

実施例	構造	化合物名	スペクトル: LCMS 方法 B
49		7-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-yl]propoxy]cyclohex-1-ol	RT = 3.469 分; m/z (ES ⁺) = 398.3 [M + H] ⁺
50		7-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-yl]propoxy]cyclohex-2-ol	RT = 3.945 分; m/z (ES ⁺) = 399.2 [M + H] ⁺
51		6-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-yl]propoxy]cyclohex-2-ol	RT = 3.762 分; m/z (ES ⁺) = 399.2 [M + H] ⁺
52		7-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-yl]propoxy]cyclohex-2-en-1-ol	RT = 3.830 分; m/z (ES ⁺) = 399.2 [M + H] ⁺
53		1-(4-[3-[1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-yl]propoxy]cyclohex-1-ol)phenylpropan-2-ol	RT = 4.097 分; m/z (ES ⁺) = 413.3 [M + H] ⁺

【0 1 3 9】

実施例 54 : 1 - (2 - アミノメチル - 4 - { (R) - 3 - [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] ブトキシ } フェニル) ピロリジン - 2 - オン

【化76】



TFA (0.95 mL) を、0 で、[5 - { (R) - 3 - [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] ブトキシ } - 2 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) ベンジル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル (製造例 27 、 153 mg 、 275 μ mol) の DCM 搅拌溶液 (4.7 mL) に加えた。2 時間後、反応を飽和 NaHCO₃ 水でクエンチし、次いでさらに 10 分間搅拌続けた。混合液を追加の DCM で処理し、次いで有機相を H₂O および食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題の化合物を得た：

10

20

30

40

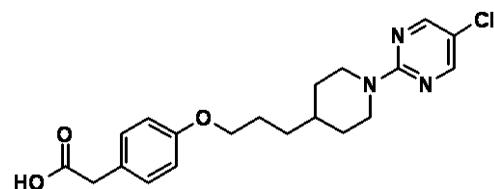
50

RT = 2.84 分; m/z (ES⁺) = 456.5 [M + H]⁺ (方法 A).

【0140】

実施例 55: (4 - {3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸

【化77】



10

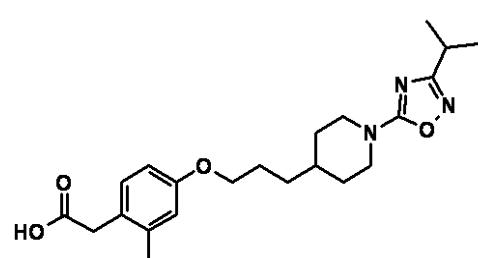
(4 - {3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ} フェニル) 酢酸メチルエステル (製造例 30、370 mg、0.92 mmol) 、 LiOH · H₂O (77 mg、1.83 mmol) 、 THF (10 mL) および H₂O (5 mL) を 20 ℃ で 16 時間攪拌した。THF を減圧留去し、残渣を HCl (2 M) で酸性化し、次いで H₂O (10 mL) および CH₂Cl₂ (40 mL) を加えた。有機層を分離し、濃縮して、標題の化合物を得た：

RT = 4.34 分; m/z (ES⁺) = 390.1 [M + H]⁺ (方法 A).

【0141】

実施例 56: (4 - {3 - [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] プロポキシ} - 2 - メチル - フェニル) 酢酸

【化78】



30

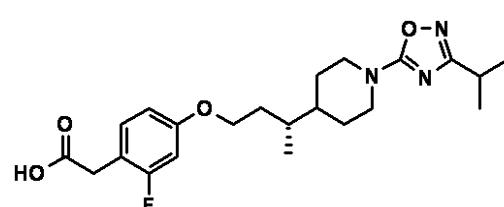
2 - (4 - {3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - プロポキシ} - 2 - メチルフェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン (製造例 32、3.3 g、6.8 mmol) 、 NaOH 水 (10 %、200 mL) および MeOH (200 mL) の攪拌溶液を 4 時間 90 ℃ に加熱した。MeOH を減圧留去し、HCl (12 M) で pH を 3 ~ 4 に調整した。EtOAc (200 mL) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc でさらに抽出し (200 mL) 、有機抽出物を合わせて、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題の化合物を得た：

RT = 3.88 分; m/z (ES⁺) = 402.2 [M + H]⁺ (方法 A).

