

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6263789号  
(P6263789)

(45) 発行日 平成30年1月24日(2018.1.24)

(24) 登録日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 211/58	(2006.01) C07D 211/58
C07D 401/12	(2006.01) C07D 401/12
C07D 409/12	(2006.01) C07D 409/12
C07D 413/12	(2006.01) C07D 413/12 C S P
C07D 413/14	(2006.01) C07D 413/14

請求項の数 13 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-530363 (P2015-530363)
(86) (22) 出願日	平成25年9月3日(2013.9.3)
(65) 公表番号	特表2015-527379 (P2015-527379A)
(43) 公表日	平成27年9月17日(2015.9.17)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/068143
(87) 國際公開番号	W02014/037327
(87) 國際公開日	平成26年3月13日(2014.3.13)
審査請求日	平成28年9月1日(2016.9.1)
(31) 優先権主張番号	12183652.2
(32) 優先日	平成24年9月10日(2012.9.10)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁(EP)

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

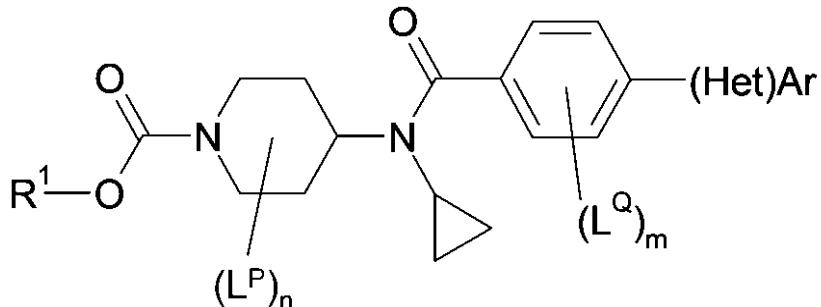
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-シクロプロピル-N-ビペリジニルーアミド、これらを含有する医薬組成物およびその使用

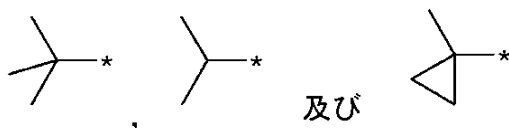
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I



10

[ 式中、  
R¹ は、

からなる群から選択され、これらのそれぞれが、1個～3個のF原子で置換されていても

20

よく、

(H e t) Ar は、 a ) フェニル、テトラゾリルならびにN、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員および6員のヘテロ芳香族環、ここで前記フェニルおよびヘテロ芳香族環のそれぞれは、L<sup>Ar</sup>から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環は、基Tで置換されていてもよく、ならびに b ) - S (= O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキルまたは-S (= O)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル基でN原子が置換されている1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、ここでアルキルおよびシクロアルキル基は、F、C1、CN、OHおよびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、

10

からなる群から選択され、

R<sup>N</sup>は、独立に、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる群から選択され、

Tは、F、C1、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>-アルキル-、C<sub>2-6</sub>-アルケニル-、C<sub>2-6</sub>-アルキニル-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-O-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-S-、HO-C(=O)-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-O-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-(R<sup>N</sup>)N-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、C1、CN、OH、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

20

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

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

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

30

各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基は、L<sup>Ar</sup>から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>NT1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>-アルキル-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-NH-C(=O)-、(C<sub>1-4</sub>-アルキル)<sub>2</sub>N-C(=O)-、C<sub>1-6</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、OH、CN、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

40

ヘテロシクリルは、C<sub>4-7</sub>-シクロアルキル環であり、1個または2個の-C H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

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

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

ヘテロアリールは、N、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3

50

個のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族環であり、

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

$R^{NT^2}$  は、H または  $C_{1-6}$ -アルキルであり、あるいは

$R^{NT^1}$  および  $R^{NT^2}$  は、連結して、 $C_{3-5}$ -アルキレン基から選択される 1 個の基を形成し、1 個または 2 個の  $-CH_2-$  基は、互いに独立に、 $NR^N$ 、O、C(=O)、S、S(=O) または  $S(=O)_2$  で置き換えられており、

$R^{NT^1}$  および  $R^{NT^2}$  により形成される環は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、F、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $(R^N)_2N-$ 、OH および  $C_{1-4}$ -アルキル-O- から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$L^{Ar}$  は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$ -アルキル-、シクロプロピル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $(R^N)_2N-C(=O)-$ 、 $(R^N)_2N-$  および  $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>- からなる基から選択され、

各アルキル基は、F、Cl、CN、OH および  $C_{1-3}$ -アルキル-O- から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$L^P$  は、F、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $F_3C$ - および  $C_{1-3}$ -アルキル-O からなる群から選択され、

$L^Q$  は、F、Cl、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル-、 $F_2HC-$ 、 $F_3C-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC-O-$ 、 $F_3C-O-$ 、-NH<sub>2</sub> および  $C_{3-7}$ -シクロアルキル-O- からなる群から選択され、

m は、0、1、2、3 または 4 から選択される整数であり

n は、0、1、2、3 または 4 から選択される整数である ] の化合物、またはその塩。

### 【請求項 2】

(Het)Ar が、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、前記フェニルおよびヘテロ芳香族環が、 $L^{Ar}$  から互いに独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環が、1 個の基 T で置換されていてもよく、前記ヘテロ芳香族環において、1 個の NH 基の中の H 原子が、 $C_{1-3}$ -アルキルによって置き換えられていてもよく、

T および  $L^{Ar}$  が請求項 1 で定義された通りである、

請求項 1 に記載の化合物。

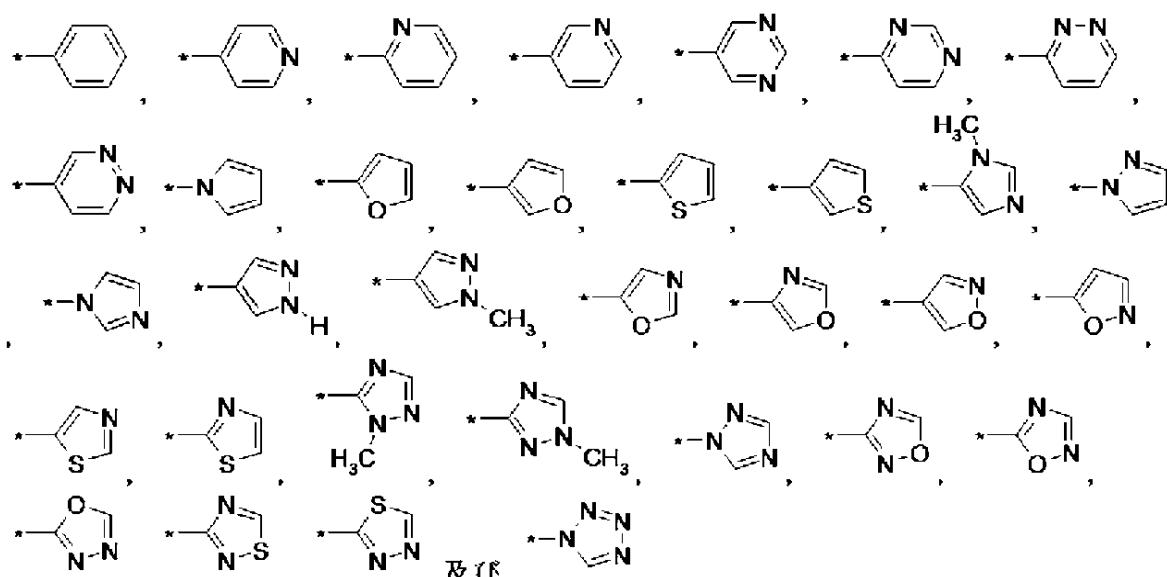
### 【請求項 3】

(Het)Ar が、

10

20

30



10

からなる群から選択され、各基が、1個の基Tで置換されていてもよく、追加的に、各基が、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、Tおよび $L^{Ar}$ が請求項1で定義された通りである、請求項1又は2に記載の化合物。

## 【請求項4】

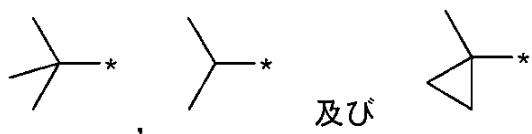
$m$ が1であり、 $L^Q$ が $H_3C$ -またはFである、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。 20

## 【請求項5】

$n$ が1であり、 $L^P$ が $H_3C$ -またはFである、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項6】

$R^1$ が、



30

からなる群から選択され、これらのそれぞれが、1~3個のF原子で置換されていてもよく、

He t Arが、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、前記フェニルおよびヘテロ芳香族環が、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

前記フェニル、テトラゾリル、およびヘテロ芳香族環が、1個の基Tで置換されていてもよく、前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子が、 $C_{1-3}$ -アルキルによって置き換えられていてもよく、 40

Tが、I、 $H_3C$ -、Ph- $CH_2$ -、 $NC$ - $CH_2$ -、 $(H_3C)_2N$ - $CH_2$ -、 $H_3C$ - $C(=O)$ - $NH$ - $CH_2$ -、 $HO$ - $CH_2$ -、 $H_3C$ - $S(=O)_2$ - $CH_2$ -、 $NC$ -、 $H_2N$ - $C(=O)$ -、 $C_{1-2}$ -アルキル-NH-C(=O)-、 $HO$ -C(=O)-、 $C_{1-2}$ -アルキル-O-C(=O)-、 $H_2N$ 、 $(H_3C)_2N$ 、モルホリン-4-イル、 $H_3C$ -C(=O)-NH-、 $H_3C$ -NH-C(=O)-NH-、 $(H_3C)_2N$ -C(=O)-NH-、 $H_3C$ -S(=O)<sub>2</sub>-NH-、 $HO$ -、 $C_{1-2}$ -アルキル-O-、 $F_3C$ -O-、 $H_3C$ -S(=O)<sub>2</sub>-、 $H_2N$ -S(=O)<sub>2</sub>-、 $H_3C$ -NH-S(=O)<sub>2</sub>-、 $(H_3C)_3C$ -NH-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジン-4-イルからなる群から 50

選択され、

$L^A$  が、 F および  $H_3C$  - からなる群から選択され、

$L^Q$  が F であり、

$L^P$  が  $H_3C$  - または F であり、

m が 0、 1、 または 2 であり、

n が 0 または 1 である、

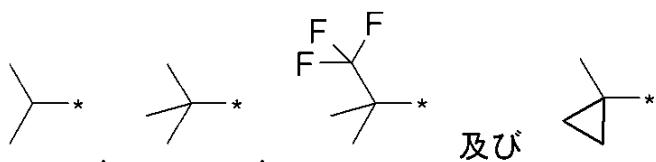
請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

式 I の前記化合物の別の態様に関し、式 I 中、

$R^1$  は、

10

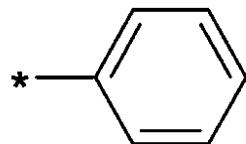


からなる群から選択され、

(H e t ) A r は、 a ) および b ) からなる群から選択され

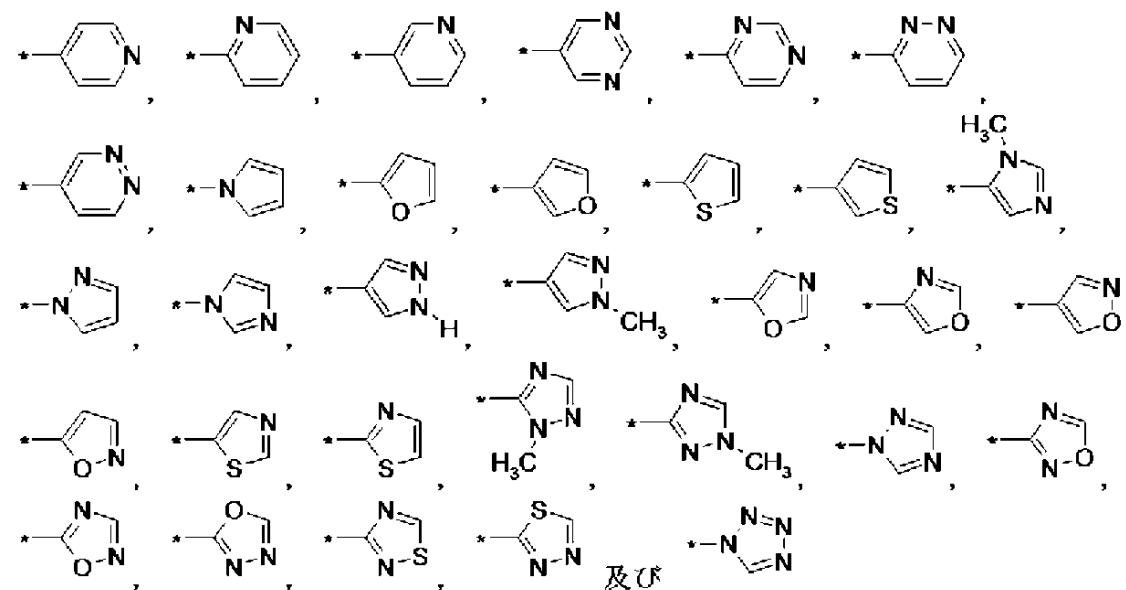
a )

20



(1 個または 2 個の F 原子で置換されていてもよく、かつ  $NC - CH_2 -$ 、 $(H_3C)_2N - CH_2 -$ 、 $H_3C - C(=O) - NH - CH_2 -$ 、 $HO - CH_2 -$ 、 $H_3C - S(=O)_2 - CH_2 -$ 、 $NC -$ 、 $H_2N - C(=O) -$ 、 $H_3CH_2C - NH - C(=O) -$ 、モルホリン - 4 - イル、 $H_3C - S(=O)_2 - NH -$ 、 $C_{1-2} -$  アルキル - O - 、 $F_3C - O -$ 、 $H_3C - S(=O)_2 -$ 、 $H_2N - S(=O)_2 -$ 、 $H_3C - NH - S(=O)_2 -$  および  $(H_3C)_3C - NH - S(=O)_2 -$  から選択される 1 個の基で置換されていてもよい) および b ) 以下の中から選択される基 :

30



40

(各基は、1 個または 2 個の  $H_3C$  - 基で置換されていてもよく、かつ I 、 Ph -  $CH_2 -$  、  $NC -$  、  $H_3C - NH - C(=O) -$  、  $HO - C(=O) -$  、  $C_{1-2} -$  アルキル - O - C

50

( $=O$ ) -、 $H_2N$ -、 $(H_3C)_2N$ -、 $H_3C-C(=O)-NH$ -、 $H_3C-NH-C$   
 $(=O)-NH$ -、 $(H_3C)_2N-C(=O)-NH$ -、 $HO$ -、 $C_{1-2}-アルキル-O$   
 $-、H_3C-S(=O)_2-$ 、フェニルおよびピリミジン-4-イルから選択される1個の  
基で置換されていてもよい)、

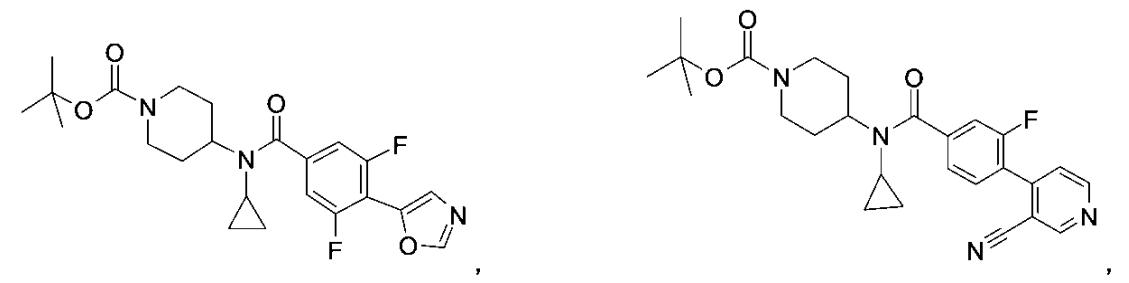
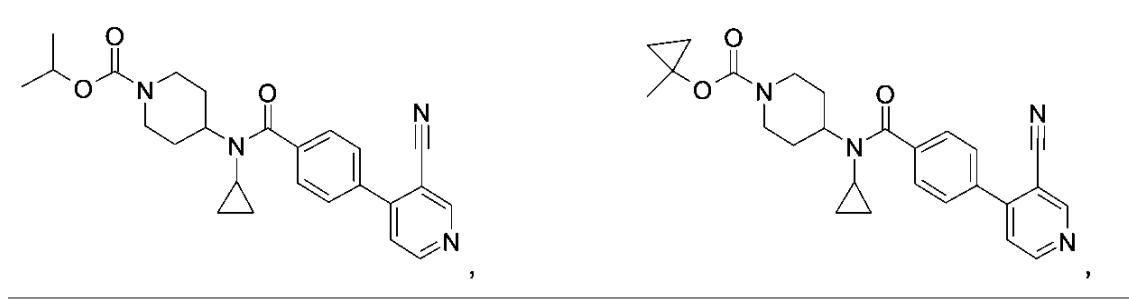
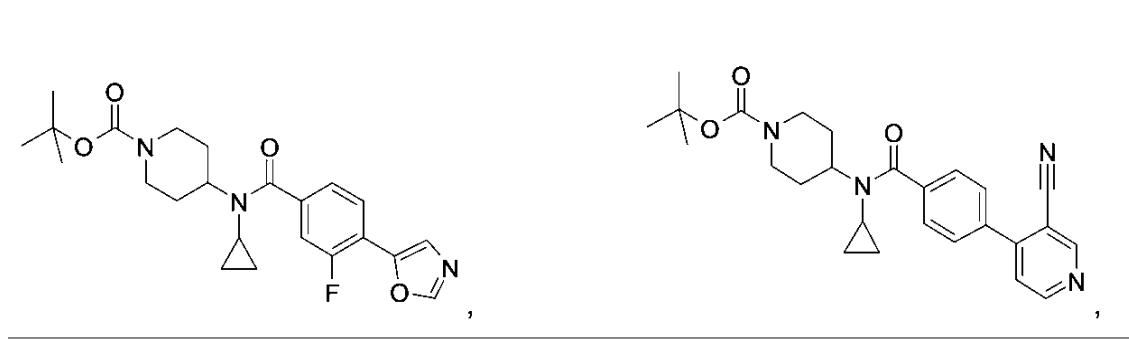
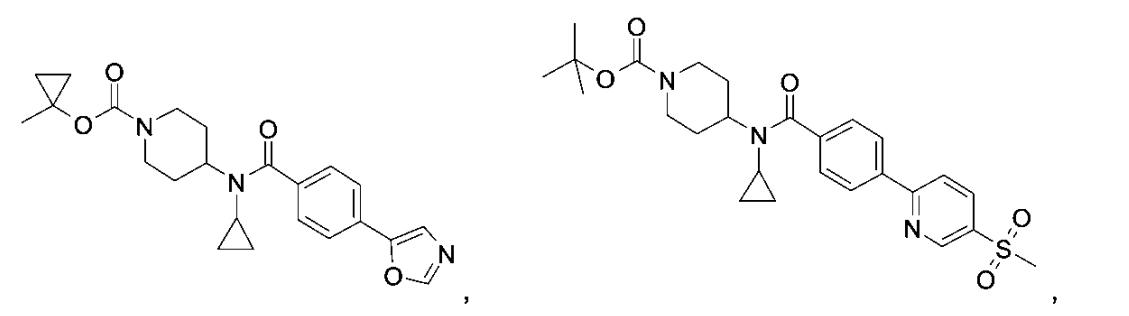
$L^Q$ は、Fであり、

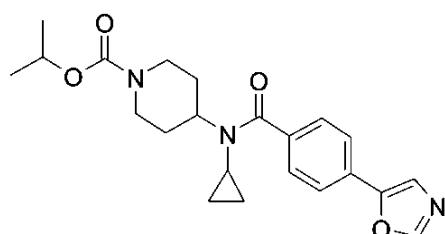
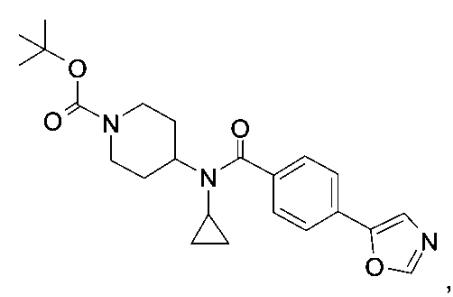
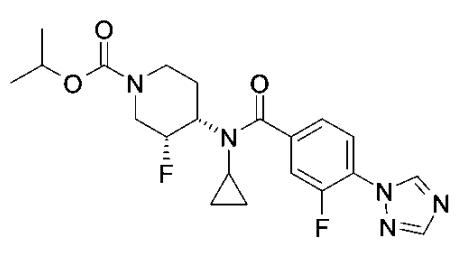
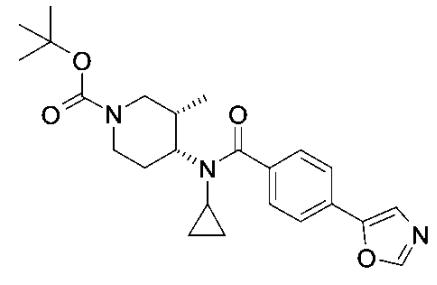
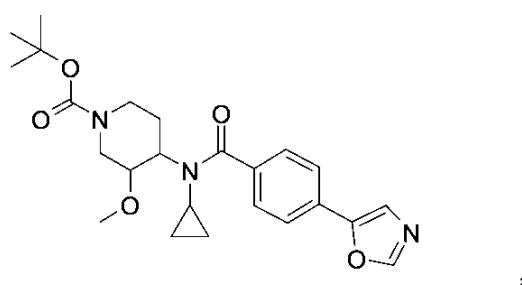
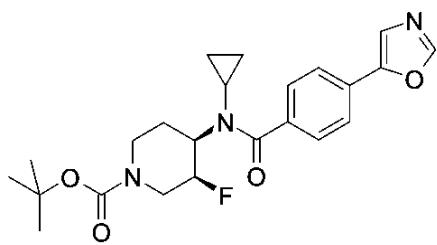
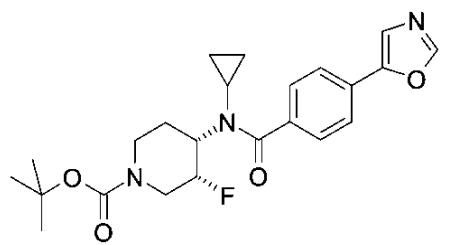
$L^P$ は、 $H_3C$ -またはFであり、

mは、0または1であり、

nは、0または1である、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】





及び、

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

**【請求項 9】**

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の、薬学的に許容される塩。

**【請求項 10】**

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の 1 種もしくは複数の化合物、または 1 種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物。

**【請求項 11】**

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化によって媒介される疾患または状態を治療するための医薬組成物。

**【請求項 12】**

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

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 3】

請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の 1 種もしくは複数の化合物、または 1 種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩、および 1 種または複数の追加の治療剤を含む、医薬組成物。

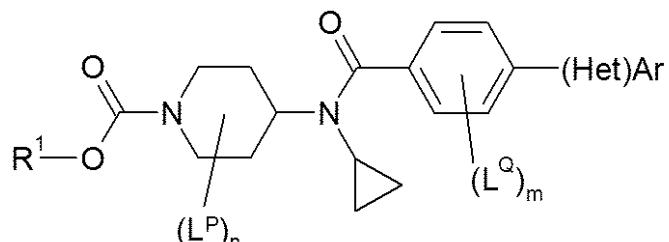
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、新しい化合物、特に式 I

## 【化 1】



10

[式中、R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、L<sup>Q</sup>、(H e t ) A r 、m および n は、本明細書で以下に定義される通りである]

の化合物、かかる化合物を調製する方法、G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のモジュレーターとしてのそれらの使用、それらの治療上の使用方法、特に G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 のモジュレートによって媒介される疾患および状態を治療する方法、ならびにそれらの化合物を含む医薬組成物に関する。 20

20

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

糖尿病は、世界的に 1 億人以上に影響を及ぼしている重篤な代謝性疾患である。米国では、1 2 0 0 万人以上の糖尿病患者が存在し、毎年 6 0 0 , 0 0 0 の新規症例が診断されている。糖尿病の有病率は増えつつあり、このことは、特に合併症の頻度が同様に高く、クオリティオブライフおよび平均余命が実質的に損なわれることを意味する。糖尿病に関連する微小血管合併症のために、先進工業国において 2 型糖尿病は、現在、成人発症型の視覚喪失、腎不全および切断術の最も一般的な原因になっている。さらに、2 型糖尿病は、心血管疾患のリスクの 2 ~ 5 倍の増加と関連する。 30

30

U K P D S 研究 ( U n i t e d K i n g d o m P r o s p e c t i v e D i a b e t e s S t u d y ) は、一般的な治療剤、例えばメトホルミン、スルホニル尿素またはインスリンによる集中治療では、血糖コントロールの改善がごく限られていることを示した ( H b A 1 c 値の差異は、約 0 . 9 % ) 。さらに血糖コントロールは、集中治療群の患者においても経時的に著しく悪化し、これによりベータ細胞機能が悪化すると考えられた。糖尿病は、眼底網膜の損傷の主な原因でもあり、白内障および緑内障の危険性を増大する。最後に、糖尿病は、特に疼痛を感じる患者の能力に影響を及ぼす脚および足の神経障害に関連し、重篤な感染症の一因になっている。全体として、糖尿病の合併症は、世界的に死亡の主な原因の 1 つになっている。 40

40

## 【0 0 0 3】

肥満症（肥満）は、カロリー摂取量とエネルギー消費量の不均衡の結果である。肥満症は、インスリン抵抗性および糖尿病と高度に相關している。しかし、肥満 / 糖尿病症候群に関与する分子機構は、まだ明確にされていない。肥満発生の初期段階では、インスリン分泌の増大がインスリン抵抗性と釣り合い、患者を高血糖症から保護する。しかし、ある時期からベータ細胞機能が悪化し、肥満集団の約 2 0 % にインスリン非依存性糖尿病が生じる。したがって肥満は、糖尿病にとって非常に重要な危険因子になっているが、脂肪蓄積に対する応答として、ある患者群がインスリン分泌の病理学的变化を生じやすい因子は、現在知られていない。肥満はまた、心血管疾患の発症の危険性を著しく増大する。糖尿病はまた、腎臓の病状、眼の病状、および神経系の問題の形成に関与する。腎症としても 50

公知の腎疾患は、腎臓の濾過機構が破壊されると起こり、過剰量のタンパク質が尿中に漏れ、最後には腎不全に至る。したがって、代謝性障害（特に、糖尿病、主に2型糖尿病）およびその合併症を予防および/または治療するための医薬品が、医学的に必要とされている。特に、血糖コントロール、疾患を改変する特性、ならびに心血管の罹患率および死亡率の低減に関して良好な活性を有し、より良好な安全性プロファイルも有する医薬品が必要とされている。

#### 【0004】

脂質異常症は、リポタンパク質の過剰産生または欠損を含む、リポタンパク質の代謝障害である。脂質異常症は、血中の総コレステロール、LDLコレステロールおよびトリグリセリドならびに遊離脂肪酸濃度の上昇、ならびに高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール濃度の低下によって認めることができる。脂質異常症は、高脂血症の一般的な原因である糖尿病を含む状況でしばしば生じる。糖尿病の成人には、LDL、HDLおよび総コレステロール、ならびにトリグリセリドのレベルを毎年測定することが推奨されている。糖尿病の成人の最適なLDLコレステロールレベルは、100mg/dL(2.60mmol/L)未満であり、最適なHDLコレステロールレベルは、40mg/dL(1.02mmol/L)以上であり、望ましいトリグリセリドレベルは、150mg/dL(1.7mmol/L)未満である。