【0142】

実施例 57: (2 - フルオロ - 4 - { (R) - 3 - [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] プロポキシ} フェニル) 酢酸

【化79】



40

実施例 55 に概説したものに類似する手順を用いて、(2 - フルオロ - 4 - { (R) -

50

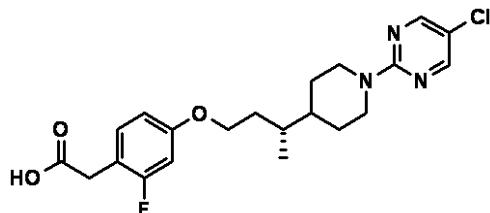
3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プトキシ } フェニル) 酢酸メチルエステル (製造例 34) をけん化し、標題の化合物を得た：

RT = 4.05 分 ; m/z (ES⁺) = 420.21 [M + H]⁺ (方法 A) .

【 0 1 4 3 】

実施例 58 : (4 - { (R) - 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プトキシ } - 2 - フルオロ - フェニル) 酢酸

【 化 8 0 】



10

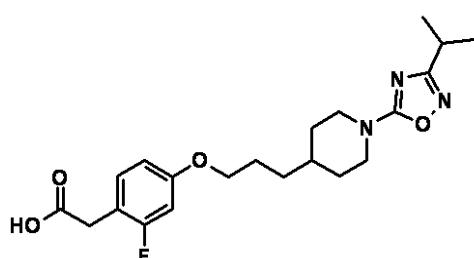
実施例 55 に概説したものに類似する手順を用いて、(4 - { (R) - 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プトキシ } - 2 - フルオロフェニル) 酢酸メチルエステル (製造例 36) をけん化し、標題の化合物を得た：

RT = 4.57 分 ; m/z (ES⁺) = 422.13 [M + H]⁺ (方法 A) .

【 0 1 4 4 】

実施例 59 : (2 - フルオロ - 4 - { 3 - [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] プロポキシ } - フェニル) 酢酸

【 化 8 1 】



20

30

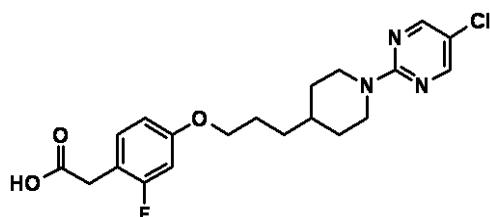
実施例 56 に概説したものに類似する方法を利用して、2 - (2 - フルオロ - 4 - { 3 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ } - フェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン (製造例 38) を N a O H と反応させ、標題の化合物を得た：

RT = 3.73 分 ; m/z (ES⁺) = 406.2 [M + H]⁺ (方法 A) .

【 0 1 4 5 】

実施例 60 : (4 - { 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ } - 2 - フルオロフェニル) 酢酸

【 化 8 2 】



40

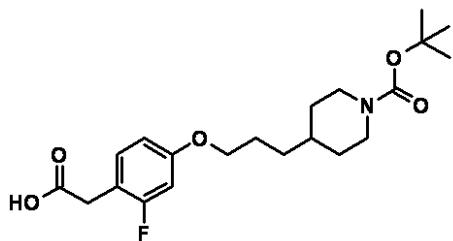
実施例 56 に概説したものに類似する方法を利用して、2 - (4 - { 3 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ } - 2 - フルオロフェニル) - 1 - モルフォリン - 4 - イルエタンチオン (製造例 39) を N a O H と反応させ、標題の化合物を得た：

RT = 4.14 分 ; m/z (ES⁺) = 408.2 [M + H]⁺ (方法 A) .