#### 【0005】

GPR119は、主に膵臓のベータ細胞、ならびに腸のK-およびL-細胞に発現するGタンパク質共役受容体(GPCR2、RUP3、SNORF25またはGDIRとしても公知)である。GPR119受容体およびイソ型は、ヒト、ラット、マウス、ハムスター、チンパンジー、アカゲザル、ウシおよびイヌを含む哺乳動物種において同定されている。膵臓、特に膵臓の細胞におけるGPR119の発現は、GPR119受容体が、インスリン分泌に対して効果を有することができるという仮説に至った。受容体の活性化は、cAMPシグナル経路を刺激し、これらの細胞におけるcAMPの細胞内レベルを増大する。この結果、かかる化合物の二重作用によって、糖尿病の状況が改善される。二重作用とは、ベータ細胞におけるcAMPの刺激が、これらの細胞のGPR119を活性化することによって直接的に生じ、さらには、GIPおよびGLP-1などの神経内分泌ペプチドならびに腸からのPYYの放出の刺激によって間接的に生じることである。これらのペプチドの放出は、例えば食物摂取、胃排出および他のさらなる未知の機能に対して追加の有益な効果を有することもできる。また、GPR119作動薬は、ベータ細胞機能およびベータ細胞質量を改善すると期待することができる。実際、GPR119の活性化は、グルコースに依存して、インビトロおよびインビボでインスリン分泌を刺激する(げっ歯類において)。2つの内因性リガンドであるリゾホスファチジルコリン(LPC)およびオレオイルエタノールアミド(OEA)、ならびにより強力なGPR119作動薬の発見により、GPR119は、血糖値を低減し、それによって低血糖の危険性なしに血糖コントロールを容易にすることができるインスリンおよびインクレチン(GLP-1およびGIP)分泌促進物質受容体の両方として特徴付けられた(Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 744-751、Cell Metabolism 2006, 167-175、Endocrinology 2007, 2601-9)。現在、GPR119作動薬は、低血糖の危険性なしに糖尿病性げっ歯類の血糖レベルを有効に下げる事が示されている。GPR119ノックアウト動物は、GPR119作動薬によって誘発されるインスリンおよびインクレチン分泌の両方が、GPR119受容体に依存して決まる事を示している。さらにGPR119作動薬は、Sprague Dawleyラットの食物摂取を低減し、その結果、体重を低減することが示されている。したがって、GPR119作動薬は、代謝性疾患において治療上の利益を有すると期待することができる。かかる疾患の例には、1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害および骨関連疾患(骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など)が含まれる。

10

20

30

40

50

**【0006】**

比較および追加の情報については、以下も参照されたい。

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

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

本発明の目的は、Gタンパク質共役受容体GPR119に関して活性な新しい化合物、特に新しいN-シクロプロピル-N-ペペリジニル-アミド誘導体を提供することである。

本発明の別の目的は、Gタンパク質共役受容体GPR119の作動薬である新しい化合物、特に新しいN-シクロプロピル-N-ペペリジニル-アミド誘導体を提供することである。

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

**【0008】**

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

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

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

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

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

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

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

**【課題を解決するための手段】****【0009】**

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

第一の態様では、本発明は、式I

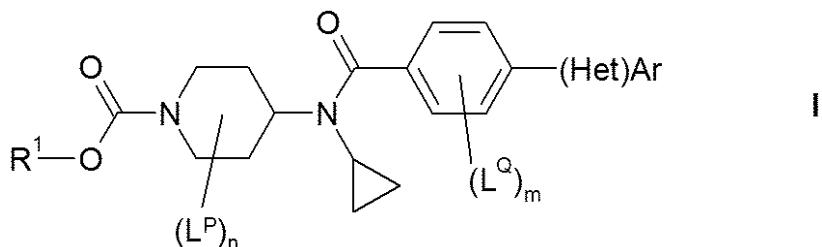
10

20

30

40

## 【化2】



[式中、

$R^1$ は、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $CH_2$ -、フェニル- $CH_2$ -、 $C_{3-7}$ -シクロアルキルおよびフェニルからなる基 $R^1-G1$ から選択され、各 $C_{1-6}$ -アルキルおよび $C_{3-7}$ -シクロアルキル基は、Fで一置換または多置換されていてもよくかつ $H_3C$ -、 $FH_2C$ -、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -および $HO$ -から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル基の1個の $CH_2$ 単位は、1個のO原子で置き換えられていてもよく、各フェニル基は、F、Cl、 $H_3C$ -、 $F_3C$ -、NC-、 $H_3C-O$ -および $F_3C-O$ -から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよく、

( $Het$ )Arは、a)フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルならびにN、 $NR^N$ 、OおよびSから互いに独立に選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する5員または6員のヘテロ芳香族環(前記フェニル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環のそれぞれは、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、基Tで置換されていてもよい)、b)-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$ -アルキルまたは-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{3-6}$ -シクロアルキル基でN原子が置換されている1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル(アルキルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OHおよび $C_{1-3}$ -アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい)からなる基( $Het$ )Ar-G1から選択され、

$R^N$ は、独立に、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(=O)-および $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基 $R^N-G1$ から選択され、

## 【0010】

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-、 $C_{2-6}$ -アルケニル-、 $C_{2-6}$ -アルキニル-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-O-、 $C_{1-6}$ -アルキル-S-、 $HO-C(=O)-$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル-O-C(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-C(=O)-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル-C(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-(R^N)N$ -、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール-O-、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-O-からなる基T-G1から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキル-O-、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ -、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2$ -、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

## 【0011】

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

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

ヘテロシクリルは、4~7員の不飽和または飽和炭素環であり、1個、2個もしくは3個の- $CH_2$ -基は、互いに独立に、 $NR^N$ 、O、-C(=O)-、S、-S(=O)-もしくは-S(=O)<sub>2</sub>-によって置き換えられており、かつ/または-CH-基は、Nによ

10

20

30

40

50

つて置き換えられており、

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

#### 【0012】

$R^{NT^1}$ は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-6}$ -アルキル-C(=O)-、 $C_{1-4}$ -アルキル-NH-C(=O)-、( $C_{1-4}$ -アルキル)<sub>2</sub>N-C(=O)-、 $C_{1-6}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基 $R^{NT^1}-G_1$ から選択され、

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、OH、CN、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N、 $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、 $C_{4-7}$ -シクロアルキル環であり、1個または2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

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

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

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

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

#### 【0013】

$R^{NT^2}$ は、Hおよび $C_{1-6}$ -アルキルからなる基 $R^{NT^2}-G_1$ から選択され、あるいは $R^{NT^1}$ および $R^{NT^2}$ は、連結して、 $C_{3-5}$ -アルキレンからなる基 $R^{NT^1}R^{NT^2}-G_1$ から選択される1個の基を形成し、1個または2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、

$R^{NT^1}$ および $R^{NT^2}$ により形成される環は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、F、 $C_{1-4}$ -アルキル、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-、OHおよび $C_{1-4}$ -アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$L^{Ar}$ は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$ -アルキル-、シクロプロピル、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-C(=O)-、( $R^N$ )<sub>2</sub>N-および $C_{1-4}$ -アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基 $L^{Ar}-G_1$ から選択され、

各アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよび $C_{1-3}$ -アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$L^P$ は、F、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $F_3C$ -および $C_{1-3}$ -アルキル-O-からなる基 $L^P-G_1$ から選択され、

$L^Q$ は、F、Cl、CN、OH、NO<sub>2</sub>、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル-、 $F_2HC$ -、 $F_3C$ -、 $C_{1-4}$ -アルキル-O-、 $F_2HC$ -O-、 $F_3C$ -O-、-NH<sub>2</sub>および $C_{3-7}$ -シクロアルキル-O-からなる基 $L^Q-G_1$ から選択され、

mは、0、1、2、3または4から選択される整数であり、

nは、0、1、2、3または4から選択される整数である]

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

#### 【0014】

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

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

さらなる一態様では、本発明は、本発明の一般式Iの1種もしくは複数の化合物、また

10

20

30

40

50

は1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを1種または複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

#### 【0015】

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

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

10

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

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

#### 【0016】

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

20

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

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

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

#### 【発明を実施するための形態】

30

#### 【0017】

別段指定されない限り、基、残基および置換基、特に、R<sup>1</sup>、R<sup>N</sup>、(H e t)Ar、T、R<sup>NT1</sup>、R<sup>NT2</sup>、L<sup>Ar</sup>、L<sup>P</sup>、L<sup>Q</sup>、mおよびnは、本明細書で先および以下に定義されている。残基、置換基または基が、化合物において、例えばR<sup>N</sup>、L<sup>Ar</sup>、L<sup>P</sup>またはL<sup>Q</sup>として複数回生じる場合、これらは同じまたは異なる意味を有することができる。本発明の化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、本明細書で以下に記載する。これらの定義はどれも、それぞれ互いに組み合わせることができる。

R<sup>1</sup> :

R<sup>1</sup>-G1 :

#### 【0018】

40

一実施形態によれば、基R<sup>1</sup>は、本明細書で先および以下に定義される基R<sup>1</sup>-G1から選択される。

R<sup>1</sup>-G2 :

別の実施形態によれば、基R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-アルケニル、テトラヒドロピラン-4-イル-C<sub>H2</sub>-、フェニル-C<sub>H2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、テトラヒドロピラン-4-イルおよびフェニルからなる基R<sup>1</sup>-G2から選択され、これらのそれぞれは、1~3個のF原子で置換されていてもよく、H<sub>3</sub>C-およびF<sub>3</sub>C-から選択される1個の基で置換されていてもよい。

C<sub>1-6</sub>-アルキルおよびC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル基は、1個~3個のFで置換されていてもよくかつH<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-およびHO-から独立に選択される1個または2個の基で置換

50

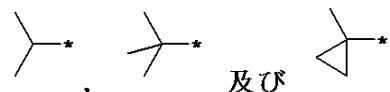
されていてもよく、各フェニル基は、F、H<sub>3</sub>C - およびH<sub>3</sub>C - O - から独立に選択される1個または2個の基で置換されていてもよい。

## 【0019】

R<sup>1</sup> - G 2 a :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、

## 【化3】



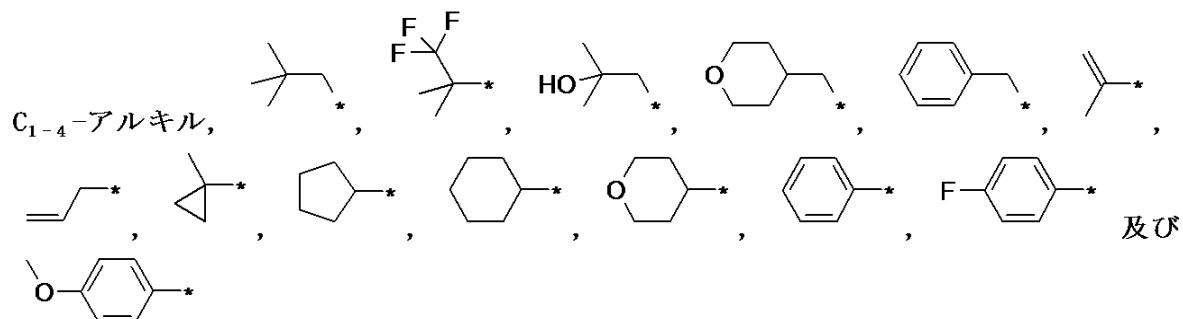
からなる基R<sup>1</sup> - G 2 aから選択され、これらのそれぞれは、1個～3個のF原子で置換されていてもよい。 10

## 【0020】

R<sup>1</sup> - G 3 :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、

## 【化4】



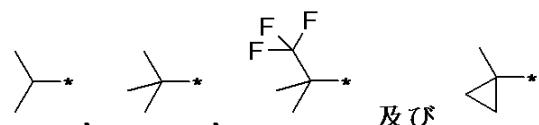
からなる基R<sup>1</sup> - G 3から選択され、これらのそれぞれは、1～3個のF原子で置換されていてもよい。 20

## 【0021】

R<sup>1</sup> - G 3 a :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、

## 【化5】



からなる基R<sup>1</sup> - G 3 aから選択される。基R<sup>1</sup> - G 3 aの好ましい例は、

## 【化6】



である。 40

## 【0022】

(Het)Ar :

(Het)Ar - G 1 :

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

## 【0023】

(Het)Ar - G 2 :

別の実施形態では、基(Het)Arは、フェニル、テトラゾリル、ピリジノイル、ならびに1個または2個のN原子を含有する6員のヘテロ芳香族環、ならびにN、NR<sup>N</sup>、OおよびSから互いに独立に選択される1個、2個、または3個のヘテロ原子を含有する 50

5員のヘテロ芳香族環からなる基(He t)Ar-G2から選択され、前記フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、基Tで置換されていてもよく、前記フェニル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、L<sup>A'</sup>から互いに独立に選択される1個～3個の置換基で置換されていてもよく、追加的に、基(He t)Ar-G2は、N原子が-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル基で置換されている1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル基を含み、アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよびH<sub>3</sub>C-O-から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0024】

(He t)Ar-G3:

別の実施形態では、基(He t)Arは、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる基(He t)Ar-G3から選択され、

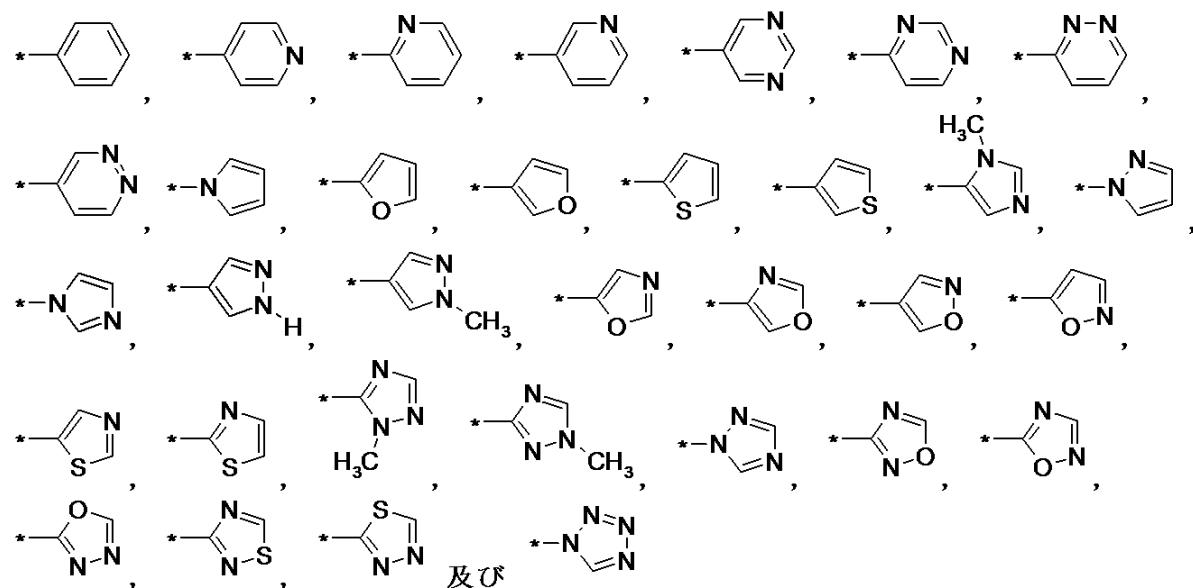
前記フェニルおよびヘテロ芳香族環は、L<sup>A'</sup>から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環は、1個の基Tで置換されていてもよく、前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子は、C<sub>1-3</sub>-アルキルで置き換えられていてもよい。

## 【0025】

(He t)Ar-G4:

別の実施形態では、基(He t)Arは、

## 【化7】



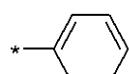
からなる基(He t)Ar-G4から選択され、各基は、1個の基Tで置換されていてもよく、追加的に、各基は、L<sup>A'</sup>から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0026】

(He t)Ar-G4a:

別の実施形態では、基(He t)Arは、

## 【化8】



からなる基(He t)Ar-G4aから選択され、これは、1個または2個のF原子で置換されていてもよく、NC-CH<sub>2</sub>-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-N

10

20

30

40

50

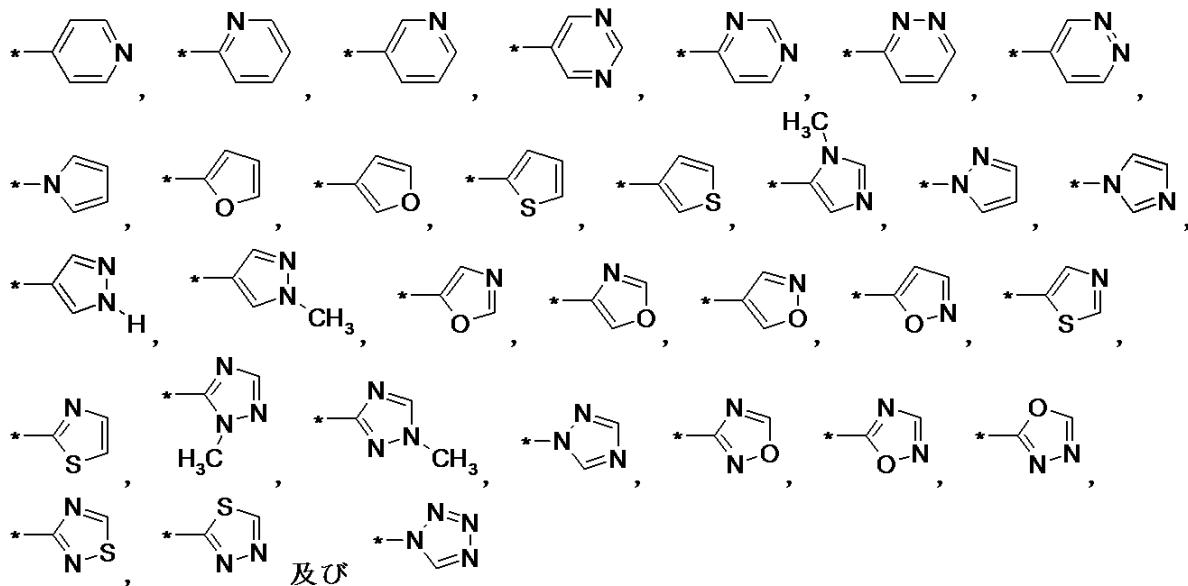
H - C H<sub>2</sub> - 、 H O - C H<sub>2</sub> - 、 H<sub>3</sub>C - S ( = O )<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - 、 N C - 、 H<sub>2</sub>N - C ( = O ) - 、 H<sub>3</sub>C H<sub>2</sub>C - N H - C ( = O ) - 、 モルホリン - 4 - イル、 H<sub>3</sub>C - S ( = O )<sub>2</sub> - N H - 、 C<sub>1-2</sub> - アルキル - O - 、 F<sub>3</sub>C - O - 、 H<sub>3</sub>C - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 H<sub>2</sub>N - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 H<sub>3</sub>C - N H - S ( = O )<sub>2</sub> - および ( H<sub>3</sub>C )<sub>3</sub>C - N H - S ( = O )<sub>2</sub> - から選択される 1 個の基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 7 】

( H e t ) A r - G 4 b :

別の実施形態では、基(Het)Arは、

【化 9】

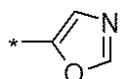


からなる基(He t)Ar-G4bから選択され、各基は、1個または2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよく、追加的に、各基は、I、Ph-CH<sub>2</sub>-、NC-、H<sub>3</sub>C-NH-C(=O)-、HO-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-C(=O)-、H<sub>2</sub>N-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-、H<sub>3</sub>C-NH-C(=O)-NH-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-、HO-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジン-4-イルから選択される1個の基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 8 】

( Het ) Ar に対する好ましい例は、

【化 1 0 】



である。

【 0 0 2 9 】

R N

R<sup>N</sup> - G 1 :

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

R<sup>N</sup> - G 2 :

別の実施形態では、基R<sup>N</sup>は、H、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>H C-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基R<sup>N</sup>-G2から選択される。

R<sup>N</sup> - G 3 :

別の実施形態では、基R<sup>N</sup>は、H、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-およびH<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基R<sup>N</sup>-G3から選択される。

## 【0030】

R<sup>N</sup>-G4:

別の実施形態では、基R<sup>N</sup>は、HおよびH<sub>3</sub>C-からなる基R<sup>N</sup>-G4から選択される。

## 【0031】

T

T-G1:

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

T-G2:

別の実施形態によれば、基Tは、F、C1、Br、I、C<sub>1-4</sub>-アルキル、NC-、H<sup>10</sup>O-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、HO-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-、モルホリン-4-イル、-NO<sub>2</sub>、およびピリミジン-4-イルからなる基T-G2から選択され、

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

ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、[1,2,4]トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択され、

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

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

さらに、基T-G2は、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-C<sub>1-4</sub>-アルキル-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-C(=O)NH-C<sub>1-3</sub>-アルキル-およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキル-からなる。

## 【0032】

30

T-G3:

別の実施形態によれば、基Tは、F、I、C<sub>1-3</sub>-アルキル、Ph-CH<sub>2</sub>-、NC-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-C(=O)NH-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1-3</sub>-アルキル-、NC-、H<sub>2</sub>N-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-NH-C(=O)-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HO-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-C(=O)-、HO-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-O-、-O-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、モルホリン-4-イル、C<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-、C<sub>1-3</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N-C(=O)-CH<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジニルからなる基T-G3から選択される。

## 【0033】

40

T-G4:

別の実施形態によれば、基TはI、H<sub>3</sub>C-、Ph-CH<sub>2</sub>-、NC-CH<sub>2</sub>-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-、HO-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、NC-、H<sub>2</sub>N-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-NH-C(=O)-、HO-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-C(=O)-、H<sub>2</sub>N-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-、モルホリン-4-イル、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-、H<sub>3</sub>C-NH-C(=O)-NH-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-NH-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-NH-、HO-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、F<sub>3</sub>C-O-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-、(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジン-50

- 4 - イルからなる基 T - G 4 から選択される。

【 0 0 3 4 】

T - G 4 a :

別の実施形態によれば、基 T は、 N C - C H<sub>2</sub> - 、 ( H<sub>3</sub> C )<sub>2</sub> N - C H<sub>2</sub> - 、 H<sub>3</sub> C - C ( = O ) - N H - C H<sub>2</sub> - 、 H O - C H<sub>2</sub> - 、 H<sub>3</sub> C - S ( = O )<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - 、 N C - 、 H<sub>2</sub> N - C ( = O ) - 、 H<sub>3</sub> C - C H<sub>2</sub> - N H - C ( = O ) - 、 モルホリン - 4 - イル、 H<sub>3</sub> C - S ( = O )<sub>2</sub> - N H - 、 C<sub>1-2</sub> - アルキル - O - 、 F<sub>3</sub> C - O - 、 H<sub>3</sub> C - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 H<sub>2</sub> N - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 H<sub>3</sub> C - N H - S ( = O )<sub>2</sub> - および ( H<sub>3</sub> C )<sub>3</sub> C - N H - S ( = O )<sub>2</sub> - からなる基 T - G 4 a から選択される。

T - G 4 b :

10

別の実施形態によれば、基 T は、 I 、 H<sub>3</sub> C - 、 P h - C H<sub>2</sub> - 、 N C - 、 H<sub>3</sub> C - N H - C ( = O ) - 、 H O - C ( = O ) - 、 C<sub>1-2</sub> - アルキル - O - C ( = O ) - 、 H<sub>2</sub> N - 、 ( H<sub>3</sub> C )<sub>2</sub> N - 、 H<sub>3</sub> C - C ( = O ) - N H - 、 H<sub>3</sub> C - N H - C ( = O ) - N H - 、 ( H<sub>3</sub> C )<sub>2</sub> N - C ( = O ) - N H - 、 H O 、 C<sub>1-2</sub> - アルキル - O - 、 H<sub>3</sub> C - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 フェニルおよびピリミジン - 4 - イルからなる基 T - G 4 b から選択される。

【 0 0 3 5 】

R<sup>NT1</sup>

R<sup>NT1</sup> - G 1 :

一実施形態では、 R<sup>NT1</sup> は、本明細書で先および以下に定義される基 R<sup>NT1</sup> - G 1 から選択される。

20

R<sup>NT1</sup> - G 2 :

別の実施形態では、 R<sup>NT1</sup> は、 H 、 C<sub>1-4</sub> - アルキル、 C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル、 C<sub>1-4</sub> - アルキル - C ( = O ) - 、 C<sub>1-3</sub> - アルキル - N H - C ( = O ) - 、 ( C<sub>1-3</sub> - アルキル )<sub>2</sub> N - C ( = O ) - および C<sub>1-4</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - からなる基 R<sup>NT1</sup> - G 2 から選択され、

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

【 0 0 3 6 】

R<sup>NT1</sup> - G 3 :

30

別の実施形態では、 R<sup>NT1</sup> は、 H 、 C<sub>1-3</sub> - アルキル、 C<sub>1-3</sub> - アルキル - C ( = O ) - および C<sub>1-3</sub> - アルキル - S ( = O )<sub>2</sub> - からなる基 R<sup>NT1</sup> - G 3 から選択される。

【 0 0 3 7 】

R<sup>NT2</sup>

R<sup>NT2</sup> - G 1 :

別の実施形態では、 R<sup>NT2</sup> は、本明細書で先および以下に定義される基 R<sup>NT2</sup> - G 1 から選択される。

R<sup>NT2</sup> - G 2 :

別の実施形態では、 R<sup>NT2</sup> は、 H および C<sub>1-3</sub> - アルキルからなる基 R<sup>NT2</sup> - G 2 から選択される。

40

R<sup>NT2</sup> - G 3 :

別の実施形態では、 R<sup>NT2</sup> は、 H および C H<sub>3</sub> からなる基 R<sup>NT2</sup> - G 3 から選択される。

R<sup>NT2</sup> - G 4 :

別の実施形態では、 R<sup>NT2</sup> は、 H からなる基 R<sup>NT2</sup> - G 4 から選択される。

R<sup>NT1</sup> R<sup>NT2</sup>

R<sup>NT1</sup> R<sup>NT2</sup> - G 1 :

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

【 0 0 3 8 】

R<sup>NT1</sup> R<sup>NT2</sup> - G 2 :

50

別の実施形態によれば、基  $R^{NT1}$  および  $R^{NT2}$  は、連結し、それらが結合している N 原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペラジン - 2 - オニル、N - (C<sub>1-3</sub> - アルキル) - ピペラジニル、N - (C<sub>1-3</sub> - アルキル) - ピペラジン - 2 - オニルおよび N - (C<sub>1-3</sub> - アルキル - C (= O)) - ピペラジニルからなる基  $R^{NT1} R^{NT2} - G2$  から選択される基を形成し、これらは、F、OH、C<sub>1-3</sub> - アルキル、C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - および (R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N - からなる群から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

## 【0039】

 $L^{Ar}$  : $L^{Ar} - G1$  :

10

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

 $L^{Ar} - G2$  :

別の実施形態では、基  $L^{Ar}$  は、F、C1、Br、I、C<sub>1-3</sub> - アルキル - 、CN、HO - 、C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、H<sub>2</sub>N - 、C<sub>1-3</sub> - アルキル - NH - および (C<sub>1-3</sub> - アルキル)<sub>2</sub>N - からなる基  $L^{Ar} - G2$  から選択され、C<sub>1-3</sub> - アルキル - および C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 基は、1 個または複数の F 原子で置換されていてもよい。

 $L^{Ar} - G3$  :