50

【0146】

実施例 61 : 4 - [3 - (4 - カルボキシメチル - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル
【化83】



10

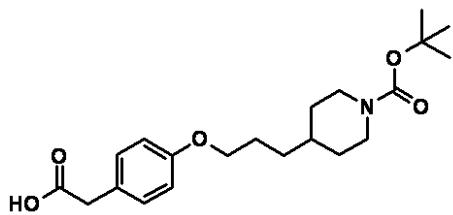
実施例 56 に概説したものに類似する方法を利用して、4 - { 3 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - チオキソエチル) フェノキシ] プロピル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル（製造例 40）を NaOH と反応させ、標題の化合物を得た：

RT = 3.84 分； m/z (ES⁺) = 396.11 [M + H]⁺ (方法 A).

【0147】

実施例 62 : 4 - [3 - (4 - カルボキシメチルフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化84】



20

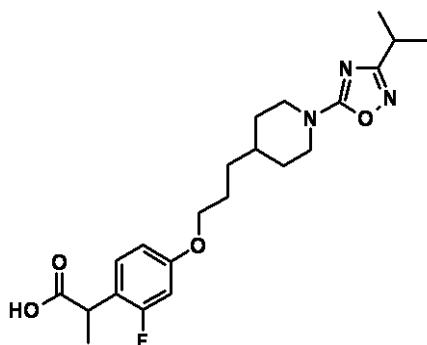
NaOH (2 M、2.5 mL、5 mmol) を、4 - [3 - (4 - メトキシカルボニルメチルフェノキシ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル（製造例 41、470 mg、1.2 mmol）の MeOH 搅拌溶液 (7 mL) に加えた。1 時間後、MeOH を減圧留去し、次いで H₂O を十分な飽和 NaHCO₃ 水とともに加えて、pH を 1.0 に調整した。溶液を Et₂O (50 mL) で洗浄し、次いで HCl (1.2 M) で水相を pH 2 に酸性化した。混合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、次いで該 EtOAc 抽出物を食塩水 (5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) した。濾過および溶媒の蒸発によって、標題の化合物を得た：

RT = 3.76 分； m/z (ES⁺) = 378.14 [M + H]⁺ (方法 A).

【0148】

実施例 63 : 2 - (2 - フルオロ - 4 - { 3 - [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] プロポキシ } - フェニル) プロピオン酸

【化85】



40

50

実施例 5 5 に概説したものの類似する手順を用いて、2 - (2 - フルオロ - 4 - { 3 - [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] プロポキシ } - フェニル) プロピオン酸メチルエステル (製造例 4 4) をけん化し、標題の化合物を得た：

RT = 4.07 分; m/z (ES⁺) = 420.2 [M + H]⁺ (方法 A).

【 0 1 4 9 】

実施例 10 の合成に用いたものに類似するアミド形成反応を用いて、2-(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}フェニル)プロピオン酸(実施例 63)を適当なアミンと縮合させることによって、表 6 に列挙されるアミドを合成した。

10

表 6

【表6】

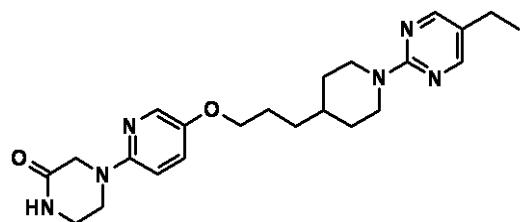
実施例	構造	化合物名	スペクトル: LCMS 方法 A
64		2-(2-フルオロ-4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-フェニル)-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-プロピオニアミド	RT = 3.45 分; m/z (ES ⁺) = 493.3 [M + H] ⁺
65		N-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-(2-フルオロ-4-{3-[1-(3-イソプロピル-1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル]プロポキシ}-フェニル)プロピオニアミド	RT = 3.50 分; m/z (ES ⁺) = 493.3 [M + H] ⁺
66		N-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-(2-フルオロ-4-{3-[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]プロポキシ}-フェニル)プロピオニアミド	RT = 3.47 分; m/z (ES ⁺) = 493.3 [M + H] ⁺

【 0 1 5 0 】

実施例 6 7 : 4 - (5 - { 3 - [1 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] プロポキシ } ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 2 - オン