別の実施形態では、基  $L^{Ar}$  は、F、H<sub>3</sub>C - 、F<sub>3</sub>C - 、HF<sub>2</sub>C - 、CN、OH、H<sub>3</sub>C - O - 、HF<sub>2</sub>C - O - および F<sub>3</sub>C - O - からなる基  $L^{Ar} - G3$  から選択される。

20

 $L^{Ar} - G4$  :

別の実施形態では、基  $L^{Ar}$  は、F および H<sub>3</sub>C - からなる基  $L^{Ar} - G4$  から選択される。

## 【0040】

 $L^P$  : $L^P - G1$  :

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

 $L^P - G2$  :

別の実施形態では、基  $L^P$  は、F、H<sub>3</sub>C - および H<sub>3</sub>C - O - からなる基  $L^P - G2$  から選択される。

30

 $L^P - G3$  :

実施形態  $L^P - G3$  によれば、基  $L^P$  は F および H<sub>3</sub>C - である。

## 【0041】

 $L^Q$  : $L^Q - G1$  :

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

 $L^Q - G2$  :

別の実施形態では、基  $L^Q$  は、F、C1、H<sub>3</sub>C - 、F<sub>3</sub>C - 、NC - 、H<sub>2</sub>N - 、O<sub>2</sub>N - 、H<sub>3</sub>C - O - および F<sub>3</sub>C - O - からなる基  $L^Q - G2$  から選択される。

40

 $L^Q - G3$  :

別の実施形態では、基  $L^Q$  は、F および H<sub>3</sub>C - からなる基  $L^Q - G3$  から選択される。

 $L^Q - G4$  :

実施形態  $L^Q - G4$  によれば、基  $L^Q$  は F である。

## 【0042】

m :

添え字 m は 0、1、2、3、または 4 から選択される整数である。

別の実施形態によると、添え字 m は 0、1、または 2 である。

別の実施形態によると、添え字 m は 0 または 1 である。

50

別の実施形態によると、添え字mは2である。

別の実施形態によると、添え字mは1である。

別の実施形態によると、添え字mは0である。

n :

添え字nは、0、1、2、3または4から選択される整数である。

別の実施形態によれば、添え字nは、0、1または2である。

別の実施形態によれば、添え字nは、1または2、特に1である。

別の実施形態によれば、添え字nは、0または1である。

別の実施形態によれば、添え字nは、1である。

別の実施形態によれば、添え字nは、0である。

10

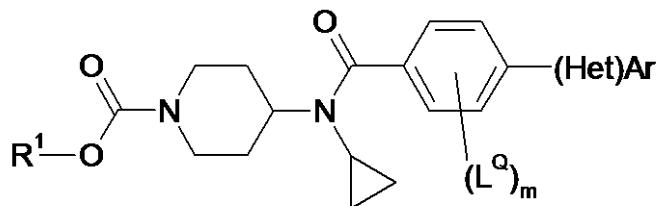
【0043】

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

【0044】

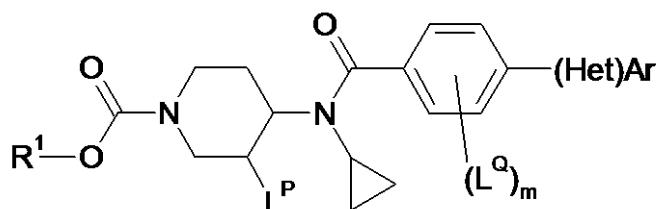
【化 1 1】

L.1



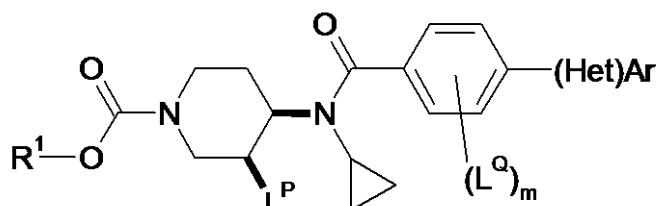
L.2

10



L.3

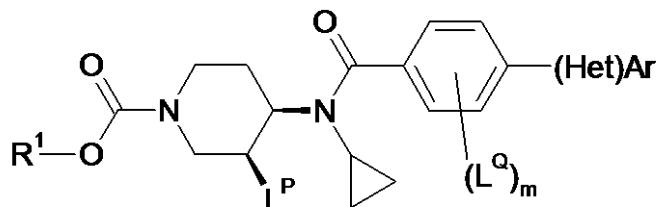
20



ラセミシス異性体

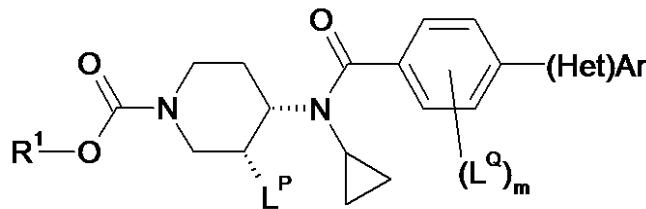
L.4

30



40

I.5



10

(式中、変数  $R^1$ 、 $L^P$ 、 $L^Q$ 、(Het)Ar および  $m$  は、本明細書で先および以下に定義された通りである)。

#### 【0045】

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

#### 【0046】

【表1】

20

実施形態	$R^1$	(Het)Ar	$L^P$	$L^Q$	$m$	$n$
E-1	$R^1-G1$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G1	$L^P-G1$	$L^Q-G1$	2, 1, または0	1または0
E-2	$R^1-G2$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G2$	$L^Q-G2$	2, 1, または0	1または0
E-3	$R^1-G2$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	$L^P-G2$	$L^Q-G2$	2, 1, または0	1または0
E-4	$R^1-G2$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G2$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-5	$R^1-G2$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-6	$R^1-G3$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G2$	$L^Q-G2$	2, 1, または0	1または0
E-7	$R^1-G3a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G2$	$L^Q-G2$	2, 1, または0	1または0
E-8	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G2$	$L^Q-G2$	2, 1, または0	1または0
E-9	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	$L^P-G2$	$L^Q-G2$	2, 1, または0	1または0
E-10	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	$L^P-G2$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-11	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G2	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-12	$R^1-G3$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-13	$R^1-G3a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-14	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G3	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	2, 1, または0	1または0
E-15	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	1または0	1または0
E-16	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	1または0	1または0
E-17	$R^1-G3$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4	$L^P-G3$	$L^Q-G3$	1または0	1または0
E-18	$R^1-G2a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4b	$L^P-G3$	$L^Q-G4$	1または0	1または0
E-19	$R^1-G3$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4b	$L^P-G3$	$L^Q-G4$	1または0	1または0
E-20	$R^1-G3a$	(Het)Ar <sup>2</sup> -G4b	$L^P-G3$	$L^Q-G4$	1または0	1または0

30

40

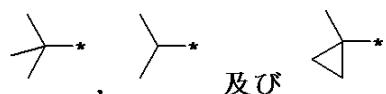
#### 【0047】

別の実施形態は、式I

(式中、

$R^1$ は、

## 【化12】



からなる群から選択され、これらのそれぞれは、1個～3個のF原子で置換されていてもよく、

H e t A r は、

フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され。 10

前記フェニルおよびヘテロ芳香族環は、L<sup>A</sup>rから互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環は、1個の基Tで置換されていてもよく、前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子は、C<sub>1-3</sub>-アルキルで置き換えられていてもよく、

## 【0048】

Tは、

I、H<sub>3</sub>C-、Ph-CH<sub>2</sub>-、NC-CH<sub>2</sub>-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-、HO-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、NC-、H<sub>2</sub>N-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-C(=O)-、H<sub>2</sub>N-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-、モルホリン-4-イル、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-、H<sub>3</sub>C-NH-C(=O)-NH-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-NH-、HO-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、F<sub>3</sub>C-O-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-、(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジン-4-イルからなる群から選択され。 20

## 【0049】

L<sup>A</sup>rは、FおよびH<sub>3</sub>C-からなる群から選択され、

L<sup>Q</sup>は、Fであり、

L<sup>P</sup>は、H<sub>3</sub>C-またはFであり、 30

mは、0、1、または2であり、

nは、0または1である)

の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

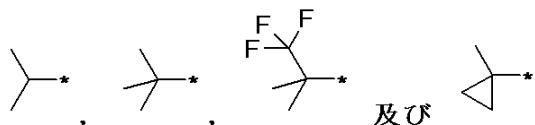
## 【0050】

別の実施形態は、式I

(式中、

R<sup>1</sup>は、

## 【化13】

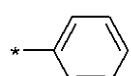


からなる群から選択され、

(H e t ) A r は、a)およびb)からなる群から選択され

a)

## 【化14】

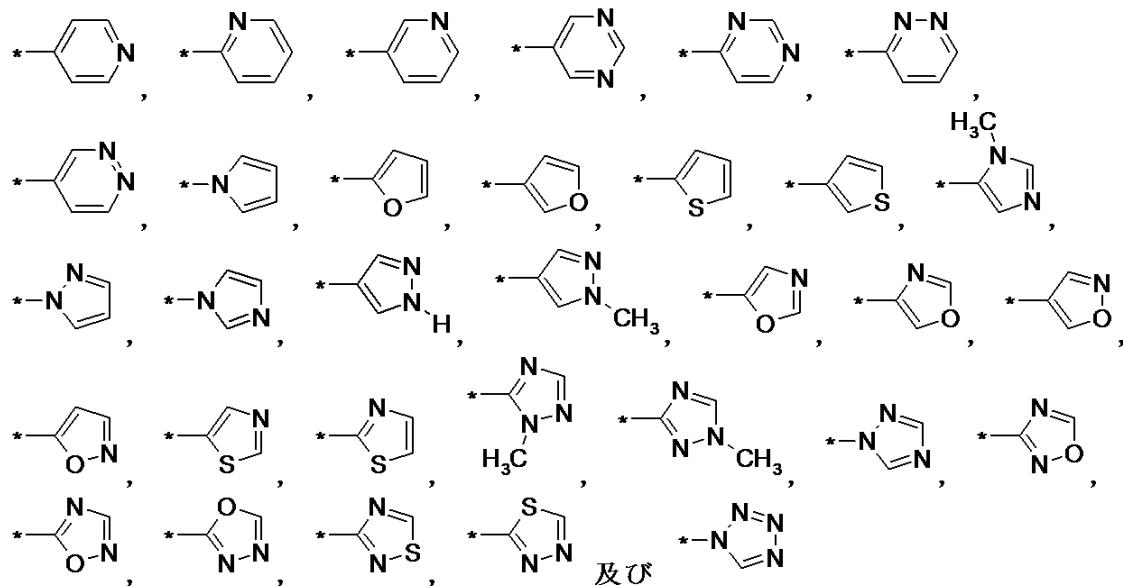


40

50

(1個または2個のF原子で置換されていてもよく、かつN C - C H<sub>2</sub> -、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N - C H<sub>2</sub> -、H<sub>3</sub>C - C (=O) - N H - C H<sub>2</sub> -、H O - C H<sub>2</sub> -、H<sub>3</sub>C - S (=O)<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> -、N C -、H<sub>2</sub>N - C (=O) -、H<sub>3</sub>C H<sub>2</sub>C - N H - C (=O) -、モルホリン - 4 - イル、H<sub>3</sub>C - S (=O)<sub>2</sub> - N H -、C<sub>1-2</sub> - アルキル - O -、F<sub>3</sub>C - O -、H<sub>3</sub>C - S (=O)<sub>2</sub> -、H<sub>2</sub>N - S (=O)<sub>2</sub> -、H<sub>3</sub>C - N H - S (=O)<sub>2</sub> - および(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C - N H - S (=O)<sub>2</sub> - から選択される1個の基で置換されていてもよい)、およびb)以下の中から選択される基:

## 【化15】



10

20

## 【0051】

(各基は、1個または2個のH<sub>3</sub>C - 基で置換されていてもよく、かつI、Ph - C H<sub>2</sub> -、N C -、H<sub>3</sub>C - N H - C (=O) -、H O - C (=O) -、C<sub>1-2</sub> - アルキル - O - C (=O) -、H<sub>2</sub>N -、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N -、H<sub>3</sub>C - C (=O) - N H -、H<sub>3</sub>C - N H - C (=O) - N H -、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N - C (=O) - N H -、H O -、C<sub>1-2</sub> - アルキル - O -、H<sub>3</sub>C - S (=O)<sub>2</sub> -、フェニルおよびピリミジン - 4 - イルから選択される1個の基で置換されていてもよい)、

30

L<sup>Q</sup>は、Fであり、

L<sup>P</sup>は、H<sub>3</sub>C - またはFであり、

mは、0または1であり、

nは、0または1である)

の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

## 【0052】

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

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

40

50

## 【0053】

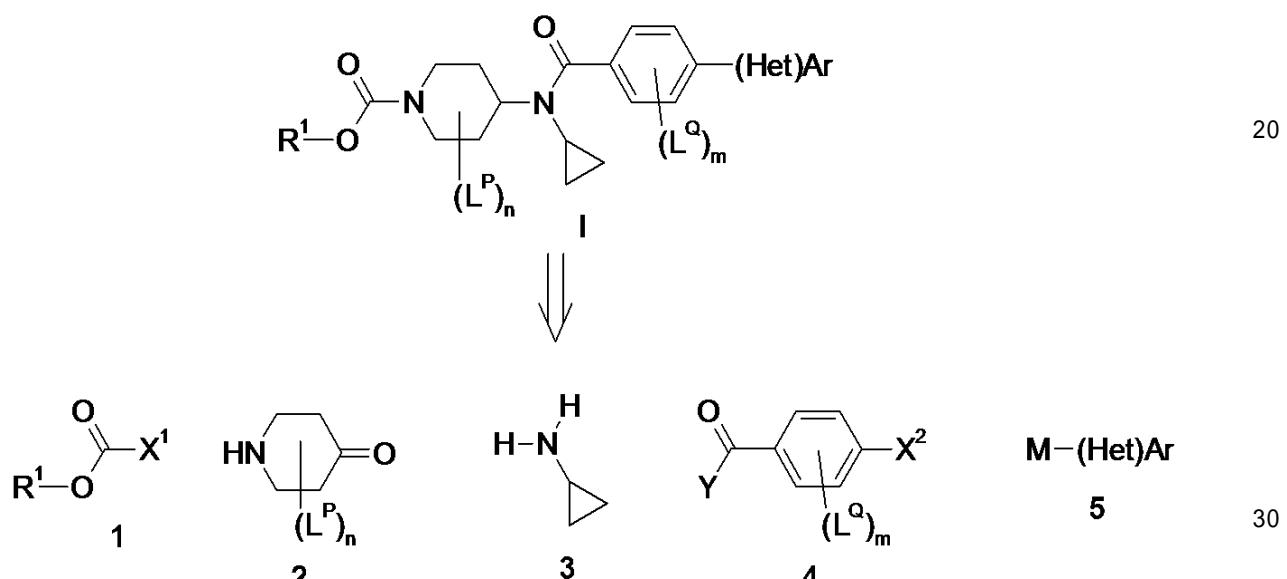
本発明の化合物Ⅰは、スキーム1に概説されている通り、主に構成要素1～5から構築することができる。R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>、L<sup>Q</sup>、(Het)Ar、mおよびnは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。構成要素1～5は、市販されているか、その合成が報告されている公知の化合物であるか、または本明細書もしくは関連化合物に関する文献に記載されている手順と同様にして合成することができる。構成要素を連結させる順序は変えることができ、最も有効な方法は、構成要素の正確な修飾および連結する基の反応性に応じて決まり、それぞれによって変わり得る。原則として、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

10

## 【0054】

## 【化16】

## スキーム1



X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y = 脱離基

M = H、金属または擬金属基

## 【0055】

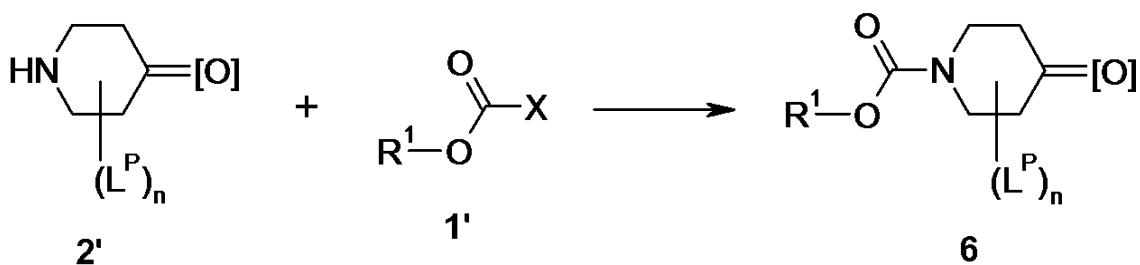
本発明の化合物(I)またはそれらに至るまでの中間体のピペリジンのN原子に残基R<sup>1</sup>O C(=O)を結合させる一般的な方法を、スキーム2に図示する。R<sup>1</sup>、L<sup>P</sup>およびnは、本明細書で先および以下に定義される通りの意味を有する。R<sup>1</sup>O C(=O)は、好ましくは、例えば、塩化物(X=C1)または無水物(X=O-C(=O)-OR<sup>1</sup>)として、求電子性の前駆体1'から導入される。求電子性前駆体1'は、任意選択で、塩基、例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、ピリジン、4-ジメチルアミノ-ピリジン、トリエチルアミン、またはエチルジイソプロピルアミンの存在下で、トルエン、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、またはこれらの混合物などの溶媒中において、-10～120で、ピペリジン誘導体2' と反応する。

40

## 【0056】

## 【化17】

スキーム2



10

$[\text{O}] = \text{O}$ または $=\text{O}$ に対する保護基、例えば、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、または本発明の化合物Iの右側の部分がない

$\text{X}$  = 脱離基、例えば、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$ 、 $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_6\text{F}_5$ 、イミダゾール、1-オキシベンゾトリアゾール

## 【0057】

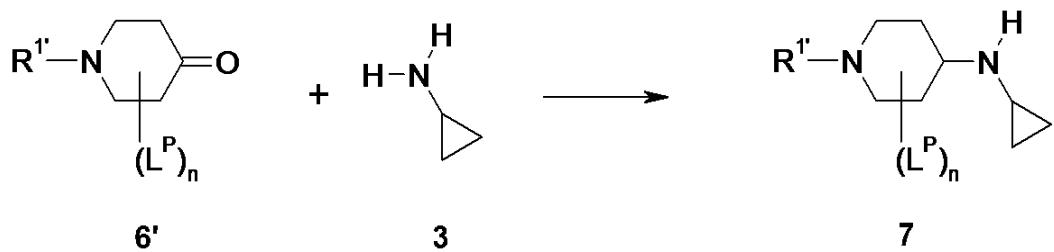
ピペリジンとシクロプロピルアミン断片との連結は、好ましくは還元的アミノ化によって、6'などのピペリジノンおよびシクロプロピルアミン(3)(スキーム3)から確立される。 $\text{R}^1$ 、 $\text{L}^P$ およびnは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。適した還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの錯体金属水素化物であってよく、これらは任意選択により、遷移金属触媒、例えば炭素上パラジウムまたはラネーNiの存在下で用いられる酸、例えば酢酸、または水素と組み合わせて使用される。

20

## 【0058】

## 【化18】

スキーム3



30

$\text{R}^1 = \text{R}^1\text{O}\text{C}(=\text{O})$  または保護基、例えば、 $\text{PhCH}_2$ 、 $\text{PhCH}_2\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{F}_3\text{CC}(=\text{O})$

40

## 【0059】

化合物IまたはIに至るまでの任意の中間体における、カルボン酸の炭素原子と、シクロプロピル基を有するNとのアミド結合は、公知の多数の方法および戦略を用いる有機合成では通常の変換である(スキーム4)； $\text{R}^1$ 、 $\text{L}^P$ 、 $\text{L}^Q$ 、m、nおよび(Het)Arは、本明細書で先および以下に定義される通りの意味を有する。カルボン酸は、アミンと結合するのに十分に反応性の誘導体に、別個の反応ステップで、または原位置で変換することができる。先の手順に適したカルボン酸の誘導体は、例えば、カルボン酸塩化物、フッ化物、シアニド、無水物、無水混合物、イミダゾリド、オキシベンゾトリアゾリド、ペンタフルオロフェニルエステル、または4-ニトロフェニルエステルであり得る。カルボン酸の原位置での活性化は、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1

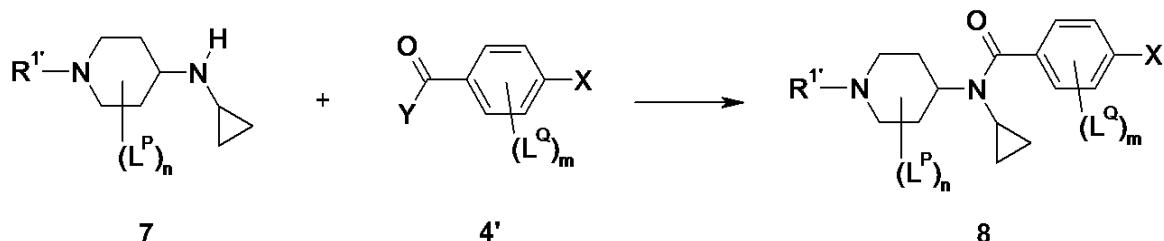
50

, 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートまたは 2 - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを用いて達成することができる。カップリングは、好ましくは塩基の存在下で、例えばエチル - ジイソプロピル - アミン、トリエチルアミン、イミダゾール、ピリジン、炭酸カリウムもしくは酸化カルシウム、および / または別の添加剤、例えば 4 - ジメチルアミノピリジンもしくは 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、好ましくはテトラヒドロフラン、1 , 2 - ジメトキシエタン、エーテル、1 , 4 - ジオキサン、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、1 , 2 - ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサンおよびその混合物から選択される溶媒中、好ましくは - 1 0 ~ 1 4 0 で実施される。

〔 0 0 6 0 〕

【化 1 9】

スキーム4



$R^{1'} = R^1 O C (=O)$  または保護基、例えば、 $PhCH_2$ 、 $PhCH_2OC(=O)$ 、 $F_3CC(=O)$

X = (H e t) Ar または脱離基、例えば、Cl、Br、I、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>Me

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

【 0 0 6 1 】

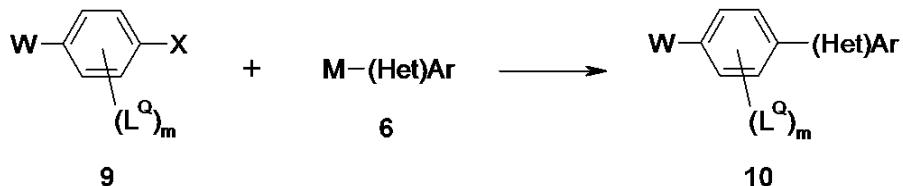
IまたはIに至るまでの中間体のフェニル環、例えば化合物9への(Het)Arの結合は、スキーム5に図示した通りにして達成することができる。(Het)Ar、L<sup>Q</sup>およびmは、本明細書で先および以下に定義の通りの意味を有する。化合物9は、好ましくは、Cl、Br、I、F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>、H<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>およびPhSO<sub>3</sub>などの脱離基を有する求電子成分として用いられ、HetArは、酸性H、金属または擬金属基を有する求核性パートナー、例えばB(OH)<sub>2</sub>、BF<sub>3</sub>K、B(OCMe<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>O)、ZnCl<sub>2</sub>、ZnBr<sub>2</sub>およびZnI<sub>2</sub>である。2つの成分のカップリングは、好ましくは、Fe、Cu、NiまたはPdから導出される遷移金属種によって媒介される。活性触媒は、リガンド、例えばホスフィン、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシリホスフィン、置換されていてもよいビフェニル-ジシクロヘキシリホスフィンまたはビフェニル-ジ-tert-ブチルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィンまたはトリフリルホスフィン、ピリジン類、2,2'-ビピリジンまたは1,10-フェナントロリンなどのピリジン、エチレンジアミン、ホスファイト、1,3-二置換イミダゾール(imidazole)またはイミダゾリジンカルベン、ジベンジリデンアセトン、アリルまたはニトリルとの遷移金属、遷移金属の元素形態、例えば炭素上PdまたはFeもしくはPdのナノ粒子、塩、例えばフッ化物、塩化物、臭化物、酢酸塩、トリフレートもしくはトリフルオロ酢酸塩、または列挙した異なる化学種の組合せとの錯体であり得る。ハロゲン塩、例えばLiCl、KFおよびnBu<sub>4</sub>NFなどの、求電子試薬および求核試薬添加物の性質に応じて、水酸化物供給源、例えばKOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、銀塩、例えばAg<sub>2</sub>OおよびAg(O<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ならびに/またはCu塩、例えばCuIおよび銅チオフェン-2-カルボキシレートは、有利な場合もあるし、カップリングの進行に必須ですらある場合もある。カップリングは、好

ましくは、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシタン、1, 4 - ジオキサン、N, N - デミチルホルムアミド、N, N - デミチルアセトアミド、N - メチルピロリジノン、アルコール、水またはその混合物中、- 10 ~ 180 で実施される。2つの構成要素の反応性は、反転することができ、すなわち化合物9を、金属または擬金属残基Mを担持する求核試薬にし、(H<sub>et</sub>)Arを、脱離基Xを担持する求電子試薬にすると、類似の反応条件下で同じ生成物が得られる。カップリングパートナーの性質に応じて、いずれの方式も利用可能であり得るか、またはこれらのうちの1つのみが利用可能であり得る。

〔 0 0 6 2 〕

【化 2 0】

スキーム 5



W=例えば、C N、C (=O) O (C<sub>1-4</sub>-アルキル)、C (=O) OH、C (=O) OCH<sub>2</sub>アリール、C (=O) Oアリル、または化合物 I の左側の部分がない

X = 脱離基、例えば、Cl、Br、I、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>Me

M = H または (擬) 金属基、例えば、 $B(OH)_2$ 、 $BF_3K$ 、 $B(OCH_2COMe)_2$ 、 $Zn(Cl/Br/I)_2$ 、 $Mg(Cl/Br/I)_2$

【 0 0 6 3 】

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

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

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

【 0 0 6 4 】

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

誘導体から放出させることができる。このような目的のために一般的に使用される光学的に活性な酸および補助残基として適用可能な光学的に活性なアルコールは、当業者に公知である。

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

#### 【 0 0 6 5 】

##### 用語および定義

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

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

#### 【 0 0 6 6 】

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

#### 【 0 0 6 7 】

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

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

用語「モジュレートされる」または「モジュレートする」または「モジュレート（複数可）」は、本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、本発明の 1 種または複数の化合物を用いて G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 を活性化することを指す。

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

#### 【 0 0 6 8 】

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

以下に定義の基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、基に先行してしばしば特定され、例えば C<sub>1-6</sub>-アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基または

10

20

30

40

50

アルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブグループを含む基では、最後の名称のサブグループがラジカルの結合点であり、例えば、置換基「アリール - C<sub>1-3</sub> - アルキル - 」は、C<sub>1-3</sub> - アルキル基に結合しているアリール基を意味し、後者のアルキル基は、コアに、または置換基が結合している基に結合している。

#### 【0069】

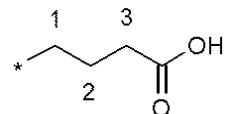
本発明の化合物が、化学名の形態で、式として図示されている場合、もし任意の矛盾が生じたら、式が優先するものとする。