【化 8 6】

40



ピペラジン-2-オン(42mg、420μmol)、2-[4-[3-(6-クロロピリジン-3-イルオキシ)-プロピル]ピペリジン-1-イル]-5-エチルピリミジ

50

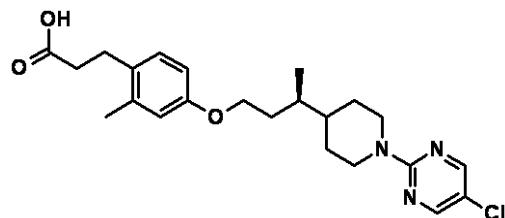
ン（製造例47、100mg、278μmol）、NaOtBu（67mg、698μmol）、1,1-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド（15mg、23μmol）、およびPhMe（3mL）の混合物をマイクロ波照射下30分間120℃に加熱した。周囲温度に冷却して、反応混合物をEtOAc（40mL）とクエン酸水（10%、40mL）の間で分液した。水相を飽和NaHCO₃水で注意して中和し、次いでEtOAc（2×30mL）で抽出した。有機層を合わせて、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それをEt₂O（3×20mL）でトリチュレートして、標題の化合物を得た：

RT = 2.73 分；m/z (ES⁺) = 425.26 [M + H]⁺ (方法 A).

【0151】

実施例68：3-（4-{（R）-3-[1-（5-クロロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル]ブトキシ} -2-メチルフェニル）-プロピオン酸

【化87】



製造例20に概説したものに類似する手順を用いて、3-（4-{（R）-3-[1-（5-クロロピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-イル]ブトキシ} -2-メチルフェニル）-プロピオン酸エチルエステル（製造例48）をけん化し、標題の化合物を得た：

RT = 4.68 分；m/z (ES⁺) = 432.19 [M + H]⁺ (方法 A).

【0152】

本発明の化合物の生物活性を、以下のアッセイ系で試験してもよい：

酵母レポーターアッセイ

酵母細胞に基づくレポーターアッセイは、先に文献に記載されている（例えば、Miret J. J. ら, 2002, J. Biol. Chem., 277:6881-6887；Campbell R.M. ら, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:2413-2418；King K. ら, 1990, Science, 250:121-123；WO 99/14344；WO 00/12704；およびUS 6,100,042を参照）。簡単に言えば、内在性酵母G-アルファ（GPA1）が欠失され、複数の技術を用いて作成されるG-タンパク質キメラで置換されているように、酵母細胞は改変されている。また、内在性酵母GPCRであるSte3は欠失されて、最適な哺乳類GPCRの非相同的発現を可能にしている。酵母において、真核細胞で保存される（例えば、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ経路）フェロモンシグナル伝達経路の要素は、Fus1の発現を促進する。Fus1プロモーター（Fus1p）の制御下で-LacZ（-ガラクトシダーゼ）を置換することによってシステムが開発されており、それによって受容体の活性化が酵素の読み取りにつながる。

【0153】

酵母細胞は、Agatep, R. ら, 1998, Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier。簡単に言えば、酵母細胞を酵母トリプトプレート(yeast tryptone plate)（YT）上で終夜培養した。キャリアの一本鎖DNA（10μg）、2つのFus1p-LacZレポータープラスミド（URA選択マーカーを有するものとTRPを有するもの、それぞれ2μg）、酵母発現ベクター（2μg 複製起点）におけるGPR119（ヒトまたはマウス受容体）（2μg）、並びに酢酸リチウム/ポリエチレングリコール/TE緩衝液を、エッペンドルフチューブの中にピペットで移した。受容体を含む酵母発現プラスミド/受容体を含まない対照酵母発現プラスミドは、LEUマーカーを有する。酵母細胞をこの混合物の中に播種し、反応

10

20

30

40

50

は30で60分間進行する。酵母細胞に、次いで42で15分間熱ショックを与えた。次いで細胞を洗浄し、選択プレート上に広げた。選択プレートは、LEU、URAおよびTRPのない合成酵母培地(SD-LUT)である。30で2~3日間インキュベートした後、選択プレート上で生育するコロニーを、次いでLacZアッセイにおいて試験した。

【0154】

-ガラクトシダーゼについての蛍光定量的酵素アッセイを行うために、ヒトまたはマウスGPR119受容体を有する酵母細胞を、液体SD-LUT培地中で不飽和濃度まで終夜培養した(すなわち、細胞はまだ分裂しており、まだ定常期に達していなかった)。これらを、調製してすぐの培地中に最適アッセイ濃度まで希釈して、酵母細胞(90μl)を96ウェルブラックポリスチレンプレート(コースター(Costar))に加える。化合物(DMSOに溶解し、10×濃度まで10%DMSO溶液に希釈した)をプレートに加え、プレートを30で4時間置いた。4時間後、-ガラクトシダーゼの基質を各ウェルに加えた。これらの実験において、フルオレセインジ(-D-ガラクトピラノシド)(FDG)、すなわちフルオレセインを放出する酵素の基質を用い、これは蛍光定量的読み取りを可能にする。1ウェルあたり20μlの500μM FDG/2.5%トリトンX100を加えた(細胞を透過性にするために界面活性剤が必要であった)。60分間の基質による細胞のインキュベーション後、1ウェルあたり20μlの1M炭酸ナトリウムを加えて反応を終了し、蛍光シグナルを増強した。次いでプレートを蛍光光度計において485/535nmで読み取った。

10

20

【0155】

本発明の化合物によって、背景シグナル(すなわち、化合物なしで1%DMSOの存在下で得られるシグナル)の少なくとも~1.5倍のシグナルで、蛍光シグナルにおける増加が得られる。少なくとも5倍の増加を与える本発明の化合物が好ましい。

【0156】

cAMPアッセイ

組換えヒトGPR119を発現する安定な細胞株を確立し、この細胞株を用いて、環状cAMP(cAMP)の細胞内濃度における本発明の化合物の効果を調査してもよい。細胞単層をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、刺激用緩衝液(stimulation buffer)における様々な濃度の化合物に1%DMSOを加えたもので、37で30分間刺激する。次いで細胞を溶解し、パーキンエルマーアルファスクリーン(AlphaScreen)(登録商標)(增幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay))cAMPキットを用いて、cAMP量を決定する。緩衝液およびアッセイ条件は、製造業者のプロトコールに記載されているようにする。

30

【0157】

インビオフィード試験(*In vivo* feeding study)

体重並びに餌および水の摂取における本発明の化合物の効果は、逆相照明(reverse-phase lighting)上に維持した自由にフィードされる雄のスプラーグドーリーラットにおいて試験されうる。試験化合物および対照化合物を適当な投与経路(例えば腹腔内または経口)で投与し、測定を次の24時間かけて行う。21±4の温度、55±20%湿度で、金属グリッドの床を有するポリプロピレンケージの中に、ラットを個々に入れる。ケージパッドを有するポリプロピレントレイを各ケージの下において、いずれのこぼれた餌も検出する。動物を逆相明暗サイクル(09.30~17.30の8時間は電気を消す)上に維持し、その時間、部屋を赤色光で照した。動物は、二週間の順化期間に、標準的な粉末状のラットの餌および生水を自由に得ることができる。餌を、アルミニウム蓋を有するガラスフィード瓶(feeding jar)の中に入れる。各蓋は、その中に3~4cmのウェルを有しており、餌を得ることができた。暗期開始時に動物、フィード瓶および採水瓶の重さ(0.1gの位まで)を量る。続いて、本発明の化合物を動物に投与する1、2、4、6および24時間後に、フィード瓶および採水瓶の重さを量り、ベヒクル処置したコントロールと比較して、ベースラインでの処置群間のいずれの有意差も測定する。