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

置換基の原子の命数法では、コアに最も近い、または置換基が結合している基に最も近い原子から出発する。 10

例えば、用語「3 - カルボキシプロピル基」は、以下の置換基を表し、

#### 【化21】

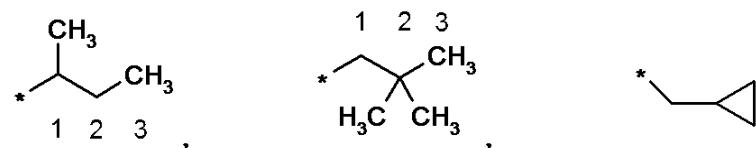


ここで、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。

#### 【0070】

用語「1 - メチルプロピル - 」、「2 , 2 - ジメチルプロピル - 」または「シクロプロピルメチル - 」基は、以下の基を表す。 20

#### 【化22】



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

基の定義において、用語「各X、YおよびZ基は、～で置換されていてもよい」等は、各基X、各基Yおよび各基Zが、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれ一部として、定義の通り置換され得ることを示す。例えば、定義「R<sup>ex</sup>」は、H、C<sub>1-3</sub> - アルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - C<sub>1-3</sub> - アルキルまたはC<sub>1-3</sub> - アルキル - O - を示し、各アルキル基は、1個または複数のL<sup>ex</sup>で置換されてもよい」等は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基C<sub>1-3</sub> - アルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - C<sub>1-3</sub> - アルキルおよびC<sub>1-3</sub> - アルキル - O - のそれにおいて、アルキル部分が、定義の通りL<sup>ex</sup>で置換され得ることを意味する。 30

#### 【0071】

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E / Z 異性体等）およびそのラセミ体、ならびに異なる割合の別個の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはかかる異性体および鏡像異性体が存在する先の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩、ならびに遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む、例えば水和物などのその溶媒和物を包含するものとする。 40

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

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

10

20

30

40

50

許容される酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示の化合物の誘導体を指す。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な酸の塩も、本発明の一部である。

用語ハロゲンは、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

#### 【0072】

$n$  が整数 2 ~  $n$  である用語「 $C_{1-n}$  - アルキル」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1 ~  $n$  個の C 原子を有する非環式の飽和した分岐または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば、用語  $C_{1-5}$  - アルキルは、ラジカル  $H_3C$  - 、  $H_3C - CH_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH_2 - CH(CH_3)$  - 、  $H_3C - CH_2 - CH(CH_3)$  -  $CH_2$  - 、  $H_3C - CH(CH_3) - CH_2 - CH_2$  - 、  $H_3C - CH(CH_3) - CH_2 - CH(CH_3)$  - および  $H_3C - CH_2 - CH(CH_2CH_3)$  - を包含する。  
10

$n$  が整数 2 ~  $n$  である用語「 $C_{1-n}$  - アルキレン」（単独、または別のラジカルと組み合わせられる）は、1 ~  $n$  個の炭素原子を含有する非環式の直鎖または分岐鎖の二価のアルキルラジカルを示す。例えば、用語  $C_{1-4}$  - アルキレンには、 $- (CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH_2)$  - 、  $- (CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH_2 - CH_2)$  - 、  $- (C(CH_3)_2)$  - 、  $- (CH(CH_2CH_3))$  - 、  $- (CH(CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH_2 - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH(CH_3) - CH_2 - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2)$  - 、  $- (CH(CH_3) - CH(CH_3))$  - 、  $- (CH_2 - CH(CH_2CH_3))$  - 、  $- (CH(CH_2CH_3) - CH_2)$  - 、  $- (CH(CH_2CH_2CH_3))$  - および  $- C(CH_3)(CH_2CH_3)$  - が含まれる。  
20

#### 【0073】

用語「 $C_{2-n}$  - アルケニル」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルケニルには、 $- CH = CH_2$ 、 $- CH = CH - CH_3$ 、 $- CH_2 - CH = CH_2$  が含まれる。  
30

用語「 $C_{2-n}$  - アルケニレン」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、二重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルケニレンには、 $- CH = CH -$ 、 $- CH = CH - CH_2 -$ 、 $- CH_2 - CH = CH -$  が含まれる。

用語「 $C_{2-n}$  - アルキニル」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキル」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルキニルには、 $- C - CH$ 、 $- C - C - CH_3$ 、 $- CH_2 - C - CH$  が含まれる。  
40

#### 【0074】

用語「 $C_{2-n}$  - アルキニレン」は、少なくとも 2 つの炭素原子を有する「 $C_{1-n}$  - アルキレン」に関する定義において定義される基の炭素原子の少なくとも 2 つが、三重結合によって互いに結合している場合、その基に対して使用される。例えば、用語  $C_{2-3}$  - アルキニレンには、 $- C - C -$ 、 $- C - C - CH_2 -$ 、 $- CH_2 - C - C -$  が含まれる。

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

く、またはスピロ環系もしくは架橋環系を形成することができる。例えば、用語  $C_{3-10}$ -カルボシクリルには、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{3-10}$ -シクロアルケニル、オクタヒドロペントレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語  $C_{3-n}$ -カルボシクリルは、 $C_{3-n}$ -シクロアルキル、特に  $C_{3-7}$ -シクロアルキルを示す。

#### 【0075】

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

二環式という用語は、スピロ環を含む。

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

#### 【0076】

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

#### 【0077】

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

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

#### 【0078】

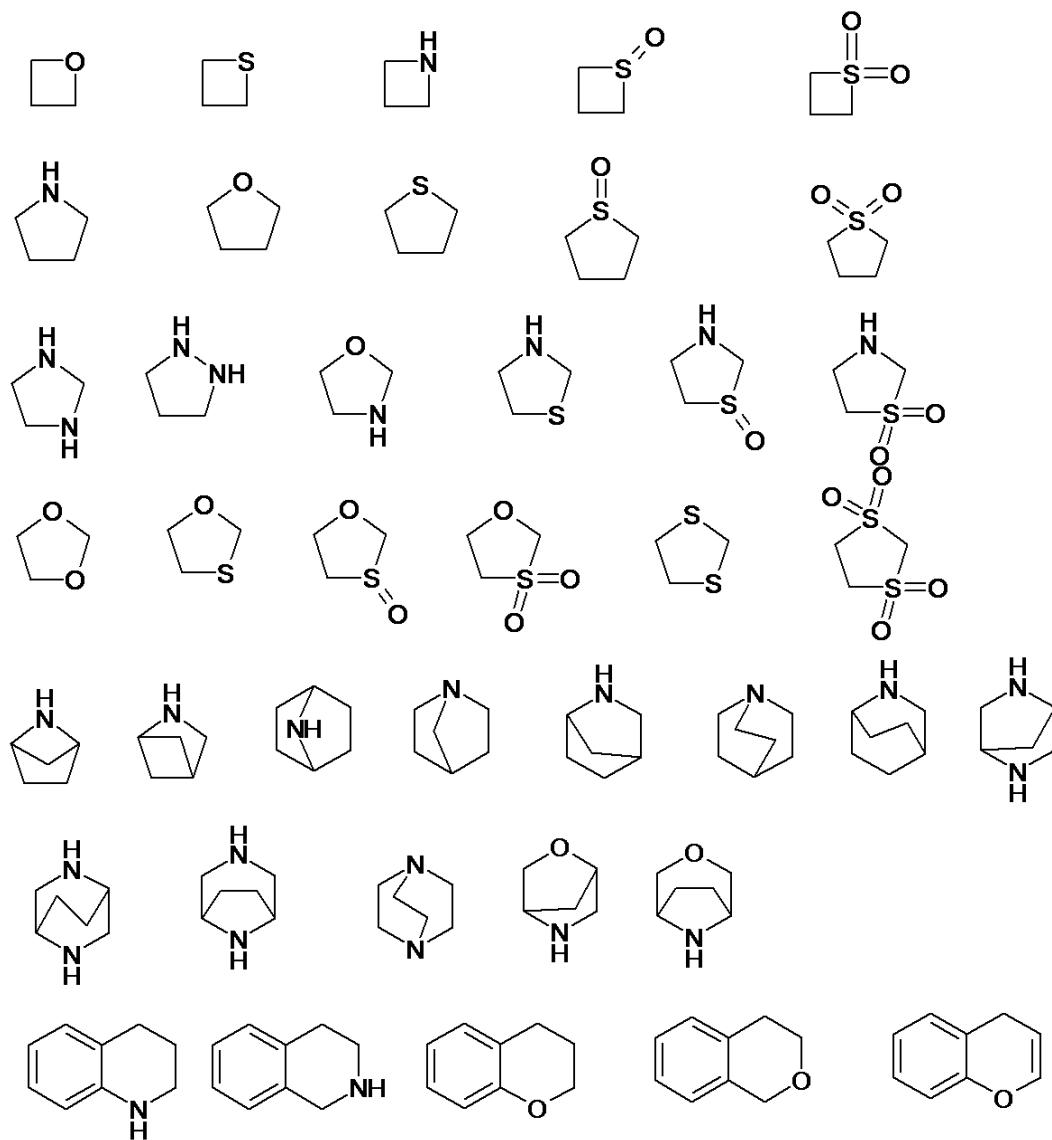
10

20

30

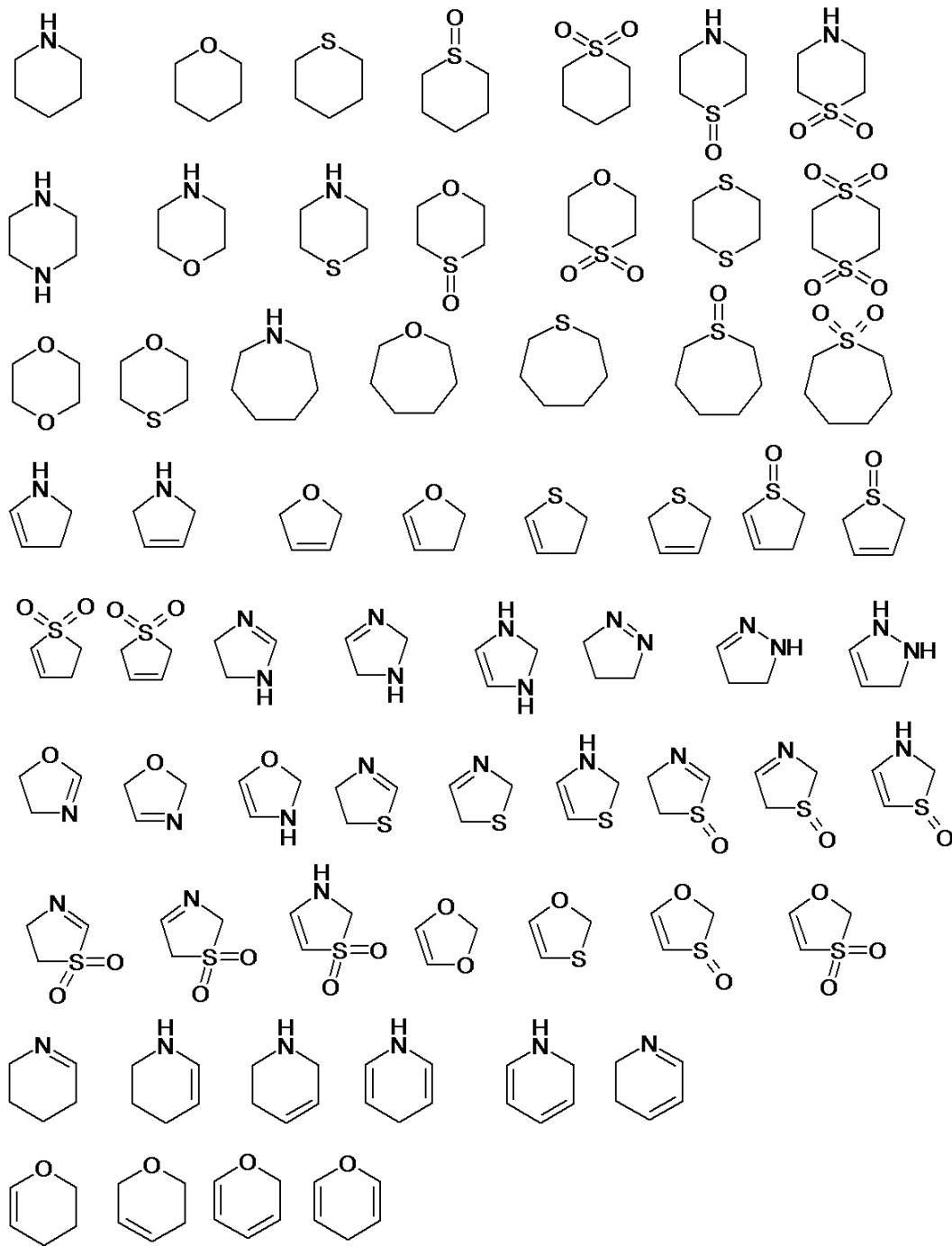
40

【化 2 3】



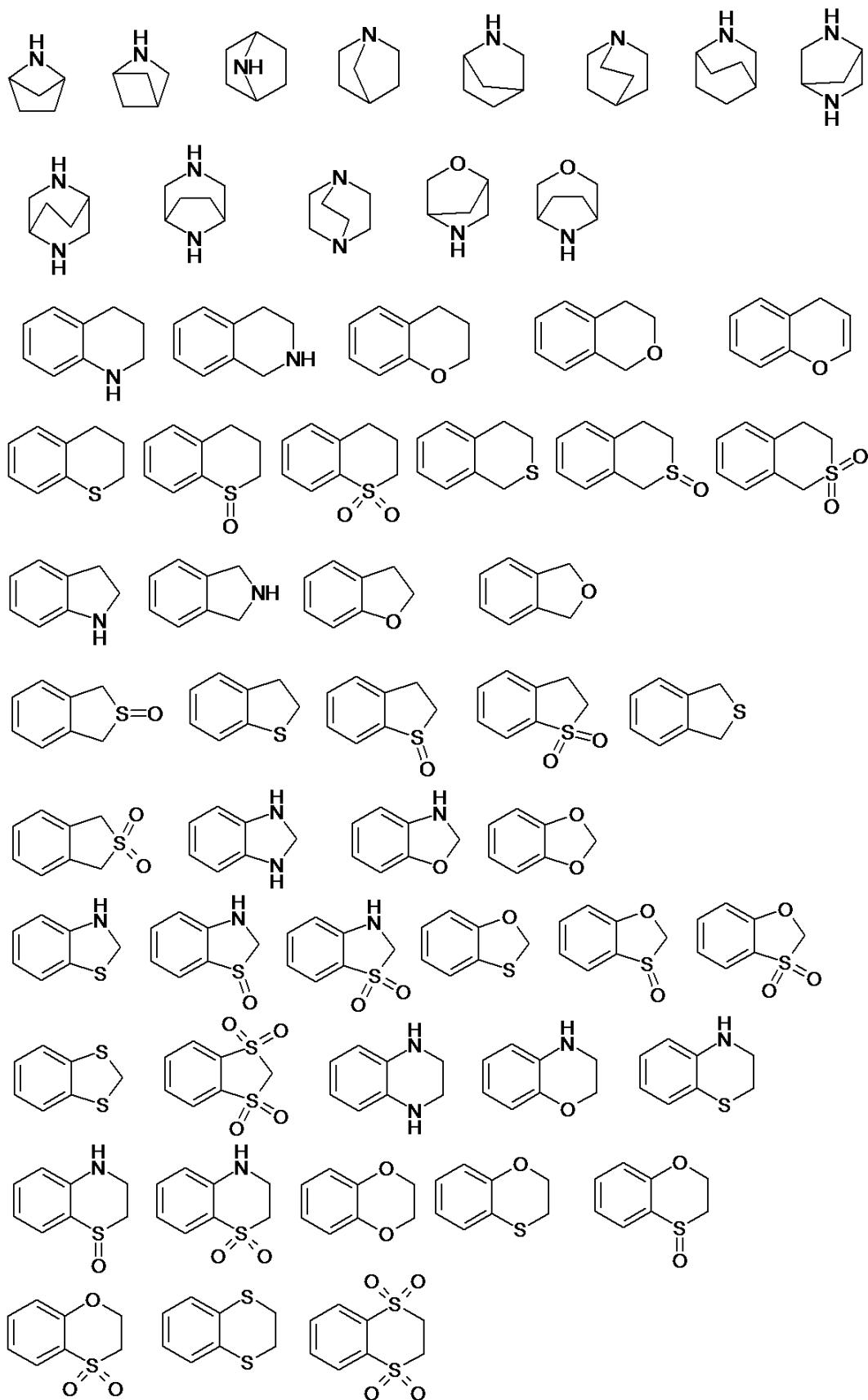
【 0 0 7 9 】

【化 2 4】



【 0 0 8 0 】

## 【化25】



## 【0081】

用語「ヘテロアリール」は、N、OまたはS(O)<sub>r</sub>(r = 0、1または2)から選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、単環式または多環式、好ましくは単環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一

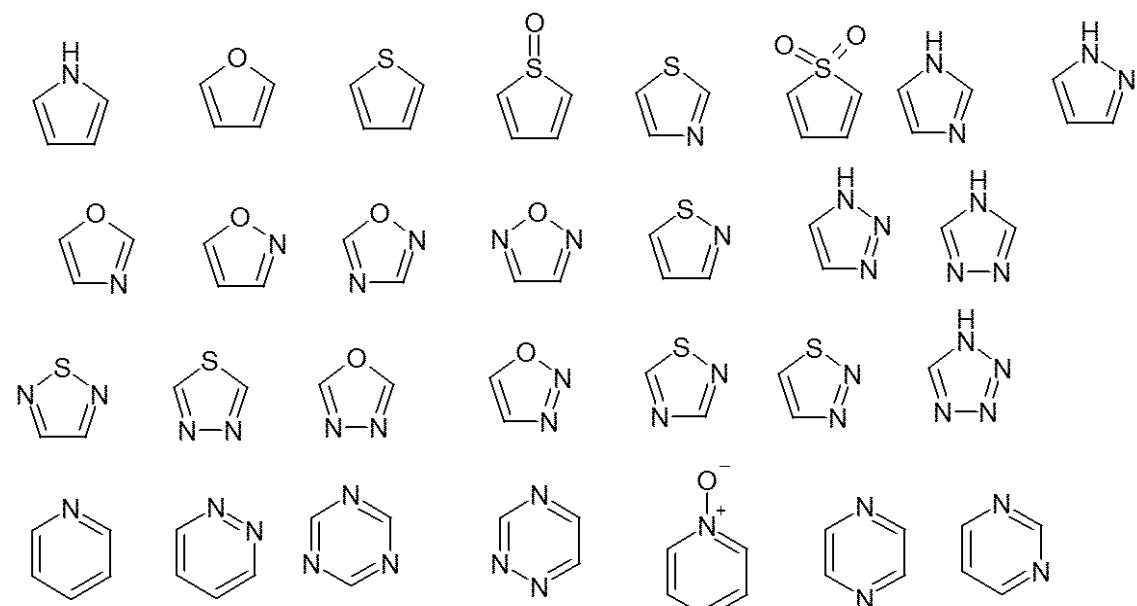
部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。より好ましくは、用語「ヘテロアリール」は、本明細書で単独で、または別のラジカルと組み合わせて使用される場合、N、OまたはS(O)<sub>r</sub>(r = 0、1または2)から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の環系を意味し、この場合、ヘテロ原子の少なくとも1つは、芳香族環の一部であり、前記環系は、カルボニル基を有することができる。用語「ヘテロアリール」は、すべての可能な異性体形態を含むものとする。

## 【0082】

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

## 【0083】

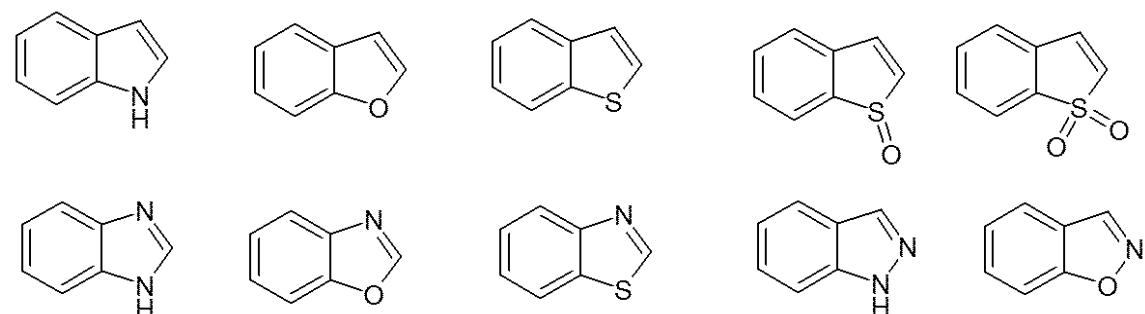
## 【化26】



10

20

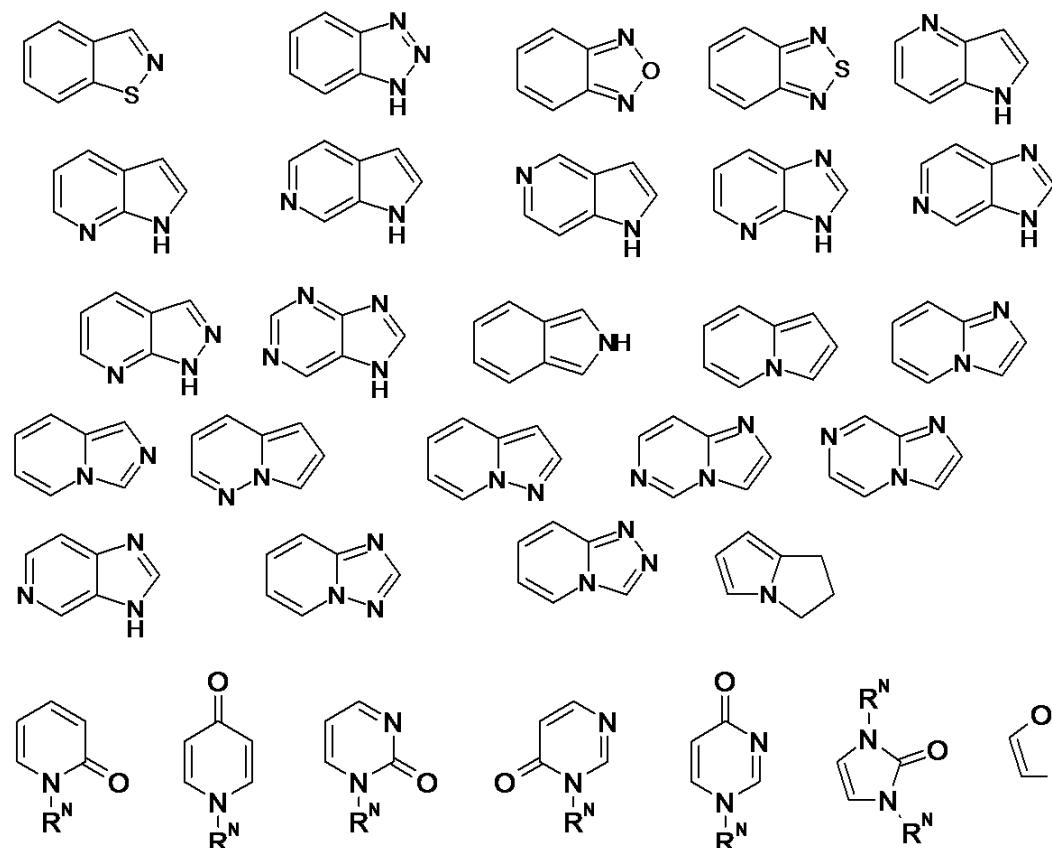
30



## 【0084】

40

【化 2 7】



$R^N = H$ 、またはC原子を介して結合している残基

[ 0 0 8 5 ]

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

( 0 0 8 6 )

藥理学的活性

本発明の化食食物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

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

[ 0 0 8 7 ]

MIN6細胞 [Miyazaki J et al. Endocrinology. 1990 Jul;127(1):126-32] に、ヒトGPR119cDNA用の発現ベクター (Acc. No. NP\_848566) を安定にトランスフェクトする。Min-6/hGPR119細胞を、DMEM、10%FBS、50 μMの - メルカプトエタノール、0.3 mg / mLのGeneticin、2 mMのGlutamax中、37 °C、5%CO<sub>2</sub>で培養する。アッセイのために、細胞をOptiplates (白色、384ウェル、160W-バーコード化、TC、無菌、蓋付き、Cat. No. #6007688 (Perkin Elmer))、細胞10000個 / ウェル、50 μl) に播種する。次に、蓋で覆ったプレートを、37 °C / 5%CO<sub>2</sub>で24時間インキュベートする。培地をウェルから完全に吸引した後、試験化合物10 μlを添加し、化合物を、刺激緩衝液 (140 mMのNaCl、3.6 mMのKCl、0.5 mMのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.5 mMのMgSO<sub>4</sub>、1.5 mMのCaCl<sub>2</sub>、10 mMのHepes、5 mMのNaHCO<sub>3</sub>(pH 7.4)、0.5 mMのIBMXおよび0.1%BSA、最終的なDMSO濃度は1%である) を使用して希釈する。室温 (約20 °C) で4

5分間インキュベートした後、AlphaScreen cAMPアッセイキット(PerkinElmer製のCat. No. #6760625R)を使用してcAMP濃度を決定する。ビオチン-cAMP(溶解緩衝液(5mMのHepes(pH7.4)、0.1%BSA、0.5%Tween)中、最終濃度1U/ウェル)10μlおよびBead溶液(溶解緩衝液中、最終濃度1U/ウェル)10μLを添加する。プレートを、室温でさらに2時間インキュベートする。cAMP標準曲線を使用して、cAMP濃度をAlphaScreen計数から算出する。データ分析は、適切なソフトウェア(Graphpad Prism)を使用して、EC<sub>50</sub>値および陽性対照に基づく最大値を算出することによって実施する。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルを、3~5の範囲で増大する。

10

#### 【0088】

本発明の化合物は、一般に、約1nM~約10μM、好ましくは1nM~1μMの範囲、好ましくは1μM未満、特に好ましくは500nM未満、特に最も好ましくは100nM未満のEC<sub>50</sub>値を有する。

#### 【0089】

本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値(cAMPアッセイ)を、以下の表に示す。化合物番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【表2】

例番号	EC <sub>50</sub> [nM]						
1	157	2	15	3	124	4	816
5	884	6	32	7	78	8	169
9	650	10	75	11	516	12	240
13	423	14	1081	15	4463	16	76
17	2222	18	1002	19	1768	20	52
21	74	22	137	23	236	24	81
25	238	26	224	27	469	28	8
29	27	30	171	31	49	32	19
33	9	34	21	35	45	36	219
37	57	38	174	39	634	40	2
41	30	42	152	43	149	44	298
45	15	46	7	47	855	52	832
53	33	54	84	55	927	56	104
57	99	58	214	59	332	60	347
61	513	62	650	63	127	64	278
65	659	66	875	67	316	68	192
69	158	70	41	71	637	72	1172
73	500	74	886	75	651	76	233
77	394	78	75	79	1014	80	345
81	148	82	402	83	291	84	96
85	139	86	401	87	256	88	203
89	24	90	228	91	86	92	79
93	177	94	317	95	85	96	131
97	161	98	68	99	55	100	34
101	127	102	39	103	51	104	333
105	115	106	78	107	66	108	461
109	316	110	44	111	111	112	1742
113	48	114	229	115	1088	116	1571
117	222	118	62	119	89	120	71
121	45	122	59	123	80	124	88
125	45	126	128	127	102	128	34
129	113	130	10				

## 【0090】

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

ヒトGPR119受容体を発現する細胞からのcAMPの蓄積の定量的検出は、PerkinElmer製LANCE cAMP-384キット(Cat # ADO264)を製造業者のプロトコルに従って使用して達成した。簡潔には、アッセイツールとしてヒトGPR119受容体の突然変異型(メチオニン1がアミノ酸配列MKTIIALSYIFCLVFAODYKDDDDAで置き換えられ、T327およびS329がアラニンに変化している;配列番号1)を安定に発現するHEK293細胞を、細胞培地(DMEM、10%熱失活ウシ胎児血清、50IU/mLのペニシリン、50μg/mLのストレプトマイシン、10mMのHEPES、20μg/mLのG418硫酸塩)において、50~70%の集密度まで増殖させる。アッセイ当日、GPR119安定HEK293細胞を、