40

50

【0158】

膵ベータ細胞 (HIT-T15) のインビトロモデルにおける本発明の化合物の抗糖尿病効果

細胞培養

HIT-T15細胞 (60継代) は ATCC から入手され、10% ウシ胎児血清および30nM 亜セレン酸ナトリウムを補充した RPMI 1640 培地中で培養された。全ての実験は、文献に従って70継代未満での細胞で行われ、その文献には、81超の継代数でこの細胞株の変化した特性が記載されている (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan;38(1):44-8)。

10

【0159】

cAMP アッセイ

HIT-T15細胞を、96ウェルプレートにおいて、100,000細胞 / 0.1mL / ウェルで、標準的な培地中に蒔き (プレートし)、24時間培養し、次いで培地を廃棄した。細胞を、100μl 刺激用緩衝液 (ハンクス緩衝塩類溶液 (Hanks buffered salt solution)、5mM ヘペス、0.5mM IBMX、0.1% BSA、pH 7.4) を用いて、室温で15分間インキュベートした。これを廃棄し、0.5% DMSO の存在下、刺激用緩衝液中、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μM の範囲にわたる化合物希釈液と取り替えた。細胞を室温で30分間インキュベートした。次いで1ウェルあたり75μl 溶解緩衝液 (5mM ヘペス、0.3% ツイーン-20 (Tween-20)、0.1% BSA、pH 7.4) を加え、プレートを900rpmで20分間振とうした。粒子状物質を遠心分離によって3000rpmで5分間除去し、次いでサンプルを384ウェルプレートに移したものを2つ作成し、パーキンエルマー アルファスクリーン cAMP アッセイキットの指示書に従って処理した。簡単に言えば、最終的な反応成分の濃度がキットの説明書に記載されたものと同じになるよう、サンプル (8μl)、アクセプタービーズ混合物 (acceptor bead mix) (5μl) および検出混合物 (detection mix) (12μl) を含む反応物 (25μl) を用意した。反応を室温で150分間インキュベートし、プレートをパッカード融合装置 (Packard Fusion instrument) を用いて読み取った。cAMP についての測定を、公知の cAMP 量 (0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300、1000nM) の検量線と比較して、測定値を絶対 cAMP 量に変換した。データを XLfit 3 ソフトウェアを用いて解析した。

20

【0160】

本発明の代表的な化合物は、10μM 未満の EC₅₀ で cAMP を増大させることができた。cAMP アッセイにおいて1μM 未満の EC₅₀ を示す化合物が好ましい。

【0161】

インスリン分泌アッセイ

HIT-T15細胞を、12ウェルプレートにおいて、10⁶細胞 / 1mL / ウェルで、標準的な培地中に蒔き (プレートし)、3日間培養し、次いで培地を廃棄する。NaCl (119mM)、KCl (4.74mM)、CaCl₂ (2.54mM)、MgSO₄ (1.19mM)、KH₂PO₄ (1.19mM)、NaHCO₃ (25mM)、pH 7.4 でのヘペス (10mM) および0.1% ウシ血清アルブミンを含有する補充したクレブス・リンガー緩衝液 (KRB) で、細胞を洗浄する (×2)。細胞を、37℃で30分間、KRB (1mL) でインキュベートし、次いでそれを廃棄する。これに続いて30分間、KRB で第2のインキュベーションを行い、それを回収し、各ウェルの基礎インスリン分泌量を測定するのに用いる。次いで化合物の希釈液 (0、0.1、0.3、1、3、10 μM) を、グルコース (5.6mM) で補充した KRB (1mL) に加えて、ウェルを2つ作成する。37℃で30分のインキュベーション後、インスリン量の決定のため、サンプルを取り除く。メルコディア (Mercodia) ラットインスリン ELSA キットを用い、製造者の指示書に従って、公知のインスリン濃度の検量線を用いてインスリンの測定

40

50

を行う。各ウェルについて、インスリン量は、グルコース不存在下でのプレインキュベーションからの基礎分泌量を差し引くことによって訂正する。データを X L f i t 3 ソフトウェアを用いて解析した。