10

20

30

40

50

組織培養プレートから取り除き、1ウェル当たり細胞1000個を、様々な濃度の試験化合物と共に37℃で20分間インキュベートする。次に、cAMP特異的抗体を含有する検出用緩衝液(50mMのHEPES、10mMの塩化カルシウム、0.35%トリトンX-100、1mg/mLのBSA)を、すべてのウェルに添加し、暗室中、室温で10分間静置して、平衡化する。平衡化の後、ユーロピウム標識cAMPトレーサー複合体を含有する検出用緩衝液を、すべてのウェルに添加し、室温で1時間かけて反応させる。1時間後、結合したユーロピウム標識cAMPトレーサーを、Perkin Elmer Envisionプレートリーダーを使用して測定する。各ウェルで生じたcAMPの量を、標準曲線から導出する。ある範囲の作動薬濃度にわたり(30μM~100pMの範囲にわたる12点)、cAMP値の非線形回帰分析を使用して、EC<sub>50</sub>を決定する。

10

#### 【0091】

本発明の化合物のEC<sub>50</sub>値(直前に述べた通り決定した)を、以下の表に示す。化合物番号は、実験部分の例の番号に相当する。

【表3】

例番号	EC <sub>50</sub> [nM]						
48	42	49	338	50	1023	51	1580

#### 【0092】

20

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

したがって、本発明は、医薬品としての一般式Iの化合物に関する。

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

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

30

#### 【0093】

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

一態様によれば、本発明の化合物および医薬組成物は、特に糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症または神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍または大血管障害など)、代謝性アシドーシスまたはケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリック症候群、異なる起源の脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、肥満、高血圧、慢性心不全、浮腫および高尿酸血症を治療するのに適している。

40

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

#### 【0094】

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

50

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

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

- 例えれば1型糖尿病、2型糖尿病、不十分な耐糖能、インスリン抵抗性、高血糖症、高脂血症、高コレステロール血症、脂質異常症、シンドロームX、メタボリック症候群、肥満、高血圧、慢性全身炎症、網膜症、神経障害、腎症、アテローム性動脈硬化症、内皮機能障害または骨関連疾患（骨粗鬆症、関節リウマチまたは変形性関節症など）などの代謝性疾患の進行を予防、遅延、緩徐し、またはそれらの疾患を治療する方法。 10

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

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

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

- 体重を低減し、または体重増加を予防し、または体重減少を援助する方法、

- 脾ベータ細胞の分解を予防もしくは治療し、かつ／または脾ベータ細胞の機能性を改善かつ／もしくは修復し、かつ／または脾インスリン分泌の機能性を修復する方法、 20

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

#### 【0095】

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

本発明の化合物は、特に、2型糖尿病を治療するのに最も適している。

1日に適用できる一般式Iの化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001～10mg、例えれば0.01～8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1～1000mg、例えれば0.5～500mgを含有することができる。 30

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

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

#### 【0096】

##### 医薬組成物

式Iの化合物を、任意選択により1種または複数のさらなる治療剤と組み合わせて投与するのに適した調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えれば錠剤、丸剤、カプセル、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、サシェ、注射可能な剤形、吸入剤および散剤等が含まれる。経口製剤、特に、例えれば錠剤またはカプセルなどの固体形態が好ましい。薬学的に活性な化合物（複数可）の含量は、有利には、組成物全体の0.1～90重量%、例えれば1～70重量%の範囲である。 40

適切な錠剤は、例えれば、式Iの1種または複数の化合物を、公知の賦形剤、例えは不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、補助剤、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層からなることもできる。所望の調製物に適した特定の賦形剤、担体および／または希釈剤は、当業者にはその専門知識に基づいてよく知られているであろう。好ましいのは、所望の特定の製剤および投与方法に 50

適したものである。本発明の調製物または製剤は、当業者によく知られているそれ自体公知の方法を使用して、例えば、本発明の式Iの少なくとも1種の化合物、またはかかる化合物の薬学的に許容される塩、ならびに1種または複数の賦形剤、担体および／または希釈剤を混合し、または組み合わせることなどによって、調製することができる。

#### 【0097】

##### 併用療法

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

10

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

#### 【0098】

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

20

#### 【0099】

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

30

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

40

#### 【0100】

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

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

50

せて投与される。

したがって、別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって影響を受け得る、または媒介される疾患または状態、特に本明細書で先および以下に記載される疾患または状態を治療するために、本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらに別の態様では、本発明は、Gタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって媒介される疾患または状態の治療を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物を、本明細書で先および以下に記載の治療有効量の1種または複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、該患者のGタンパク質共役受容体G P R 1 1 9の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法に関する。 10

#### 【0101】

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

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

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

本発明の他の特徴および利点は、例えば本発明の原則を例示する、以下のより詳細な例から明らかとなろう。 20

#### 【実施例】

#### 【0102】

前置き：

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

生成物の特徴を決定するために用いた分析的なHPLCのパラメーター（TFAはトリフルオロ酢酸を意味する）： 30

#### 【0103】

#### 【表4】

方法:	1			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters ZQ2000			
カラム:	X-terra MS C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN, 0.1% HCO OH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.0	95	5	1.5	r.t.
2.00	0	100	1.5	r.t.
2.50	0	100	1.5	r.t.
2.60	95	5	1.5	r.t.

40

方法:	2			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters ZQ2000			
カラム:	X-terra MS C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 µm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN, 0.1% HCO OH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.0	95	5	1.5	r.t.
2.00	0	100	1.5	r.t.
2.50	0	100	1.5	r.t.
2.60	95	5	1.5	r.t.

10

方法:	3			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters 1525			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 µm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.05	95	5	3.0	60
2.05	0	100	3.0	60
2.10	0	100	4.0	60
2.35	0	100	4.0	60

20

方法:	4			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.00	95	5	2.2	60.0
0.05	95	5	2.2	60.0
1.40	0	100	2.2	60.0
1.80	0	100	2.9	60.0

30

40

方法:	5			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters Alliance			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.20	95	5	4.0	60
1.50	0	100	4.0	60
1.90	0	100	4.0	60
2.00	95	5	4.0	60

10

方法:	6			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	Sunfire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.00	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.8	0	100	2.2	60

20

方法:	7			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1100			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.00	95	5	4.0	60
0.15	95	5	4.0	60
1.70	0	100	4.0	60
2.25	0	100	4.0	60

30

方法:	8			
カラム:	MAX-RP, 2 x 50 mm			
カラム製造元:	Phenomenex Synergi			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.025% TFA]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN, 0.025% TFA]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	1.0	30
2.50	10	90	1.0	30
3.50	10	90	1.0	30

40

50

方法:	9			
装置:	Berger/Thar/Waters Multi-gram II分取SFCシステム、UV検出付			
カラム:	Chiralcel AD-H, 21 x 250 mm, 5 µm			
カラム製造元:	Chiral Technologies			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [CO <sub>2</sub> ]	% 溶媒 [EtOH + 0.5% N,N-ジメチルエチルアミン]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	90	10	65	30
15	90	10	65	30

10

方法:	10			
カラム:	NX C18, 3 x 100 mm, 5 µm			
カラム製造元:	Phenomenex Gemini			
勾配/溶媒 時間[分]	% 溶媒 [H <sub>2</sub> O, 0.04% NH <sub>4</sub> OH]	% 溶媒 [CH <sub>3</sub> CN, 0.04% NH <sub>4</sub> OH]	流速 [ml/分]	温度 [° C]
0.00	95	5	2.0	30
5.20	5	95	2.0	30

20

方法:	11			
装置:	Waters ZQ2000 MS、Agilent HP100、バイナリーポンプDAD 210~500nm、Gilson 215 AS			
カラム:	Sunfire C18_4.6x50mm, 3.5µm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	95	5	1.5	40
1.3	0	100	1.5	40
2.5	0	100	1.5	40
2.6	95	5	1.5	40

30

方法:	12			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1100			
カラム:	Sunfire C18_4.6x50mm, 3.5µm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	80	20	2.0	60
1.7	0	100	2.0	60
2.5	0	100	2.0	60
2.6	80	20	2.0	60

40

50

方法:	13			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1100			
カラム:	Sunfire C18_4.6x50mm, 3.5μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [CH <sub>3</sub> CN, 0.08% TFA]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	95	5	1.5	60
2.0	0	100	1.5	60
2.5	0	100	1.5	60
2.6	95	5	1.5	60

10

方法:	14			
装置:	Waters ZQ2000 MS, Alliance 2695 PDA2996 210~500nm, 2700 AS			
カラム:	Sunfire C18_4.6x50mm, 3.5μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	80	20	2.0	60
1.7	0	100	2.0	60
2.5	0	100	2.0	60
2.6	80	2	2.0	60

20

方法:	15			
装置:	Waters ZQ2000 MS、Agilent HP100、バイナリーポンプDAD 210~500nm、Gilson 215 AS			
カラム:	XBridge C18_4.6x50mm, 3.5μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O 0.1% NH <sub>4</sub> OH]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	80	20	2.0	60
1.7	0	100	2.0	60
2.5	0	100	2.0	60
2.6	80	20	2.0	60

30

40

方法:	16			
装置:	DAおよびMS検出器付Waters 1525			
カラム:	Sunfire C18_4.6 x 30 mm, 2.5 $\mu$ m			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [MeOH, 0.1% TFA]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	95	5	4.0	60
0.05	95	5	3.0	60
2.05	0	100	3.0	60
2.1	0	100	4.0	60

10

方法:	17			
装置:	DAおよびWaters MS検出器付Agilent 1100			
カラム:	Sunfire C18_4.6x50mm, 3.5 $\mu$ m			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [CH <sub>3</sub> CN 0.08% TFA]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	95	5	1.5	40
2.0	0	100	1.5	40
2.5	0	100	1.5	40
2.6	95	5	1.5	40

20

方法:	18			
装置:	Waters ZQ2000 MS、Agilent HP100、バイナリーポンプDAD 210~500nm、Waters 2700 AS			
カラム:	XBridge C18_4.6x50mm, 3.5 $\mu$ m			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.032% NH <sub>4</sub> O H <sub>3</sub> ]	% Sol [MeOH]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	95	5	1.5	40
2.0	0	100	1.5	40

30

方法:	19			
装置:	DAおよびMS検出器付Agilent 1200			
カラム:	Sunfire C18_3.0x30mm, 2.5μm			
カラム製造元:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	% Sol [H <sub>2</sub> O, 0.1% TFA]	% Sol [CH <sub>3</sub> CN]	流速 [ml/分]	Temp [° C]
0.0	97	3	2.2	60
0.2	97	3	2.2	60
1.2	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.4	0	100	3.0	60

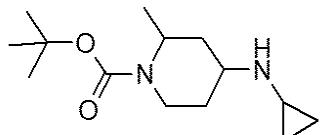
10

## 【0104】

中間体1

4 - シクロプロピルアミノ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化28】



20

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.15 g)を、ジクロロメタン(20 mL)中、2 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル(750 mg)、シクロプロピルアミン(0.27 mL)、および酢酸(0.21 mL)の氷冷混合物に添加する。反応混合物を3時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈する。有機相をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物は、次のステップでさらなる精製なしで使用する。LC(方法1): t<sub>R</sub> = 1.35分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 255 [M + H]<sup>+</sup>。

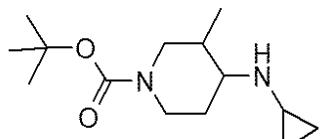
30

## 【0105】

中間体2

4 - シクロプロピルアミノ - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化29】



40

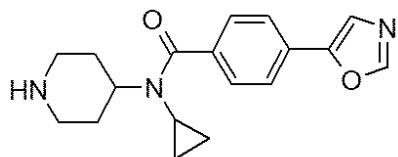
表題化合物を、中間体1に対して記載した手順に類似の手順に従って、3 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC(方法2): t<sub>R</sub> = 1.00分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 255 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0106】

中間体3

N - シクロプロピル - 4 - オキサゾール - 5 - イル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド

## 【化30】



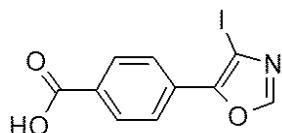
2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( 6 . 1 0 g ) を、 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸 ( 3 . 0 0 g ) および N , N - ジイソプロピル - エチル - アミン ( 5 . 5 6 m L ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) 溶液に室温で添加する。この溶液を 1 0 分間攪拌 10 後、 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 4 . 5 7 g ) を添加する。得られた混合物を室温で終夜保持する。混合物を活性炭で処理し、塩基性酸化アルミニウムのパッドを通して濾過する。パッドを N , N - ジメチル - ホルムアミド / メタノール ( 9 : 1 ) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮する。残留物を 1 , 4 - ジオキサン ( 3 5 m L ) に溶解し、塩化水素の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 4 M 溶液を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物を水中に取り上げる。得られた混合物をジクロロメタンで洗浄し、 N a O H 溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた抽出物を N a 2 S O 4 で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を、ジエチルエーテルと共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させて表題化合物を得る。 L C ( 方法 1 ) : t R = 0 . 9 9 分 ; 質量スペクトル ( E S I + ) : m / z = 3 1 2 [ M + H ] + 。 20

## 【0107】

中間体 4

4 - ( 4 - ヨード - オキサゾール - 5 - イル ) - 安息香酸

## 【化31】



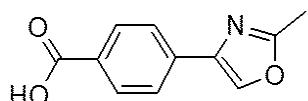
リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド ( テトラヒドロフラン中 1 M ; 3 . 4 4 m L ) を、テトラヒドロフラン ( 4 . 2 0 m L ) 中、 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸 ( 2 9 6 m g ) および 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 ( 1 H ) - ピリミジノン ( 4 . 2 0 m L ) の混合物に - 7 8 度滴加する。得られた混合物を 1 5 分間攪拌し、次いで 0 度まで温めておく。さらに 3 0 分間攪拌後、この混合物を - 7 8 度に再度冷却し、ヨウ素 ( 4 5 7 m g ) のテトラヒドロフラン ( 4 m L ) 溶液を滴加する。混合物を 2 . 5 時間攪拌し、さらなるテトラヒドロフラン中ヨウ素 ( 1 4 0 m g ) を添加する。1 時間後、反応混合物を水 ( 1 0 m L ) でクエンチし、室温まで温める。溶媒を減圧下で蒸発させ、1 M 塩酸 ( 4 m L ) を添加し、続いて水 ( 3 0 m L ) およびメタノール ( 1 0 0 m L ) を添加する。混合物を木炭で処理し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を分取 H P L C で精製して、表題化合物を得る。 L C ( 方法 2 ) : t R = 1 . 6 6 分 ; 質量スペクトル ( E S I - ) : m / z = 3 1 4 [ M - H ] - 。 30 40

## 【0108】

中間体 5

4 - ( 2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル ) - 安息香酸

## 【化32】



4 - ( 2 - プロモ - アセチル ) - 安息香酸 ( 2 0 0 m g ) およびアセトアミド ( 1 4 6 50 m g ) を、 4 - フラニル - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオール ( 1 0 0 m g ) と、 2 - ( 4 - フラニル - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオール ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルuronium iodide ( 1 0 0 m g ) を用いて、 1 , 4 - デオキサン ( 1 0 0 m L ) 中、室温で 1 2 小時反応させる。

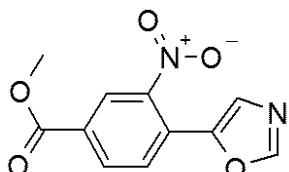
$m\text{ g}$  ) の混合物を、マイクロ波オーブン内で 140<sup>○</sup> に 40 分間加熱する。室温まで冷却後、水を添加し、沈殿物を濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。L C (方法 3) :  $t_R = 1.55$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 202 [M - H]^+$ 。

## 【0109】

中間体 6

3 - ニトロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸メチルエステル

## 【化 3 3】



10

メタノール (20 mL) 中、4 - ホルミル - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル (1.05 g)、p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.98 g)、および炭酸カリウム (0.90 g) の混合物を、2 時間加熱還流させる。この混合物を水に注ぎかけ、ジクロロメタンで抽出する。合わせた抽出物を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて (ジクロロメタン / メタノール 50 : 1)、表題化合物を得る。L C (方法 1) :  $t_R = 1.72$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 249 [M + H]^+$ 。

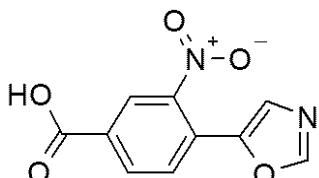
## 【0110】

20

中間体 7

3 - ニトロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸

## 【化 3 4】



3 - ニトロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸メチルエステルを、メタノール中、1 M の  $\text{NaOH}$  水溶液で、室温で処理することによって、表題化合物を調製する。質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 233 [M - H]^+$ 。

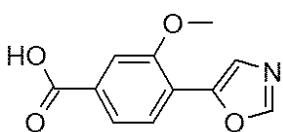
30

## 【0111】

中間体 8

3 - メトキシ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸

## 【化 3 5】



40

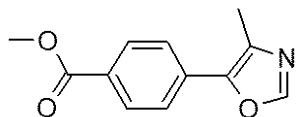
表題化合物を、中間体 6 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - ホルミル - 3 - メトキシ - 安息香酸および p - トルエン - スルホニルメチルイソシアニドから調製する。L C (方法 1) :  $t_R = 1.42$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 220 [M + H]^+$ 。

## 【0112】

中間体 9

4 - (4 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - 安息香酸メチルエステル

## 【化36】



メタノール(50mL)中、4-ホルミル-安息香酸メチルエステル(2.50g)、1-(1-イソシアノ-エタン-スルホニル)-4-メチル-ベンゼン(3.19g)、および炭酸カリウム(2.76g)の混合物を、2時間加熱還流する。室温まで冷却後、この混合物を水に注ぎかけ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて(ジクロロメタン/メタノール40:1)、表題化合物を得る。LC(方法1):  $t_R = 2.68$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 218$  [M+H]<sup>+</sup>。

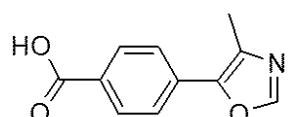
10

## 【0113】

中間体10

4-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-安息香酸

## 【化37】



20

4-(4-メチル-オキサゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステル(1.50g)、1MのNaOH水溶液(7.00mL)、およびメタノール(20mL)の混合物を、終夜室温で保持する。沈殿物を濾別し、水に溶解し、4M塩酸で中和する。沈殿物を濾別し、ジクロロメタンおよび少量のメタノールに溶解する。この溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を、ジエチルエーテルと共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 204$  [M+H]<sup>+</sup>。

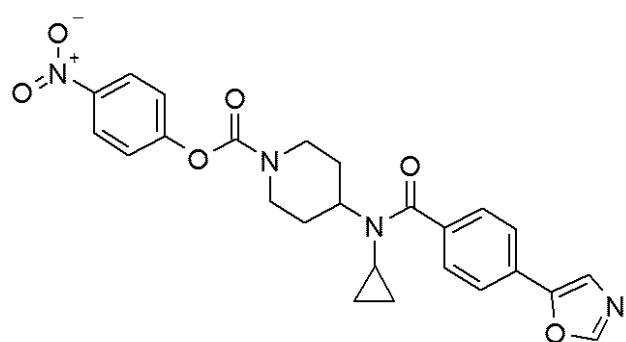
## 【0114】

中間体11

4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸4-ニトロ-フェニルエステル

30

## 【化38】



40

4-ニトロフェニルクロロホルメート(640mg)のジクロロメタン(5mL)溶液を、ジクロロメタン(7mL)およびテトラヒドロフラン(7mL)中、N-シクロプロピル-4-オキサゾール-5-イル-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド(1.00g)およびトリエチルアミン(450μL)の混合物に0で滴加する。反応混合物を終夜室温まで温めておき、減圧下で濃縮する。酢酸エチルおよび水を添加し、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、沈殿物を濾別して、乾燥させて、表題化合物を得る。LC(方法4):  $t_R = 1.19$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 50$

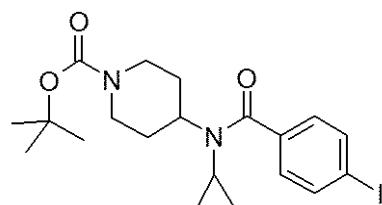
= 477 [M + H]<sup>+</sup>。

【0115】

中間体12

4-[シクロプロピル-(4-ヨード-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化39】



10

【0116】

2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(3.10g)を、4-ヨード-安息香酸(2.00g)およびN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン(2.80mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に室温で添加する。この溶液を10分間攪拌後、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.30g)を添加する。得られた混合物を終夜室温で保持する。混合物を木炭で処理し、塩基性の酸化アルミニウムのパッドを通して濾過する。パッドを、N,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(9:1)で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮する。酢酸エチルおよび1MのNaOH水溶液を添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.34分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 471 [M + H]<sup>+</sup>。

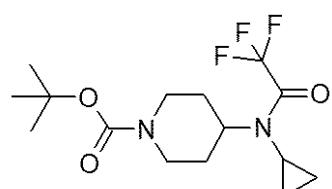
20

【0117】

中間体13

4-[シクロプロピル-(2,2,2-トリフルオロオロ-アセチル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化40】



30

トリフルオロ酢酸無水物(5.78mL)を、ジクロロメタン(200mL)中、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(10.00g)およびN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン(21.50mL)の氷冷混合物に滴加する。反応混合物を終夜室温まで温めておく。水を添加し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をさらなる精製なしで使用する。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.24分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 337 [M + H]<sup>+</sup>。

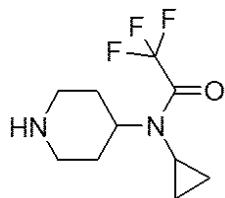
40

【0118】

中間体14

N-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド

## 【化41】



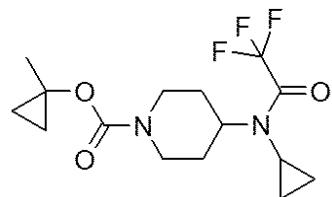
4 - [シクロプロピル - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>er</sub> <sub>t</sub> - プチルエステル (13.10 g) を、室温で、1, 4 - ジオキサン (70 mL) 中塩酸 (1, 4 - ジオキサン中 4 M、50 mL) で処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法4) : *t*<sub>R</sub> = 0.62 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 237 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0119】

中間体15

4 - [シクロプロピル - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル

## 【化42】



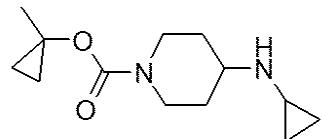
ジクロロメタン (10 mL) 中、N - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - ピペリジン - 4 - イル - アセトアミド (1.00 g) 、炭酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル 4 - ニトロ - フェニルエステル (1.00 g) 、および N, N - ジイソプロピル - エチル - アミン (0.68 mL) の混合物を室温で終夜攪拌する。水を添加し、有機相を分離し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (10%) およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて (シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1) 、表題化合物を得る。LC (方法4) : *t*<sub>R</sub> = 1.18 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 335 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0120】

中間体16

4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル

## 【化43】



4 - [シクロプロピル - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステルを、室温で、メタノール / 水混合物中炭酸カリウムで処理することによって、表題化合物を調製する。LC (方法4) : *t*<sub>R</sub> = 0.69 分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 239 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0121】

中間体17

4 - [(4 - ブロモ - 3 - メチル - ベンゾイル) - シクロプロピル - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* <sub>er</sub> <sub>t</sub> - プチルエステル

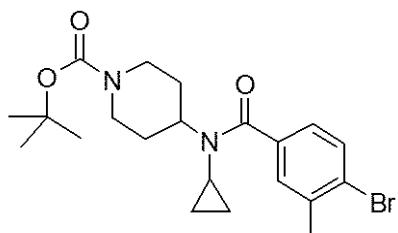
10

20

30

40

## 【化44】



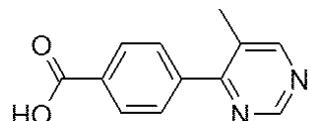
テトラヒドロフラン(5 mL)中、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロスulfato(770 mg)、4-ブロモ-3-メチル-安息香酸(492 mg)、およびN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン(1.19 mL)の混合物を室温で45分間攪拌する。4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(550 mg)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、水および酢酸エチルを添加する。有機相を分離し、乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて(シクロヘキサン/酢酸エチル5:5 2:8)、表題化合物を得る。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 / 439 (Br) [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0122】

中間体18

4-(5-メチル-ピリミジン-4-イル)-安息香酸

## 【化45】



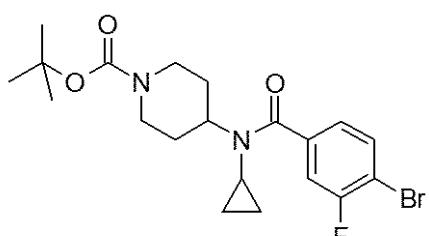
2 MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.51 mL)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中、4-クロロ-5-メチル-ピリミジン(186 mg)および4-ボロノ安息香酸(200 mg)の混合物に添加する。この混合物をアルゴンで3分間スパージし、[1,1',-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン複合体(100 mg)を添加する。得られた混合物を80°Cで終夜攪拌する。室温まで冷却後、水を添加し、混合物を木炭で処理する。固体を濾別し、水ですすぐ。濾液を酢酸エチルで抽出する。水相を4 M塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。合わせた抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させ、表題化合物を得る。LC(方法4) : t<sub>R</sub> = 0.77分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0123】

中間体19

4-[ (4-ブロモ-3-フルオロ-ベンゾイル) - シクロプロピル-アミノ ] - ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化46】



表題化合物を、中間体17に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-ブロモ-3-フルオロ-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法7) : t<sub>R</sub> = 1.76分；質量スペ

10

20

30

40

50

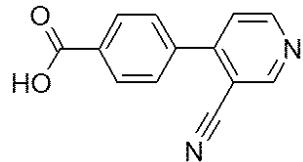
クトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 441 / 443 ( Br ) [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0124 】

中間体 20

4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - 安息香酸

【 化 47 】



10

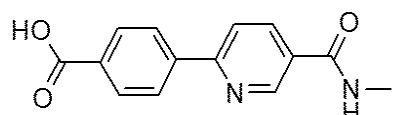
表題化合物を、中間体 18 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - プロモ - ニコチノニトリルおよび4 - ボロノ安息香酸から調製する。L C ( 方法 4 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 76 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 225 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0125 】

中間体 21

4 - ( 5 - メチルカルバモイル - ピリジン - 2 - イル ) - 安息香酸

【 化 48 】



20

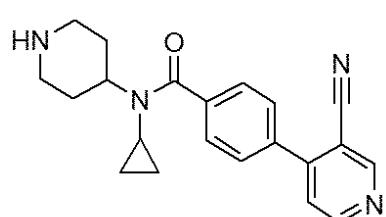
表題化合物を、中間体 18 に対して記載した手順に類似の手順に従って、6 - プロモ - N - メチル - ニコチニアミドおよび4 - ボロノ安息香酸から調製する。L C ( 方法 4 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 73 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 257 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0126 】

中間体 22

4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - N - シクロプロピル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド

【 化 49 】



30

4 - { [ 4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - ベンゾイル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを、40 で、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸で処理することによって、表題化合物を調製する。L C ( 方法 4 ) : t<sub>R</sub> = 0 . 74 分 ; 質量スペクトル ( E S I<sup>+</sup> ) : m / z = 347 [ M + H ]<sup>+</sup>。

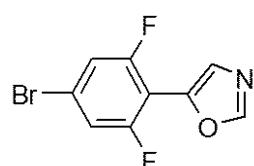
40

【 0127 】

中間体 23

5 - ( 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル ) - オキサゾール

【 化 50 】



2 M の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 . 51 mL ) を、1 , 4 - ジオキサン ( 9 mL ) およびメ

50

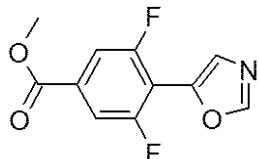
タノール(3 mL)中、5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-ヨード-ベンゼン(1.00 g)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール(1.87 g)の混合物に添加する。この混合物をアルゴンでスパージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロ-パラジウムジクロロメタン複合体(380 mg)を添加する。得られた混合物を80℃で終夜攪拌する。変換が完了していないので、同量の5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール、2 MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、および触媒を添加し、混合物を再度80℃で終夜攪拌する。トリイソプロピルシリル保護基をこれらの条件下で切断する。室温まで冷却後、酢酸エチルおよび水を添加する。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて(シクロヘキサン/酢酸エチル1:0 10 1:1)、表題化合物を得る。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.18分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 260/262(Br) [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0128】

中間体24

3,5-ジフルオロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸メチルエステル

## 【化51】



10

20

メタノール(4 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中、5-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-オキサゾール(280 mg)、トリエチルアミン(225 μL)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(60 mg)の混合物を、アルゴンで5分間スパージし、酢酸パラジウム(II)を添加する。一酸化炭素雰囲気下で、この混合物を70℃で終夜攪拌する。室温まで冷却後、触媒を濾別し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を1 M塩酸、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗生成物をさらなる精製なしで使用する。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 1.07分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 240 [M+H]<sup>+</sup>。

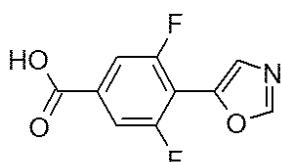
30

## 【0129】

中間体25

3,5-ジフルオロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸

## 【化52】



40

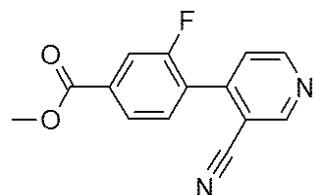
3,5-ジフルオロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸メチルエステルを、室温で、メタノールおよびテトラヒドロフランの1:1-混合物中4 MのNaOH水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。LC(方法4): t<sub>R</sub> = 0.90分; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>): m/z = 224 [M-H]<sup>-</sup>。

## 【0130】

中間体26

4-(3-シアノ-ピリジン-4-イル)-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル

## 【化 5 3】



表題化合物を、中間体 18 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - プロモ - ニコチノニトリルおよび 2 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸から調製する。L C (方法 4) :  $t_R = 0.98$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 257 [M + H]<sup>+</sup>。

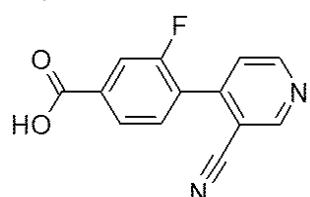
10

## 【0131】

中間体 27

4 - (3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロ - 安息香酸

## 【化 5 4】



20

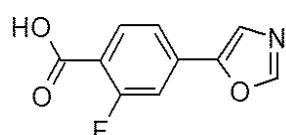
4 - (3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルを、室温で、メタノールおよびテトラヒドロフランの 1 : 1 - 混合物中、4 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。L C (方法 4) :  $t_R = 0.84$  分；質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) : m/z = 241 [M - H]<sup>-</sup>。

## 【0132】

中間体 28

2 - フルオロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸

## 【化 5 5】



30

表題化合物を、中間体 18 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - プロモ - 2 - フルオロ - 安息香酸および 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - トリイソプロピルシリル - オキサゾールから調製する。トリイソプロピルシリル保護基をこれらの条件下で切断する。L C (方法 4) :  $t_R = 0.75$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 208 [M + H]<sup>+</sup>。

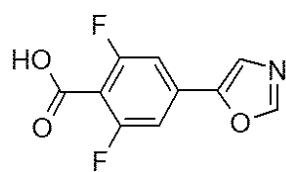
## 【0133】

中間体 29

40

2,6 - ジフルオロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸

## 【化 5 6】



表題化合物を、中間体 18 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - プロモ - 2,6 - ジフルオロ - 安息香酸および 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - トリイソプロピルシリル - オキサゾールから

50

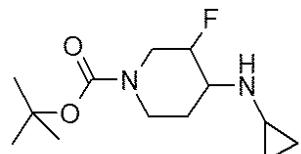
調製する。トリイソプロピルシリル保護基をこれらの条件下で切断する。L C (方法4) :  $t_R = 0.7$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 226 [M + H]^+$ 。

【0134】

中間体30

4 - シクロプロピルアミノ - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化57】



10

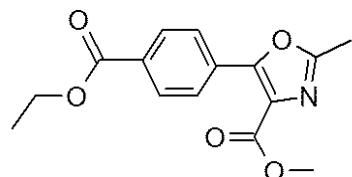
表題化合物を、中間体1に対して記載した手順に類似の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよびシクロプロピルアミンから調製する。粗生成物をさらなる精製なしで使用する。

【0135】

中間体31

5 - (4 - エトキシカルボニル - フェニル) - 2 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

【化58】



20

トルエン (11 mL) 中、2 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (1.95 g)、4 - ヨード - 安息香酸エチルエステル (1.20 mL)、炭酸セシウム (4.60 g)、およびトリ - o - トリル - ホスファン (430 mg) の混合物をアルゴンでスパーージする。酢酸パラジウム (II) (160 mg) を添加し、得られた混合物を110 °C で終夜攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄する。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて (ジクロロメタン / メタノール / NH<sub>4</sub>OH 98 : 2 : 0.1) 表題化合物を得る。L C (方法4) :  $t_R = 1.15$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 290 [M + H]^+$ 。

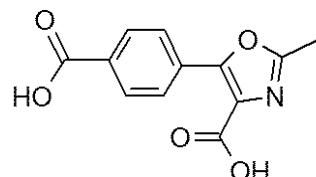
30

【0136】

中間体32

5 - (4 - カルボキシ - フェニル) - 2 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸

【化59】



40

5 - (4 - エトキシカルボニル - フェニル) - 2 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸メチルエ斯特ルを、室温で、メタノールおよびテトラヒドロフランの混合物中、4 M の NaOH 水溶液で処理することによって、表題化合物を調製する。L C (方法4) :  $t_R = 0.80$  分 ; 質量スペクトル (ESI<sup>-</sup>) :  $m/z = 246 [M - H]^-$ 。

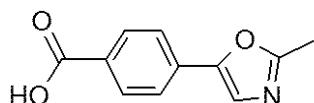
【0137】

中間体33

4 - (2 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - 安息香酸

50

## 【化60】



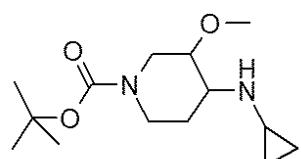
純正の 5 - ( 4 - カルボキシ - フェニル ) - 2 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸を 250 へ 20 時間加熱することによって、表題化合物を調製する。LC ( 方法 4 ) :  $t_R = 0.89$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>-</sup> ) :  $m/z = 202 [M - H]^-$ 。

## 【0138】

中間体 34

4 - シクロプロピルアミノ - 3 - メトキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチルエステル 10

## 【化61】



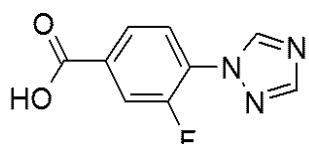
表題化合物を、中間体 1 に対して記載した手順に類似の手順に従って、3 - メトキシ - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチルエステルおよびシクロプロピルアミンから調製する。LC ( 方法 4 ) :  $t_R = 0.79$  分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) :  $m/z = 271 [M + H]^+$ 。 20

## 【0139】

中間体 35

3 - フルオロ - 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 安息香酸

## 【化62】



30

エチル 3 , 4 - ジフルオロベンゾエート ( 1 . 5 g ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) 溶液に、 1 , 2 , 4 - トリアゾール ( 1 . 1 g ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 . 3 g ) を添加し、この混合物をマイクロ波で、 150 で 30 分間加熱する。冷却後、水および酢酸エチルを添加し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮する。0 % ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより残留物を精製する。純粋なエステルをメタノール ( 30 mL ) に溶解し、 4 M の NaOH 水溶液 ( 3 mL ) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。この混合物を 6 M の塩酸で中和し、濃縮し、次いで、 6 M 塩酸で酸性化し、沈殿物を濾別し、少量の水で洗浄し、吸引により乾燥して、白色の固体として酸を得る。

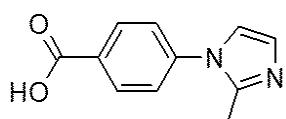
## 【0140】

40

中間体 36

4 - ( 2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル ) - 安息香酸

## 【化63】



エチル 4 - フルオロベンゾエート ( 1 . 68 g ) の N - メチル - ピロリジノン ( 10 mL ) 溶液に、 2 - メチル - イミダゾール ( 2 . 85 g ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 5 g ) を添加し、マイクロ波で、混合物を 190 で 30 分間加熱する。冷却後、水および酢酸エチル 50

ルを添加し、有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮する。メタノール / ジクロロメタン (0 % ~ 10 %) で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーで精製することにより、エステル (1.0 g) を得る。純粋なエステルをメタノール (50 mL) に溶解し、4 M の  $NaOH$  水溶液 (3 mL) を添加する。溶液を室温で 1 時間攪拌する。混合物を、6 M の塩酸で pH 7 に中和し、濃縮し、次いで、6 M の塩酸で pH 2 に酸性化する。沈殿物を濾別し、少量の水で洗浄し、吸引により乾燥することによって、酸を得る。

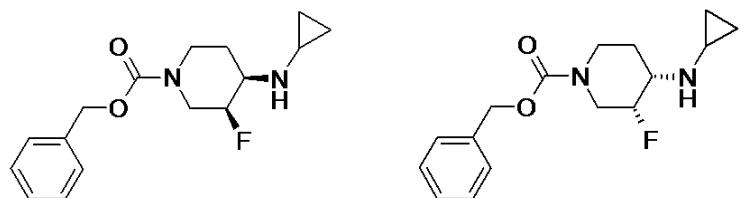
## 【0141】

中間体 37 および 38

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

## 【0142】

## 【化 64】



10

20

## 【0143】

ベンジル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (10.0 g) およびシクロプロピルアミン (2.5 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.1 g) および冰酢酸 (5.0 g) を添加する。反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。次に、pH 10 に達するように 60 mL の 2 N の  $NaOH$  を添加する。混合物をジクロロメタン ( $2 \times 50$  mL) で抽出する。混合有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (ジクロロメタン / メタノール 90 : 10)、主にシス異性体の混合物として所望の生成物を得る [LC (方法 8) :  $t_R = 1.98$  分; 質量スペクトル (APCI) : m/z = 293 [M + H]<sup>+</sup>]。キラル SFC 分離 (キラル SFC 法 9) によって、異性体 1 (第 1 の溶出; 7.25 分) および異性体 2 (第 2 の溶出; 9.41 分) として任意に割り当てられる、分離した標題化合物 (未知の絶対立体配置を有するシス異性体) を得る。

## 【0144】

中間体 39

*t* <sub>er</sub> <sub>t</sub> - ブチル N - シクロプロピル - N - [ (3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル ] カルバメート

## 【化 65】



30

40

ベンジル (3S, 4R) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 93、絶対立体配置は任意に割り当てられる) (3.0 g) を、1 : 1 テトラヒドロフラン / 水 (100 mL) に溶解し、 $NaOH$  (800 mg) を添加し、続いて二炭酸ジ - *t* <sub>er</sub> <sub>t</sub> - ブチル (2.6 g) を添加する。溶液を室温で終夜激しく攪拌する。反応物を加熱還流させ、二炭酸ジ - *t* <sub>er</sub> <sub>t</sub> - ブチルの追加の分量を 2 日間にわたり添加する ( $3 \times 2.6$  g)。反応物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を

50

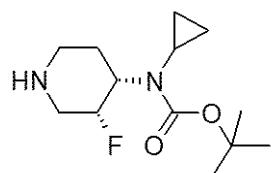
ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮する。酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、*t<sub>ert</sub>-ブトキシカルボニル*で保護された中間体が得られ、メタノール / ジクロロメタンでの溶出によりアミンを回収する。中間体を酢酸エチル (30 mL) に再溶解し、10% Pd / C (200 mg) を添加し、反応混合物を、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌する。セライトを介した濾過および濃縮によって、標題化合物を得る。LC (方法8) :  $t_R = 1.95$  分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 259 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0145】

中間体40

*t<sub>ert</sub>-ブチルN-シクロプロピル-N-[ (3R,4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメート*

## 【化66】



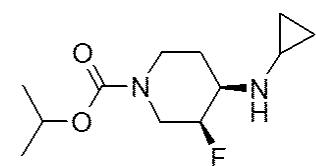
標題化合物を、中間体39について記載した手順に類似の手順に従って、ベンジル (3R,4S)-4-(シクロプロピルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (中間体38、絶対立体配置は任意に割り当てられる) から調製する。LC (方法8) :  $t_R = 2.02$  分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 259 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0146】

中間体41

(3S,4R)-4-シクロプロピルアミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化67】



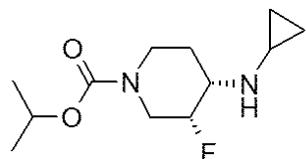
*t<sub>ert</sub>-ブチルN-シクロプロピル-N-[ (3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]カルバメート* (中間体39、絶対立体配置は任意に割り当てられる) (60 mg) およびトリエチルアミン (47 mg) を、ジクロロメタン (2 mL) 中で合わせる。イソプロピルクロロホルムート (0.38 mL、トルエン中1 M) を添加し、この溶液を室温で終夜攪拌する。水を添加し、有機相を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮する。粗材料を20% トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタンに溶解し、この溶液を室温で1時間攪拌する。濃縮後、ジクロロメタン (5 mL) およびNaOH水溶液 (2 M、1 mL) を添加する。有機層を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得る。LC (方法8) :  $t_R = 1.19$  分；質量スペクトル (APCI) : m/z = 245 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0147】

中間体42

(3R,4S)-4-シクロプロピルアミノ-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化68】



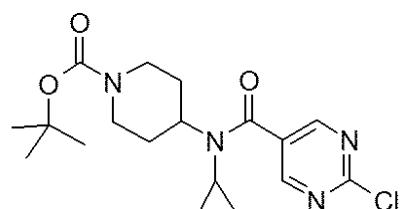
表題化合物を、中間体42に対して記載した手順に類似の手順に従って、tert-ブチルN-シクロプロピル-N-[ (3R,4S)-3-フルオロロピペリジン-4-イル]カルバメート(中間体40、絶対立体配置は任意に割り当てられる)から調製する。LC(方法8):  $t_R = 1.20$ 分; 質量スペクトル(APCI):  $m/z = 245 [M+H]^+$ 。

## 【0148】

## 中間体43

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

## 【化69】



20

## 【0149】

クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロスフェート(4.12g)を、2-クロロピリミジン-5-カルボン酸(2.00g)およびN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン(6.39mL)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に室温で添加する。溶液を45分間攪拌後、4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.94g)を添加する。得られた混合物を室温で2時間攪拌する。この混合物を減圧下で濃縮し、水およびジクロロメタンを添加する。有機相を分離し、減圧下で濃縮する。残留物を分取HPLC(C18 RP Sunfire、MeOH/水(+0.1% TFA))で精製して、表題化合物を得る。LC(方法14):  $t_R = 2.09$ 分; 質量スペクトル(ESI $^+$ ):  $m/z = 381 / 383$  (C1) [ $M+H$ ] $^+$ 。

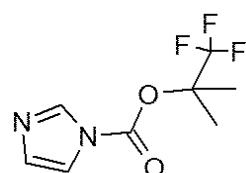
30

## 【0150】

## 中間体44

イミダゾール-1-カルボン酸2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル

## 【化70】



40

ジクロロメタン(20mL)中1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.74g)に、1,1,1-トリフルオロ-2-メチル-プロパン-2-オールを添加し、この混合物を室温で12時間攪拌する。水を添加し、有機相を分離し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得る。LC(方法16):  $t_R = 1.52$ 分。

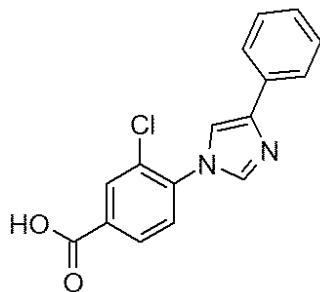
## 【0151】

## 中間体45

3-クロロ-4-(4-フェニル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸

50

## 【化71】



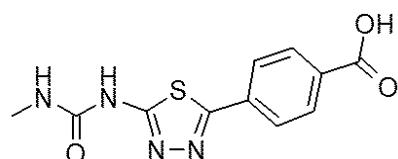
ジメチルスルホキシド（22 mL）中4-フェニルイミダゾール（2.0 g）に、KOH<sup>10</sup><sup>t</sup>Bu（1.56 g）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌する。3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル（2.16 g）を添加し、混合物を70°で12時間攪拌する。水を添加し、沈殿物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、シアノ中間体を得る。この中間体（1.0 g）をその後20%のKOH水溶液（13 mL）に添加し、混合物を120°で12時間攪拌する。水を添加し、酢酸を使用してpH値を5に調整する。沈殿物を収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を得る。質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 299 / 301 (Cl) [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0152】

## 中間体46

4-[5-(3-メチル-ウレイド)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-安息香酸<sup>20</sup>

## 【化72】



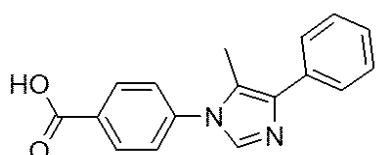
濃縮H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（25 mL）を氷冷エタノール（250 mL）に滴加する。4-(5-アミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-安息香酸（25 g）を添加し、混合物を還流下で12時間攪拌する。室温まで冷却後、沈殿物を収集して、4-(5-アミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-安息香酸エチルエステル（3.7 g）を得て、これをテトラヒドロフラン（200 mL）に溶解する。N,N-ジイソプロピル-エチル-アミン（2.6 mL）を添加し、続いてテトラヒドロフラン（10 mL）中クロロギ酸フェニル（2.6 g）を滴加する。この混合物を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。得られた粗製の4-(5-フェノキシカルボニルアミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-安息香酸エチルエステルをN,N-ジメチルホルムアミド（4.0 mL）に溶解する。メチル-アミン（テトラヒドロフラン中2M、12 mL）を添加し、マイクロ波照射下、混合物を120°で20分間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、0.1NのNaOH水溶液を添加する。沈殿物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を得る。質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）：m/z = 279 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>30</sup><sup>40</sup>

## 【0153】

## 中間体47

4-(5-メチル-4-フェニル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸

## 【化73】



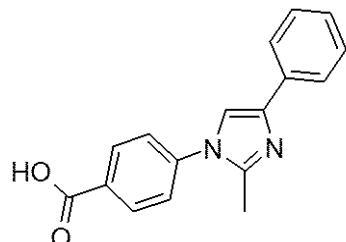
出発物質として5-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾールおよび4-フルオロベ<sup>50</sup>

ンゾニトリルを使用し、けん化のための20%のNaOH水溶液を使用して、表題化合物を中間体45と同じように調製する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 279 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0154】**

中間体48

4-(2-メチル-4-フェニル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸  
【化74】



10

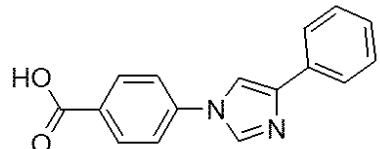
2-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾールおよび4-フルオロベンゾニトリルを出発物質として使用し、けん化のための20%のNaOH水溶液(20%)を使用して、表題化合物を中間体45と同じように調製する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 279 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0155】**

中間体49

20

4-(4-フェニル-イミダゾール-1-イル)-安息香酸  
【化75】



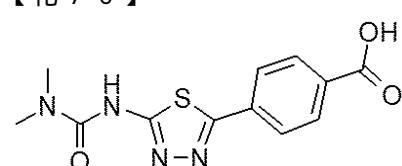
4-フェニル-イミダゾールおよび4-フルオロベンゾニトリルを出発物質として使用し、けん化のための20%のNaOH水溶液を使用して、表題化合物を中間体45と同じように調製する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 265 [M + H]<sup>+</sup>。

30

**【0156】**

中間体50

4-[5-(3,3-ジメチル-ウレイド)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-安息香酸  
【化76】



40

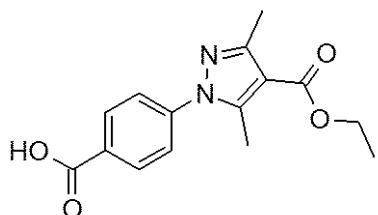
ウレア形成のためにジメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M)を使用して、表題化合物を中間体46と同じように調製する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 293 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0157】**

中間体51

1-(4-カルボキシ-フェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

## 【化77】



2 - アセチル - 3 - オキソ - 酯酸エチルエステル ( 2 . 4 mL ) をエタノール ( 130 mL ) およびトリエチルアミン ( 3 . 4 mL ) 中エチル 4 - ヒドラジノ - ベンゾエート塩酸塩 ( 3 . 4 g ) に添加し、この混合物を 5 . 5 時間還流させる。減圧下での濃縮後、残留物を HPLC で精製して、中間体、1 - ( 4 - エトキシカルボニル - フェニル ) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを得る。中間体 ( 3 . 35 g ) をエタノール ( 250 mL ) 中 1 M の NaOH 水溶液 ( 10 . 6 mL ) に添加し、混合物を室温で 3 日間攪拌する。1 M の水性塩酸 ( 10 . 6 mL ) を添加し、混合物を減圧下で濃縮する。水を添加し、沈殿物を収集し、乾燥させて、表題化合物を得る。質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m / z = 289 [ M + H ]<sup>+</sup>。

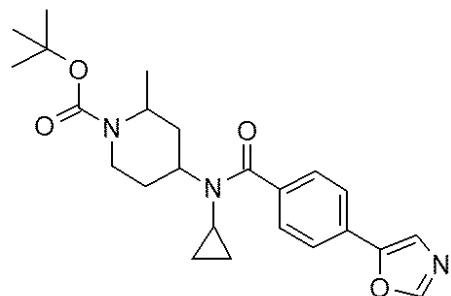
## 【0158】

(例1)

4 - [ シクロプロピル - ( 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

## 【0159】

## 【化78】



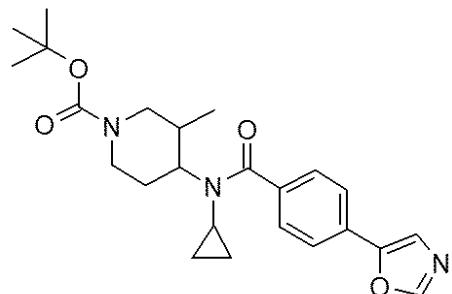
2 - ( 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 450 mg ) を、室温で、4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸 ( 200 mg ) および N , N - ジイソプロピル - エチル - アミン ( 0 . 40 mL ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) 溶液に添加する。この溶液を 15 分間攪拌後、4 - シクロプロピル - アミノ - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 500 mg ) を添加する。得られた混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を 1 M の塩酸および水で洗浄する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて ( ジクロロメタン / メタノール 96 : 4 ) 、表題化合物を得る。 LC ( 方法 2 ) : t<sub>R</sub> = 1 . 83 分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) : m / z = 426 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【0160】

(例2)

4 - [ シクロプロピル - ( 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

## 【化79】



10

テトラヒドロフラン(15 mL)中、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロスulfate(640 mg)、4-オキサゾール-5-イル-安息香酸(370 mg)、およびN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン(0.99 mL)の混合物を室温で45分間攪拌する。4-シクロプロピル-アミノ-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(480 mg)を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて(ジクロロメタン/メタノール94:6)、表題化合物を得る。LC(方法2):  $t_R = 1.83$  分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 426 [M + H]<sup>+</sup>。

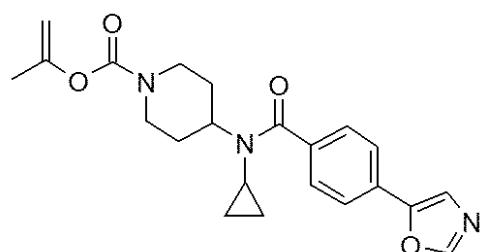
## 【0161】

20

(例3)

4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロペニルエステル

## 【化80】



30

## 【0162】

イソプロペニルクロロホルムート(35 μL)を、ジクロロメタン(5 mL)中、N-シクロプロピル-4-オキサゾール-5-イル-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド(100 mg)およびトリエチルアミン(46 μL)の氷冷混合物に添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、有機相を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて(ジクロロメタン/メタノール93:7)、表題化合物を得る。LC(方法2):  $t_R = 1.61$  分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 413 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

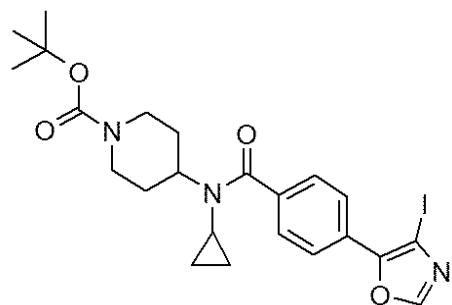
## 【0163】

40

(例4)

4-{シクロプロピル-[4-(4-ヨード-オキサゾール-5-イル)-ベンゾイル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化 8 1】



10

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (47 mg) 、4 - (4 - ヨード - オキサゾール - 5 - イル) - 安息香酸 (42 mg) 、4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル (32 mg) 、および N, N - ジイソプロピル - エチル - アミン (46  $\mu$ L) の混合物を 60 °C で 5 時間攪拌する。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物を HPLC で精製して、表題化合物を得る。LC (方法 3) :  $t_R = 2.02$  分；質量スペクトル (ESI $^+$ ) : m/z = 538 [M + H] $^+$ 。

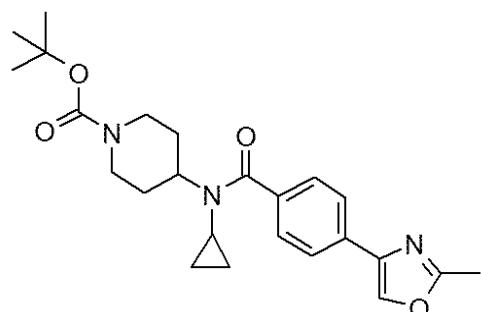
## 【0164】

(例 5)

20

4 - {シクロプロピル - [4 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

## 【化 8 2】



30

表題化合物を、例 4 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - 安息香酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステルから調製する。LC (方法 2) :  $t_R = 1.78$  分；質量スペクトル (ESI $^+$ ) : m/z = 426 [M + H] $^+$ 。

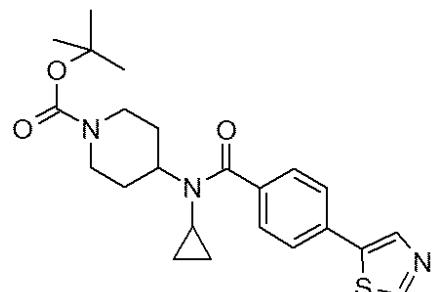
## 【0165】

(例 6)