【 0 1 6 2 】

経口グルコース耐性試験

本発明の化合物が経口グルコース (G1c) 耐性に及ぼす効果を雄スプレーグドーリーラットで評価した。G1cを投与する16時間前に食物を断ち、試験中はずっと絶食を維持した。試験中、ラットには水を自由に摂取させた。動物の尾に切開を施し、G1c負荷を投与する60分前の基礎G1cレベルを測定するために、血液(1滴)を採取した。次に、ラットを体重測定して、試験化合物または賦形剤(20%ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン水溶液)を経口投与し、その45分後に、追加血液試料の採取と、G1c負荷(2g kg⁻¹ p.o.)による処置を行った。次に、Gc1投与の5、15、30、60、120、および180分後に、尾の切開端から血液試料を採取した。血中グルコースレベルは、市販のグルコース計(LifeScanのOneTouch(登録商標)Ulttra(商標))を使って、収集直後に測定した。代表的な本発明の化合物は、10mg kg⁻¹の用量で、G1cエクスカーション(Glc excursion)を統計的に減少させた。

【 0 1 6 3 】

経口グルコース (G1c) 耐性についての本発明の化合物の効果はまた、雄のC57B1/6または雄のob/obマウスにおいても評価されうる。G1cの投与の5時間前に餌を引き上げ、本研究の間、引き上げたままにする。マウスは本研究の間、自由に水を得られる。G1c負荷の投与の45分前に基礎G1c量を測定するために、動物の尾に切れ目を入れ、次いで血液(20μL)を除去する。次いでマウスの重さを量り、試験化合物またはベヒクル(20%ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン水溶液または2.5%ゲルーシア(Gelucire)44/14水溶液)を経口投与し、30分後に別の血液サンプル(20μL)を除去し、G1c負荷(2~5g kg⁻¹経口)で処置する。次いで血液サンプル(20μL)を、G1c投与の25、50、80、120、および180分後に採る。G1c量の測定用血液サンプル(20μL)を、尾の切れ目の先(cut tip)から使い捨てのマイクロピペット(デイド・ダイアグノスティクス社(Dade Diagnostics Inc.)、ブルトリコ)の中に取り、サンプルを溶血試薬(480μL)に加える。次いで希釈して溶血した血液アリコート(20μL)の一対を、96ウェルアッセイプレートにおいてトリンダーズ グルコース試薬(Trinders glucose reagent)(シグマ 酵素(トリンダー(Trinder)比色法)(180μL)に加える。混合した後、サンプルを室温で30分間放置し、次いでG1cスタンダード(シグマ グルコース/尿素 窒素 複合標準セット(glucose/urea nitrogen combined standard set))に対して読み取る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No PCT/GB2009/050830
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/32 C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D413/04 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/4525 A61K31/454 A61K31/4545 A61P3/04 A61P3/10					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.	
X	WO 2004/041813 A (VERTEX PHARMA [US]; CAO JINGRONG [US]; GAO HUAI [US]; GREEN JEREMY [US] 21 May 2004 (2004-05-21) schemes 18 and 22 pages 114,118, paragraphs 228,245			1-11	
X	WO 2005/019190 A (VERTEX PHARMA [US]; COME JON H [US]; GREEN JEREMY [US]; MARHEFKA CRAIG) 3 March 2005 (2005-03-03) page 52; example 12			1-11	
X	WO 2005/103050 A (VERTEX PHARMA [US]; GREEN JEREMY [US]; MILLER ANDREW [GB]; JIMENEZ JUA) 3 November 2005 (2005-11-03) schemes 19 and 23 pages 168,174, paragraphs 201, 223			1-11	
				-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.					
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the International search			Date of mailing of the International search report		
2 October 2009			14/10/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Sotoca Usina, E		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/GB2009/050830
C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/105780 A (VERTEX PHARMA [US]; GREEN JEREMY [US]) 10 November 2005 (2005-11-10) step E page 73 ----- WO 2007/003962 A (PROSIDION LTD [GB]; BRADLEY STUART EDWARD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THO) 11 January 2007 (2007-01-11) cited in the application the whole document Particularly examples 156-160,163,171,193-195 -----	1-11 1-21
A	PATANI G A ET AL: "BIOISOSTERISM: A RATIONAL APPROACH IN DRUG DESIGN" CHEMICAL REVIEWS, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 96, no. 8, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3147-3176, XP000652176 ISSN: 0009-2665 page 3150, paragraphs INTERCHANGE, OF, HYDROXYL, AND, AMINO, GROUPS -----	1-21
P,X	WO 2008/081204 A (PROSIDION LTD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; KEILY JOHN [GB]; SWA) 10 July 2008 (2008-07-10) the whole document -----	1-21
P,X	WO 2008/081205 A (PROSIDION LTD [GB]; BERTRAM LISA SARAH [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]) 10 July 2008 (2008-07-10) the whole document -----	1-21
P,X	WO 2008/081206 A (PROSIDION LTD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; KEILY JOHN [GB]; PRO) 10 July 2008 (2008-07-10) the whole document -----	1-21
P,X	WO 2008/081207 A (PROSIDION LTD [GB]; BERTRAM LISA SARAH [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]) 10 July 2008 (2008-07-10) the whole document -----	1-21
P,X	WO 2008/081208 A (PROSIDION LTD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; JEEVARATNAM REVATHY) 10 July 2008 (2008-07-10) the whole document -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/050830