40

4 - [シクロプロピル - (4 - チアゾール - 5 - イル - ベンゾイル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - プチルエステル

## 【化 8 3】



50

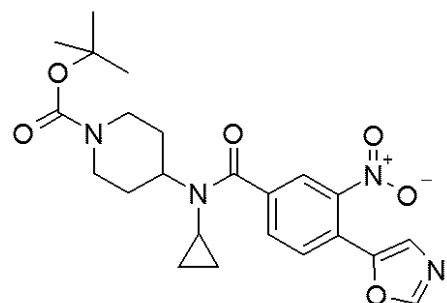
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(5-チアゾリル)-安息香酸および4-シクロプロピル-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法1)： $t_R = 1.80$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 428 [M + H]^+$ 。

## 【0166】

(例7)

4-[シクロプロピル-(3-ニトロ-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化84】



10

クロロギ酸イソブチル(56 μL)を、テトラヒドロフラン(10mL)中、3-ニトロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸(100mg)およびN-メチルモルホリン(47 μL)の混合物に室温で添加し、得られた混合物を1時間攪拌する。4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(103mg)を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタンを添加する。有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をHPLCで精製して、表題化合物を得る。LC(方法1)： $t_R = 1.77$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 457 [M + H]^+$ 。

20

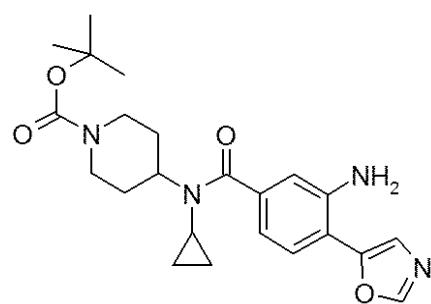
## 【0167】

(例8)

4-[ (3-アミノ-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

## 【化85】



40

表題化合物を、4-[シクロプロピル-(3-ニトロ-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから、メタノール中、ラネーニッケルおよび水素(3バール)での還元により調製する。LC(方法1)： $t_R = 1.51$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 427 [M + H]^+$ 。

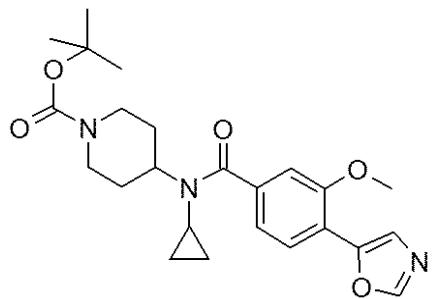
。

## 【0168】

(例9)

4-[シクロプロピル-(3-メトキシ-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化 8 6】



10

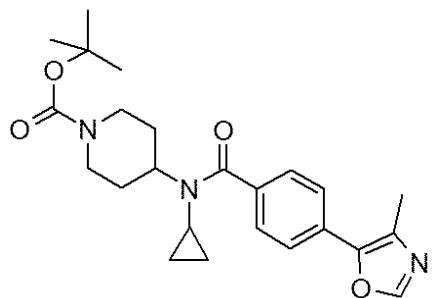
表題化合物を、例 7 に対して記載した手順に類似の手順に従って、3 - メトキシ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 1) :  $t_{\text{R}} = 1.96$  分 ; 質量スペクトル (ESI $^+$ ) :  $m/z = 442$  [M + H] $^+$ 。

## 【0169】

(例 10)

4 - {シクロプロピル - [4 - (4 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化 8 7】



20

表題化合物を、例 7 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - (4 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - 安息香酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 1) :  $t_{\text{R}} = 1.78$  分 ; 質量スペクトル (ESI $^+$ ) :  $m/z = 426$  [M + H] $^+$ 。

30

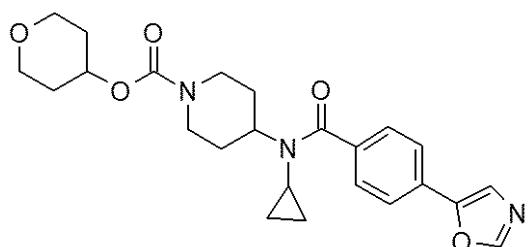
## 【0170】

(例 11)

4 - [シクロプロピル - (4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルエステル

## 【0171】

## 【化 8 8】



40

水素化ナトリウム (鉛油中 5.5% ; 5.2 mg) を、アルゴン雰囲気下で、テトラヒドロ - 4 - ピラノール (16.0 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 氷冷溶液に添加する。この混合物を 10 分間攪拌後、4 - [シクロプロピル - (4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - ニトロ - フェニルエステル (15.0 mg) を添加する。得られた混合物を終夜室温まで温めておく。酢酸エチルおよび

50

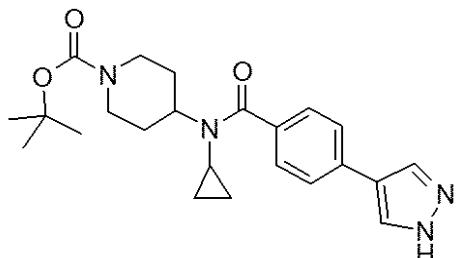
10 % の  $K_2CO_3$  水溶液を添加する。有機相を分離し、10 % の  $K_2CO_3$  水溶液、水およびブライൻで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて（酢酸エチル）、表題化合物を得る。LC（方法4）： $t_R = 1.07$  分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 440$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0172】

(例12)

4-[シクロプロピル-[(4-(1H-ピラゾール-4-イル)-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化89】



10

2 M の  $Na_2CO_3$  水溶液（480  $\mu L$ ）を、N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中、4-[シクロプロピル-（4-ヨード-ベンゾイル）-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（150 mg）および4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（120 mg）の混合物に添加する。この混合物をアルゴンで3分間スパージし、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン複合体（26 mg）を添加する。得られた混合物を90°で3時間攪拌する。さらなる4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（120 mg）および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン複合体（26 mg）を添加し、混合物を90°で終夜攪拌する。室温まで冷却後、メタノールを添加し、混合物を濾過し、HPLC（MeOH/H<sub>2</sub>O + 0.13% NH<sub>4</sub>OH）で精製することによって、表題化合物を得る。LC（方法4）： $t_R = 1.17$  分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 411$  [M+H]<sup>+</sup>。

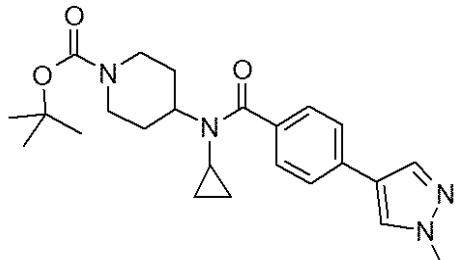
20

## 【0173】

(例13)

4-[シクロプロピル-[(4-(1H-ピラゾール-4-イル)-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化90】



30

表題化合物を、例12に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-[シクロプロピル-（4-ヨード-ベンゾイル）-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから調製する。LC（方法4）： $t_R = 1.21$  分；質量スペクトル（ESI<sup>+</sup>）： $m/z = 425$  [M+H]<sup>+</sup>。

40

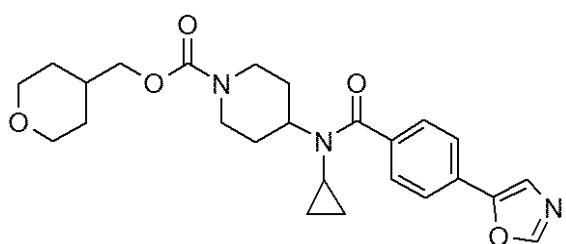
## 【0174】

(例14)

50

4 - [ シクロプロピル - ( 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチルエステル

## 【化91】



10

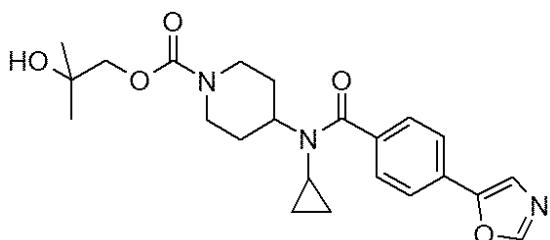
表題化合物を、例11に対して記載した手順に類似の手順に従って、(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メタノールおよび4 - [ シクロプロピル - ( 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸4 - ニトロ - フェニルエステルから調製する。LC (方法4) :  $t_R = 1.12$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 454 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0175】

## (例15)

4 - [ シクロプロピル - ( 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルエステル

## 【化92】



20

表題化合物を、例11に対して記載した手順に類似の手順に従って、2 - メチル - プロパン - 1 , 2 - ジオールおよび4 - [ シクロプロピル - ( 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸4 - ニトロ - フェニルエステルから調製する。LC (方法4) :  $t_R = 1.12$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 428 [M + H]<sup>+</sup>。

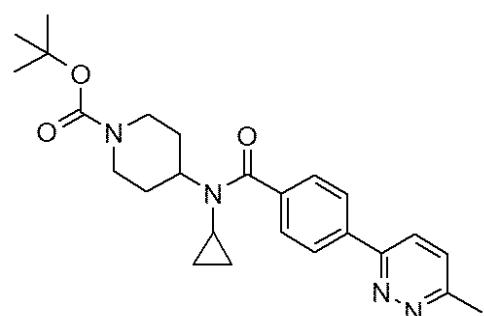
30

## 【0176】

## (例16)

4 - { シクロプロピル - [ 4 - ( 6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾイル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

## 【化93】



40

表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - ( 6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル ) - 安息香酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから調製する。LC (方法5) :  $t_R = 1.15$ 分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 437 [M + H]<sup>+</sup>。

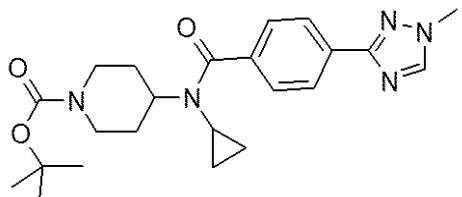
50

## 【0177】

(例17)

4 - {シクロプロピル - [4 - (1 - メチル - 1H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化94】



10

表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - (1 - メチル - 1H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - 安息香酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法6) :  $t_R = 1.36$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 426 [M + H]<sup>+</sup>。

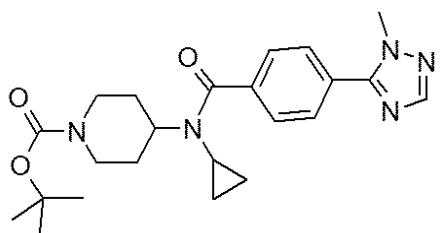
## 【0178】

(例18)

4 - {シクロプロピル - [4 - (2 - メチル - 2H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

20

## 【化95】



30

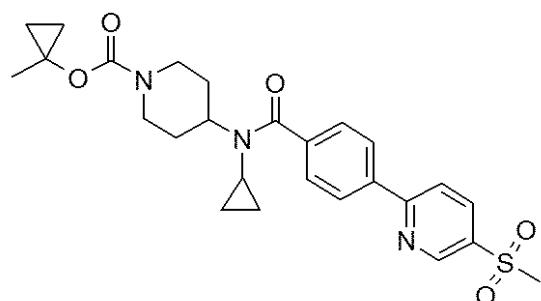
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - (2 - メチル - 2H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - 安息香酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法6) :  $t_R = 1.33$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 426 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0179】

(例19)

4 - {シクロプロピル - [4 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル

## 【化96】



40

表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イル) - 安息香酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステルから調製する。LC (方法4) :  $t_R = 1.14$  分；質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 498 [M + H]<sup>+</sup>。

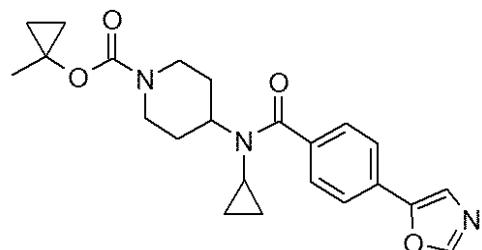
50

## 【0180】

(例20)

4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸1-メチル-シクロプロピルエステル

## 【化97】



10

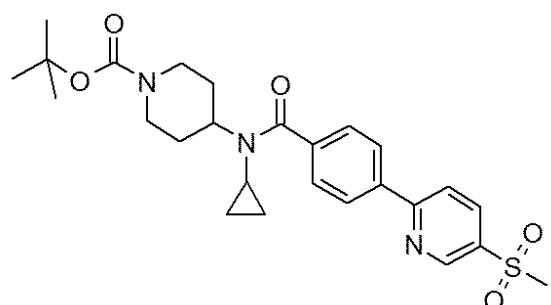
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-オキサゾール-5-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸1-メチル-シクロプロピルエステルから調製する。LC(方法4)： $t_R = 1.17$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 410$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0181】

(例21)

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

## 【化98】



20

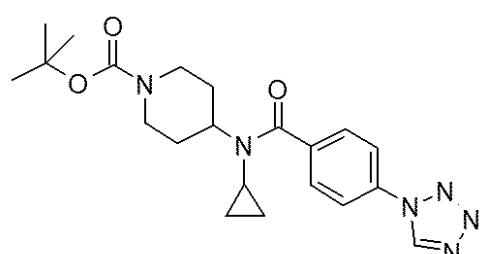
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(5-メタンスルホニル-ピリジン-2-イル)-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4)： $t_R = 1.18$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 500$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0182】

(例22)

4-[シクロプロピル-(4-テトラゾール-1-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化99】



40

表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-テトラゾール-1-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法7)： $t_R = 1.54$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 413$  [M+H]<sup>+</sup>。

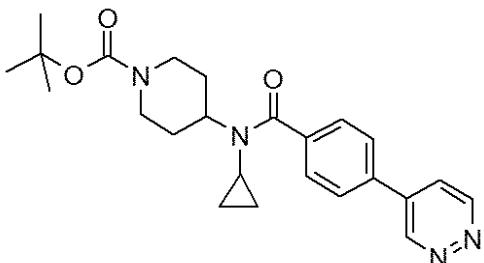
50

## 【0183】

(例23)

4-[シクロプロピル-(4-ピリダジン-4-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化100】



10

表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-ピリダジン-4-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4) :  $t_R = 1.13$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 423 [M + H]<sup>+</sup>。

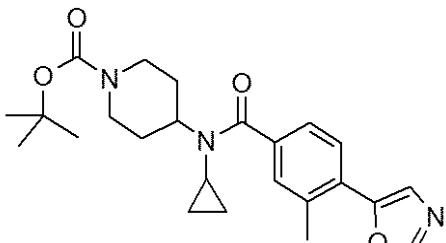
## 【0184】

(例24)

4-[シクロプロピル-(3-メチル-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

## 【化101】



30

表題化合物を、例12に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-[ (4-ブロモ-3-メチル-ベンゾイル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシリル-オキサゾールから調製し、続いてその後、テトラヒドロフラン中フッ化テトラブチルアンモニウムを用いてトリイソプロピルシリル保護基を除去する。LC(方法4) :  $t_R = 1.25$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 426 [M + H]<sup>+</sup>。

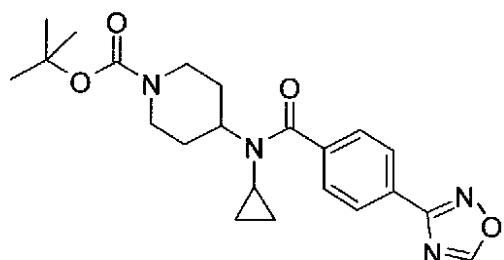
## 【0185】

(例25)

4-[シクロプロピル-(4-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

## 【化102】



50

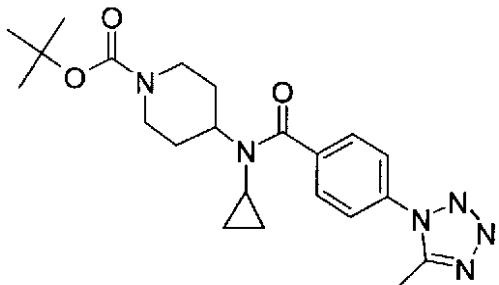
表題化合物を、例 4 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - 安息香酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 4) :  $t_R = 1.2$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 413$  [M + H]<sup>+</sup>。

【0186】

(例 26)

4 - { シクロプロピル - [ 4 - ( 5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル ) - ベンゾイル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化 103】



10

表題化合物を、例 4 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - ( 5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル ) - 安息香酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 4) :  $t_R = 1.12$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 427$  [M + H]<sup>+</sup>。

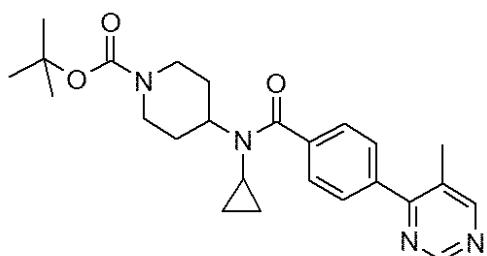
20

【0187】

(例 27)

4 - { シクロプロピル - [ 4 - ( 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) - ベンゾイル ] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【化 104】



30

表題化合物を、例 4 に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - ( 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) - 安息香酸および 4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。LC (方法 4) :  $t_R = 1.21$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 437$  [M + H]<sup>+</sup>。

40

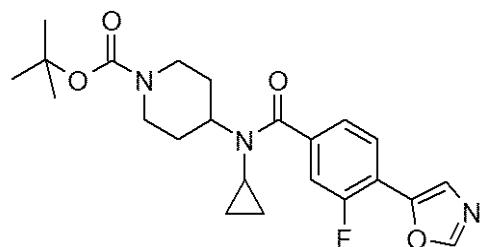
【0188】

(例 28)

4 - [ シクロプロピル - ( 3 - フルオロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

【0189】

## 【化105】



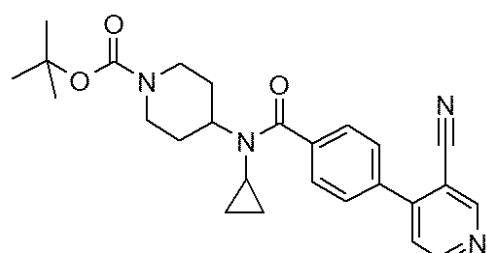
表題化合物を、例12に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-[4-(4-ブロモ-3-フルオロ-ベンゾイル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび5-[4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル]-2-トリイソプロピルシリル(triisopropylsilyl)-オキサゾールから調製し、続いてその後、テトラヒドロフラン中フッ化テトラブチルアンモニウムを用いてトリイソプロピルシリル保護基を除去する。LC(方法4)： $t_R = 1.25$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 430 [M + H]^+$ 。

## 【0190】

(例29)

4-[{[4-(3-シアノ-ピリジン-4-イル)-ベンゾイル]-シクロプロピル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化106】



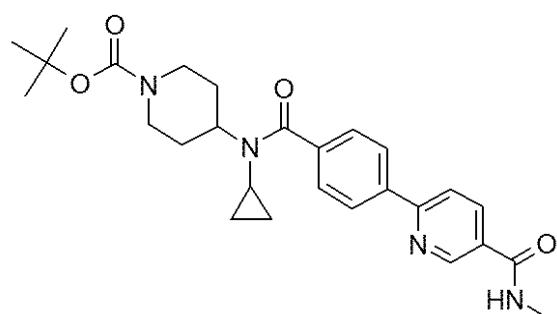
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(3-シアノ-ピリジン-4-イル)-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4)： $t_R = 1.21$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 447 [M + H]^+$ 。

## 【0191】

(例30)

4-{シクロプロピル-[4-(5-メチルカルバモイル-ピリジン-2-イル)-ベンゾイル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化107】



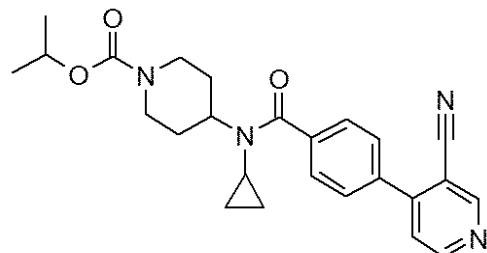
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(5-メチルカルバモイル-ピリジン-2-イル)-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4)： $t_R = 1.18$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)： $m/z = 479 [M + H]^+$ 。

## 【0192】

(例31)

4 - { [ 4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - ベンゾイル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化108】



10

イソプロピルクロロホルメート(トルエン中 1 M ; 127 μL)を、4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - N - シクロプロピル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド ( 40 mg ) およびトリエチルアミン ( 34 μL ) のジクロロメタン ( 2 mL ) 氷冷溶液に添加する。反応混合物を終夜室温で攪拌し、次いで水およびジクロロメタンで希釈する。有機相を分離し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮する。残留物を、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、沈殿物を濾別し、乾燥させて、表題化合物を得る。LC(方法4) : t<sub>R</sub> = 1.16分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 433 [M + H]<sup>+</sup>。

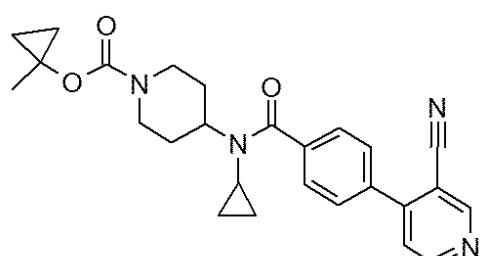
20

## 【0193】

(例32)

4 - { [ 4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - ベンゾイル ] - シクロプロピル - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル

## 【化109】



30

テトラヒドロフラン ( 2 mL ) 中、4 - ( 3 - シアノ - ピリジン - 4 - イル ) - N - シクロプロピル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド ( 40 mg ) 、炭酸 1 - メチル - シクロプロピルエステル 4 - ニトロ - フェニルエステル ( 30 mg ) 、および N , N - ディイソプロピル - エチル - アミン ( 23 μL ) の混合物を室温で終夜攪拌する。酢酸エチルおよび 1 N の NaOH 水溶液を添加する。有機相を分離し、1 N の NaOH 水溶液、水およびブライൻで洗浄し、乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮する。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて ( 酢酸エチル ) 、表題化合物を得る。これを、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、乾燥させる。LC(方法4) : t<sub>R</sub> = 1.17分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>) : m/z = 445 [M + H]<sup>+</sup>。

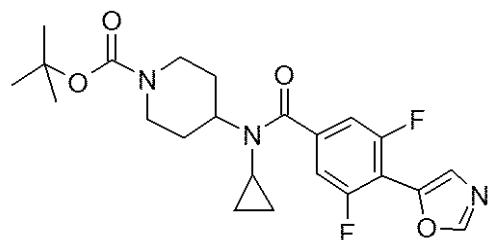
40

## 【0194】

(例33)

4 - [ シクロプロピル - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル

## 【化110】



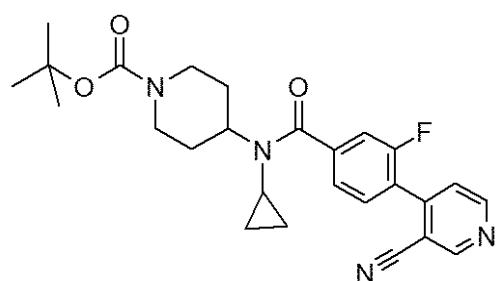
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、3,5-ジフルオロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4):  $t_R = 1.25$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 448 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0195】

(例34)

4-[4-(3-シアノ-ピリジン-4-イル)-3-フルオロ-ベンゾイル]-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化111】



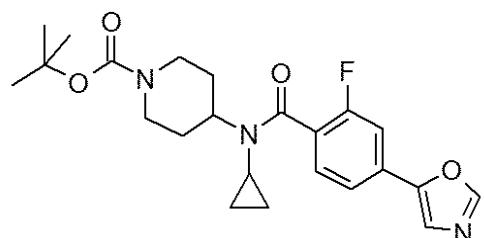
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(3-シアノ-ピリジン-4-イル)-3-フルオロ-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4):  $t_R = 1.23$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 482 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

## 【0196】

(例35)

4-[シクロプロピル-(2-フルオロ-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化112】



表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、2-フルオロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法7):  $t_R = 1.65$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 430 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0197】

(例36)

4-[シクロプロピル-(2,6-ジフルオロ-4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

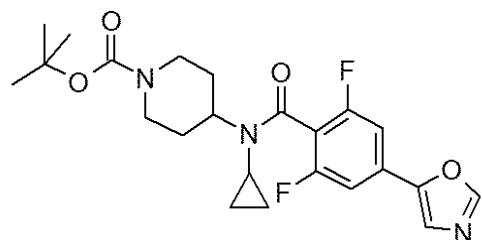
10

20

30

40

## 【化113】



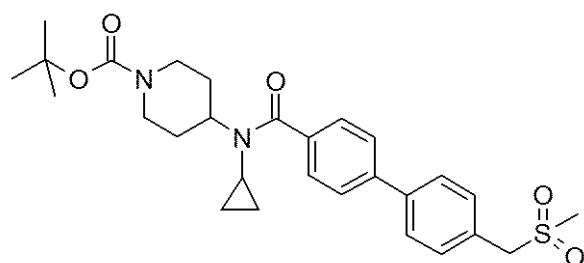
表題化合物を、例2に対して記載した手順に類似の手順に従って、2,6-ジフルオロ-4-オキサゾール-5-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4):  $t_R = 1.24$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 448 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0198】

(例37)

4-[シクロプロピル-(4'-メタンスルホニルメチル)-ビフェニル-4-カルボニル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化114】



2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(440μL)を、1,4-ジオキサン(3mL)中、4-[シクロプロピル-(4-ヨード-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(188mg)および4-(メチルスルホニルメチル)フェニルボロン酸(128mg)の混合物に添加する。この混合物をアルゴンでスパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23mg)を添加する。アルゴン雰囲気下、得られた混合物を80℃で終夜攪拌する。室温まで冷却後、塩基性の酸化アルミニウムのパッドを通して混合物を濾過し、HPLCで精製して、表題化合物を得る。

LC(方法4):  $t_R = 1.21$ 分; 質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>): m/z = 557 [M+HCOO]<sup>-</sup>。

## 【0199】

(例38~41)

(3S,4S)-4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(異性体1として任意に割り当てる)、(3R,4R)-4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(異性体2として任意に割り当てる)、(3R,4S)-4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(異性体3として任意に割り当てる)、および(3S,4R)-4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(異性体4として任意に割り当てる)

## 【0200】

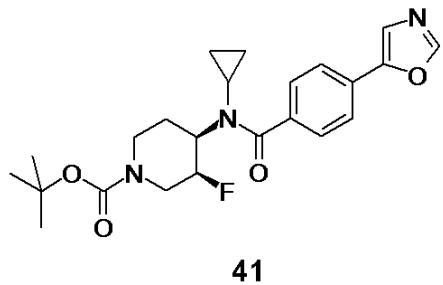
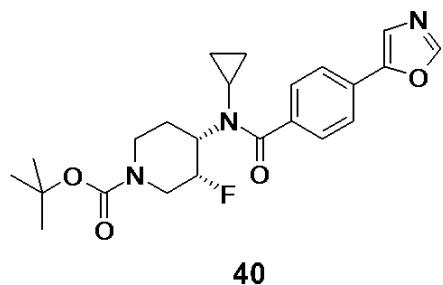
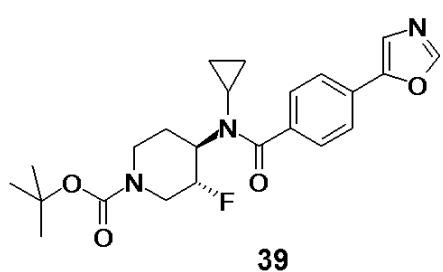
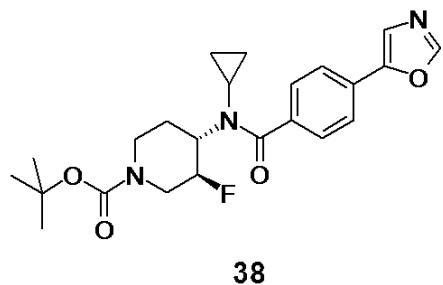
10