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004041813	A	21-05-2004	AU CA EP JP KR MX NZ	2003288956 A1 2504320 A1 1558607 A1 2006514684 T 20050088283 A PA05004689 A 540161 A		07-06-2004 21-05-2004 03-08-2005 11-05-2006 05-09-2005 05-12-2005 28-03-2008
WO 2005019190	A	03-03-2005	AU CA EP JP	2004267094 A1 2536253 A1 1660467 A2 2007512230 T		03-03-2005 03-03-2005 31-05-2006 17-05-2007
WO 2005103050	A	03-11-2005	AR AU CA CN EP JP KR	049333 A1 2005236002 A1 2561724 A1 101014597 A 1756108 A2 2007531740 T 20070002081 A		19-07-2006 03-11-2005 03-11-2005 08-08-2007 28-02-2007 08-11-2007 04-01-2007
WO 2005105780	A	10-11-2005	JP US	2007535551 T 2006019956 A1		06-12-2007 26-01-2006
WO 2007003962	A	11-01-2007	AU CA EP JP KR	2006264649 A1 2613235 A1 1910290 A2 2008545009 T 20080027908 A		11-01-2007 11-01-2007 16-04-2008 11-12-2008 28-03-2008
WO 2008081204	A	10-07-2008	CA	2674348 A1		10-07-2008
WO 2008081205	A	10-07-2008	AR AU CA CL	064736 A1 2008203673 A1 2674093 A1 172008 A1		22-04-2009 10-07-2008 10-07-2008 01-08-2008
WO 2008081206	A	10-07-2008	CA	2674355 A1		10-07-2008
WO 2008081207	A	10-07-2008	AR CA CL	064735 A1 2674455 A1 182008 A1		22-04-2009 10-07-2008 01-08-2008
WO 2008081208	A	10-07-2008	CA	2674360 A1		10-07-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 リサ・サラ・バートラム
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 フィリップ・グレアム・クラーク
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 グレアム・ジョン・ドーソン
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 ピーター・ティモシー・フライ
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 マシュー・コリン・ソア・ファイフ
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 ウィリアム・ガトレル
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 レバティ・ペルペチュア・ジーヴァラトナム
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 ジョン・カイリー
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 トマス・マルティン・クルレ
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 マーティン・ジェイムズ・プロクター
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・

ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 クリストル・マリー・ラサミソン

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・

ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 コリン・ピーター・サムブルック・スミス

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・

ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 サイモン・アンドリュー・スウェイン

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・

ロード、ウインドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

(72)発明者 アラン・ジョン・ウィリアム・スチュアート

英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウインドラッシュ
・コート、プロシディオン・リミテッド

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF04 FF12

4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB08 CC14 CC23 CC29 CC34 CC47
CC58 CC62 DD10 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC28 BC38 BC42 BC50 BC62 BC71
BC82 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA70
ZC33 ZC35