20

30

40

## 【化115】



10

表題化合物を、例1に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - シクロプロピルアミノ - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび4 - オキサゾール - 5 - イル - 安息香酸から調製する。L C (方法4) :  $t_R = 1.22$  分 ; 質量スペクトル (E S I<sup>+</sup>) :  $m/z = 430 [M + H]^+$ 。

20

## 【0201】

シス異性体から主になるジアステレオマー生成混合物を、キラル相上のSFCにかけて、別個の画分で4種の表題化合物を得る。立体中心の構成を任意に割り当てる。

## 【0202】

キラル相上のSFC (カラム D a i c e l O J - H、 $250 \times 4.6\text{ mm}$  ; 移動相 : 0.2%ジエチルアミン / sc 二酸化炭素 25 : 75 を含有するメタノール ; 流速 4 ml / 分) 上での保持時間 : 異性体1 :  $t_R = 1.34$  分 ; 異性体2 :  $t_R = 1.51$  分 ; 異性体3 :  $t_R = 1.66$  分 ; 異性体4 :  $t_R = 1.93$  分。

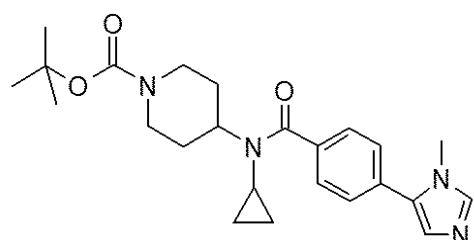
## 【0203】

## (例42)

30

4 - {シクロプロピル - [4 - (3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化116】



40

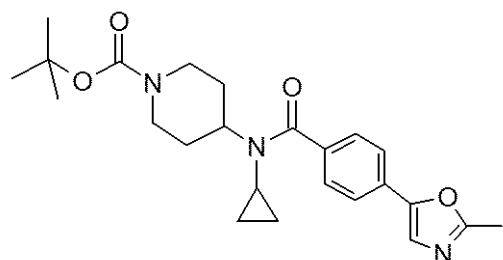
表題化合物を、例1に対して記載した手順に類似の手順に従って、4 - (3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - 安息香酸および4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルから調製する。L C (方法4) :  $t_R = 1.02$  分 ; 質量スペクトル (E S I<sup>+</sup>) :  $m/z = 425 [M + H]^+$ 。

## 【0204】

## (例43)

4 - {シクロプロピル - [4 - (2 - メチル - オキサゾール - 5 - イル) - ベンゾイル] - アミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

## 【化117】



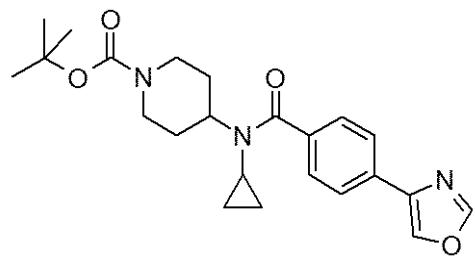
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-(2-メチル-オキサゾール-5-イル)-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4):  $t_R = 1.25$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 426 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0205】

(例44)

4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-4-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化118】



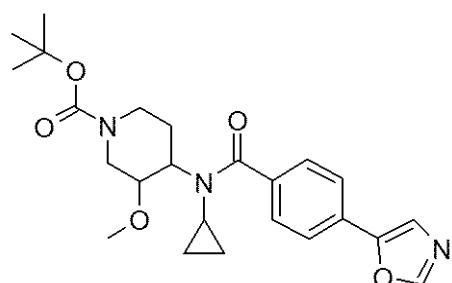
表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-オキサゾール-4-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法4):  $t_R = 1.21$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0206】

(例45)

4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-メトキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化119】



表題化合物を、例4に対して記載した手順に類似の手順に従って、4-オキサゾール-5-イル-安息香酸および4-シクロプロピルアミノ-3-メトキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製する。LC(方法7):  $t_R = 1.65$ 分；質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 442 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0207】

(例46および47)

(3R, 4S)-4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(異性

10

20

30

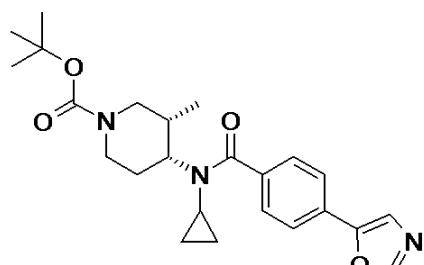
40

50

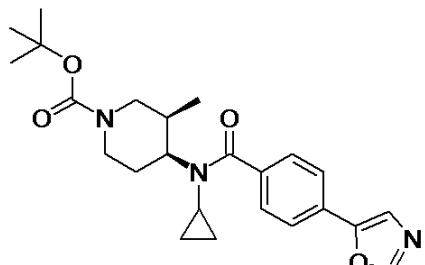
体 1 として任意に割り当てる) および (3S, 4R)-4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(異性体 2 として任意に割り当てる)

【0208】

【化120】



46



47

キラル相上の SFC にかけて、表題化合物を、ジアステレオマーの混合物の別個の画分で得る(例 2、主にシス異性体からなる)。絶対配置を任意に割り当てながら、立体中心の相対配置を 1H NMR 分光法で求めた。キラル相上の SFC (カラム: Daicel OJ-H, 250 × 4.6 mm; 移動相: 0.2% ジエチルアミン / sc 二酸化炭素 10 : 90 を含有するメタノール; 流速 4 ml / 分) 上での保持時間: 異性体 1: t<sub>R</sub> = 3.38 分; 異性体 2: t<sub>R</sub> = 4.01 分。

【0209】

(例 48 ~ 51)

これらのそれぞれのアミンおよびカルボン酸からの、表 1 のアミドの合成のための一般的手順。

アミン(約 5 mg)およびカルボン酸(約 6 ~ 10 mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.2 mL)中トリエチルアミン(0.015 mL)およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(3 mg)と合わせる。N,N-ジメチルホルムアミド(0.2 mL)中 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(20 mg)を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌する。生成物のアミドを HPLC で精製する。

【0210】

10

20

30

【表5】

表1:

Ex.	構造	HPLC $t_R$ (方法10) [分]	MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup>	
48	<p>(3R,4S)-4-[シクロプロピル-(3-フルオロ-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル (絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	3.67	434	10
49	<p>4-[シクロプロピル-(3-フルオロ-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル</p>	4.16	416	20
50	<p>(3S,4R)-4-[シクロプロピル-(3-フルオロ-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンゾイル)-アミノ]-3-フルオロ-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル (絶対立体配置は任意に割り当てられる)</p>	3.11	434	30

40

51	<p>4-{シクロプロピル-[4-(2-メチルイミダゾール-1-イル)-ベンズイル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル</p>	4.31	411
----	---	------	-----

10

## 【0211】

(例 52 ~ 85)

4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルおよびそれぞれのカルボン酸からの、表 2 のアミドの合成のための一般的手順。

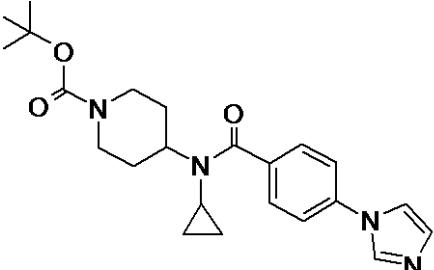
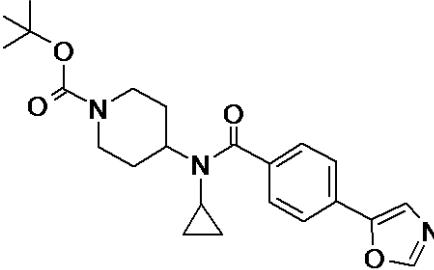
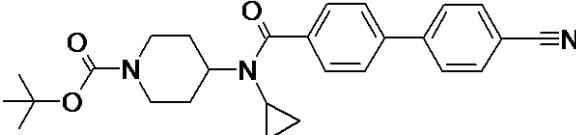
カルボン酸 (0.1 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 、N, N - ジイソプロピル - エチル - アミン (0.3 mmol) 、および 2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU; 0.1 mmol、例えば、52 ~ 80) またはクロロ - N, N, N', N' - テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (0.12 mmol、例えば、81 ~ 85) とそれぞれ合わせる。この混合物を室温で 15 ~ 45 分間攪拌する。4 - シクロプロピルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (0.1 mmol、24 mg) を添加し、攪拌を 12 時間継続する。変換が不完全な場合、混合物を 60 ℃ でさらに 5 時間攪拌する。塩基性の酸化アルミニウムを通して混合物を濾過し、N, N - ジメチルホルムアミド / メタノール (9 : 1) で洗浄する。減圧下で濃縮後、残留物を HPLC (RP - C18 Sunfire、メタノール / 水 (+ 0.1 % トリフルオロ酢酸)) で精製して、所望の生成物を得る。

20

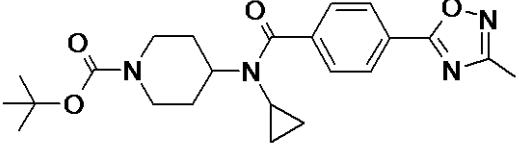
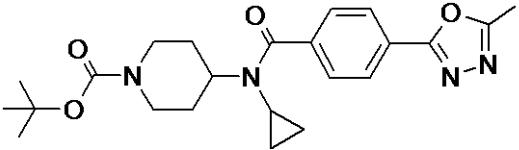
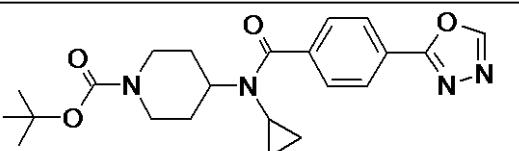
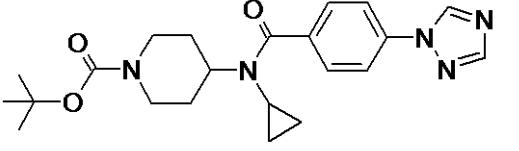
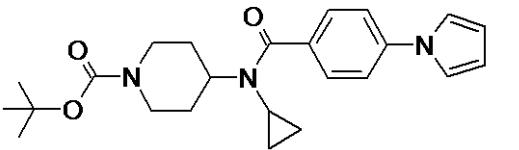
## 【0212】

【表6】

表2:

Ex.	構造	HPLC $t_R$ [分] (方法)	MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup>
52	 <p>4-[シクロプロピル-(4-イミダゾール-1-イルベニゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.39 (11)	411
53	 <p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イルベニゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.71 (11)	412
54	 <p>4-[4'-シアノ-ビフェニル-4-カルボニル]-シクロプロピルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.99 (12)	446

55		1.38 (12)	439	
56		1.65 (12)	487	10
57		1.87 (12)	412	20
58		2.08 (12)	427	30
59		1.94 (12)	428	40

60		1.96 (12)	427
61		1.81 (12)	427
62		1.76 (12)	413
63		1.81 (12)	412
64		2.01 (12)	410

10

20

30

40

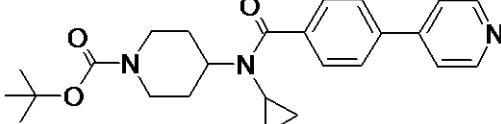
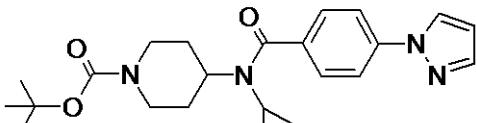
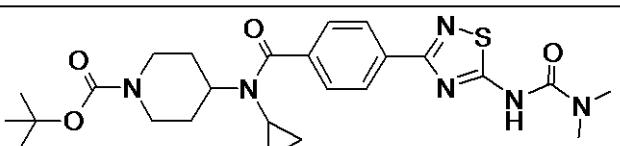
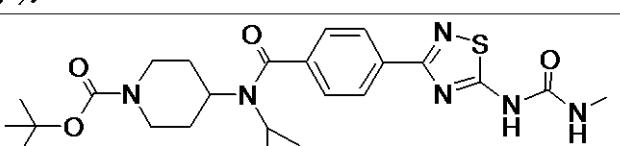
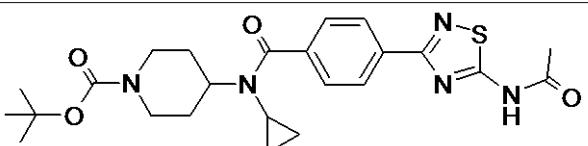
65	<p>4-[シクロプロピルメチル-(4-フルオロベンジル)アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.04 (12)	411
66	<p>4-[{4-(5-アミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-ベンゾイル}-シクロプロピルメチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.72 (12)	444
67	<p>4-[シクロプロピルメチル-{4-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾイル}]-アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.93 (12)	427
68	<p>4-[{4-(5-ベンジル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ベンゾイル}-シクロプロピルメチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.09 (12)	503
69	<p>4-[シクロプロピルメチル-(4-ピリミジン-5-イルベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.83 (12)	423

10

20

30

40

70		1.42 (12)	422
71		1.88 (12)	411
72		1.95 (12)	515
73		1.92 (12)	501
74		1.97 (12)	486

10

20

30

40

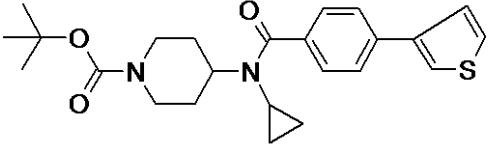
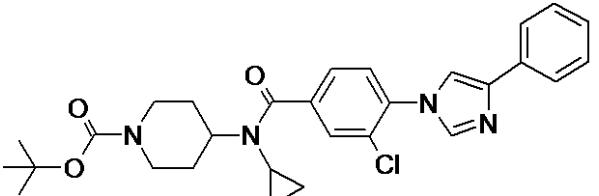
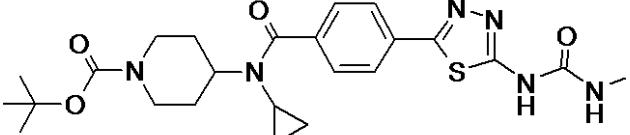
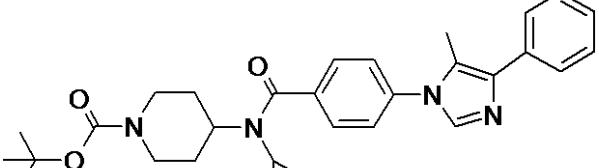
75	<p>4-[シクロプロピル-(4-ピリジン-3-イルベンゾイール)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.50 (12)	422
76	<p>4-(シクロプロピル-[4-[5-(3,3-ジメチル-1-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-ベンゾイル]-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.89 (12)	515
77	<p>4-{[4-(5-アセチルアミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-ベンゾイル]-シクロプロピル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.87 (12)	486
78	<p>4-[シクロプロピル-[4-(4-エトキシカルボニル-5-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾイル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.99 (12)	497
79	<p>4-[シクロプロピル-[4-(4-エトキシカルボニル-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾイル]-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.04 (12)	511

10

20

30

40

80		1.05 (19)	427	
81		1.68 (13)	521	10
82		1.79 (13)	501	20
83		1.55 (13)	501	30

84		1.53 (13)	501
85		2.16 (14)	489

## 【0213】

(例 86 ~ 114)

4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよびそれとのボロン酸またはボロン酸ピナコールエステルからの、表3のアリールピリミジンの Suzuki - カップリングタイプの合成のための一般的手順。

4 - [ ( 2 - クロロ - ピリミジン - 5 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 0 . 1 mmol, 38 mg )、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 ( 2 mol / L, 0 . 1 mL )、およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム ( I I ) ( 0 . 003 mmol ) を、アルゴン雰囲気下で、2 : 1 ジオキサン / メタノール ( 2 mL ) 中ボロン酸またはボロン酸ピナコールエステル ( 0 . 16 mol ) に添加する。混合物を 90 °C で 6 時間攪拌する。塩基性の酸化アルミニウムを通して混合物を濾過し、N,N - ジメチルホルムアミド / メタノール ( 9 : 1 ) で洗浄する。減圧下で濃縮後、残留物を HPLC ( RP - C18 X Bridge、メタノール / 水 (+ 0 . 1 % アンモニア) ) で精製して、所望の生成物を得る。

## 【0214】

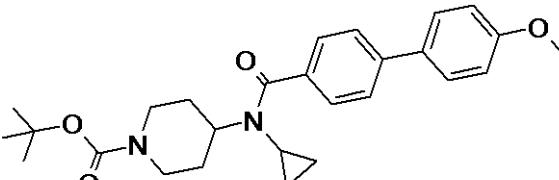
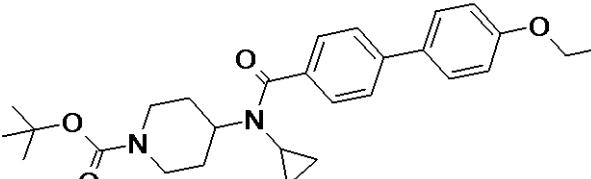
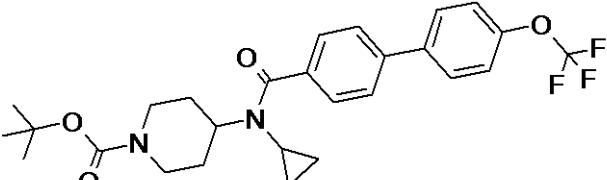
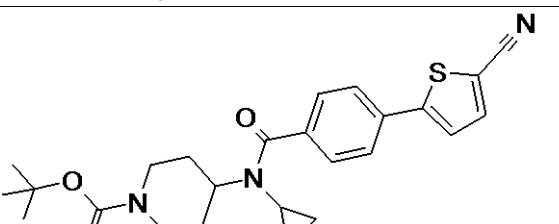
10

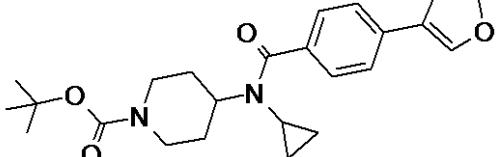
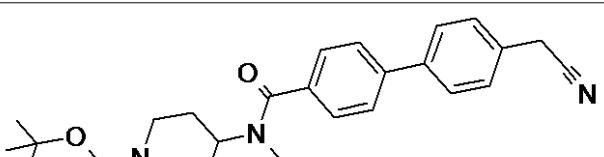
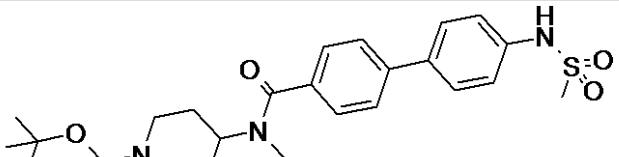
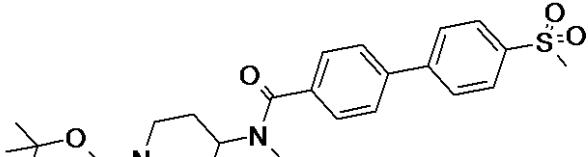
20

30

【表7】

表3:

Ex.	構造	HPLC $t_R$ [分] (方法)	MS (APCI) m/z [M+H] <sup>+</sup>
86	 <p>4-[シクロプロピル-(4'-メトキシフェニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.1 (15)	451
87	 <p>4-[シクロプロピル-(4'-エトキシフェニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.17 (15)	465
88	 <p>4-[シクロプロピル-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.15 (15)	505
89	 <p>4-[4-(5-シアノチオフェン-2-イル)-ベンゾイル]-シクロプロピルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.95 (15)	452

90	 <p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(4-フルオロ-3-イル-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.95 (15)	411	
91	 <p>4-[<i>m</i>-(4'-シアノメチル-ビフェニル-4-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.94 (15)	460	10
92	 <p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(4'-メタンスルホニルアミノ-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.58 (15)	514	20
93	 <p>4-[シクロプロピル-<i>m</i>-(4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.79 (15)	499	30

94	<p>4-[2'-シクロプロピルアミノ-4-フェニル-4-カルボニル]-シクロプロピルカルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.92 (15)	446	10
95	<p>4-[シクロプロピルアミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-ベンゾイル]-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.88 (15)	440	
96	<p>4-[シクロプロピルアミノ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ベンゾイル]-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.03 (15)	452	20
97	<p>4-[2'-tert-ブチルスルファモイル-4-フェニル-4-カルボニル]-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.00 (15)	556	30

98	<p>4-[シクロプロピル-(4'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.87 (15)	<b>451</b>	10
99	<p>4-[シクロプロピル-(4-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.85 (15)	<b>453</b>	
100	<p>4-[シクロプロピル-(4-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.82 (15)	<b>447</b>	20
101	<p>4-[シクロプロピル-(4'-モルホリン-4-イル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.02 (15)	<b>506</b>	30

102	<p>4-[4'-(4'-カルバモイル-ビフェニル-4-カルボニル)-シクロプロピル-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.77 (15)	464
103	<p>4-[シクロプロピル-(4'-エチルカルバモイル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.86 (15)	492
104	<p>4-[4'-(アセチルアミノ-メチル)-ビフェニル-4-カルボニル]-シクロプロピル-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.83 (15)	492
105	<p>4-[シクロプロピル-(4'-スルファモイル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.71 (15)	500

10

20

30

106	<p>4-[{(4'-シアノ-3'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボニル)-シクロプロピルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸]tert-ブチルエステル</p>	1.95 (15)	464	10
107	<p>5-{[4-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-シクロプロピルカルバモイル]フェニル}ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル</p>	1.84 (15)	480	
108	<p>4-{シクロプロピル-[4-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)ベンゾイル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸]tert-ブチルエステル</p>	1.70 (15)	438	20
109	<p>4-{シクロプロピル-[4-(6-エトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸]tert-ブチルエステル</p>	2.05 (15)	466	30

110	<p>4-[シクロプロピル-<i>(2'</i>-フルオロ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.84 (15)	517	10
111	<p>4-[シクロプロピル-<i>(4'</i>-メチルスルファモイル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.81 (15)	514	
112	<p>4-[シクロプロピル-<i>(4'</i>-ジメチルアミノメチル-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	2.05 (15)	478	20
113	<p>4-[4-(5-シアノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾイル]-シクロプロピル-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	1.82 (15)	447	30

114	 4-{シクロプロピルメチル-[4-(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イル)-ベンゾイル]-アミノ-}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	1.99 (15)	465
-----	--	-----------	-----

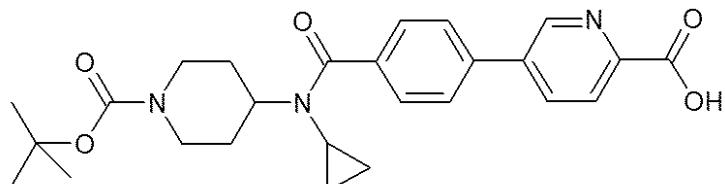
10

〔 0 2 1 5 〕

(例 1 1 5)

5 - { 4 - [ ( 1 - t e r t - プトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル ) - シクロプロピル - カルバモイル ] - フェニル } - ピリジン - 2 - カルボン酸

【化 1 2 1】



20

[ 0 2 1 6 ]

ジオキサン / メタノール ( 2 : 1 、 2 mL ) 中 4 - [ シクロプロピル - ( 4 - ヨード - ベンゾイル ) - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - プチルエステル ( 4.7 mg ) 、 2 M の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 0.1 mL ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) - 塩化パラジウム ( I I ) ( 1.1 mg ) を、アルゴン雰囲気下で、 2 : 1 ジオキサン / メタノール ( 1 mL ) に溶解した 2 - ( メチルカルボキシ ) ピリジン - 5 - ボロン酸 ( 5.4 mg ) に添加する。混合物を 100 °C で 12 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、 HPLC ( R P - C 18 X Bridge 、メタノール / 水 ( + 0.1 % アンモニア ) ) で精製して、表題化合物を得る。 LC ( 方法 18 ) : t<sub>R</sub> = 1.95 分 ; 質量スペクトル ( ESI<sup>+</sup> ) ; m/z = 464 [M - H]<sup>+</sup> 。

30

[ 0 2 1 7 ]

(例 116 ~ 128)

N - シクロプロピル - 4 - オキサゾール - 5 - イル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミドおよびそれぞれのアルキル - またはアリール - クロロホルムエートからの、表4のカルバメートの合成のための一般的手順。

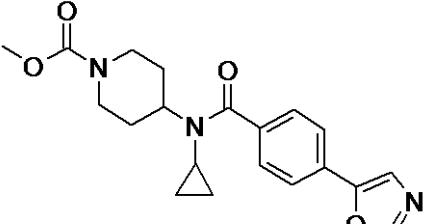
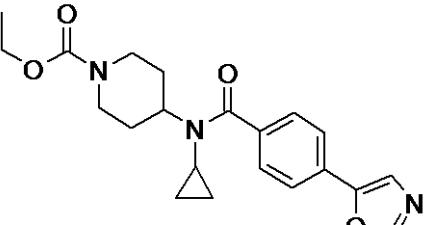
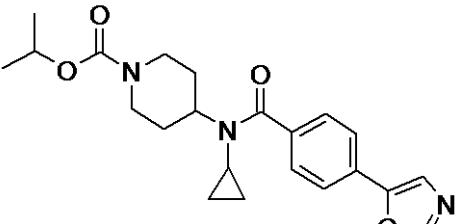
N - シクロプロピル - 4 - オキサゾール - 5 - イル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミドおよびN , N - ジイソプロピル - エチル - アミン(0 . 24 mmol)のテトラヒドロフラン(1 . 5 mL)溶液を、テトラヒドロフラン(0 . 5 mL)中クロロホルムート(0 . 22 mmol)に0°で滴加する。この混合物を室温まで温めておき、2日間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をHPLC(メタノール/水(+0 . 1%トリフォルオロ酢酸))で精製して、所望の生成物を得る。

40

[ 0 2 1 8 ]

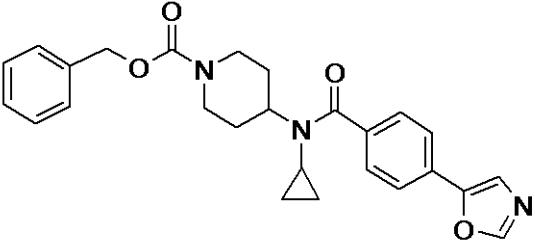
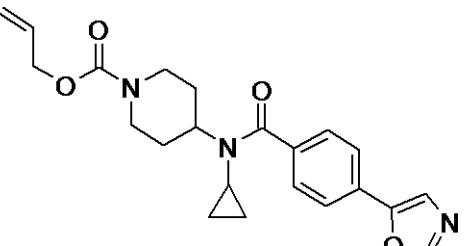
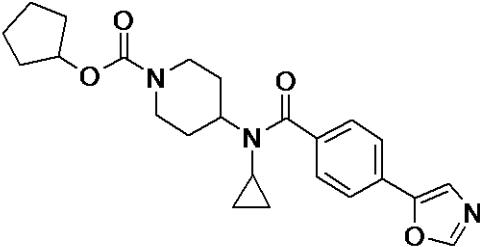
【表 8】

表4:

Ex.	構造	HPLC $t_R$ [分] (方法)	MS (APCI ) m/z [M+H] <sup>+</sup>
116	 <p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イルベニゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル</p>	1.86 (17)	370
117	 <p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イルベニゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル</p>	1.96 (17)	384
118	 <p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イルベニゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル</p>	2.05 (17)	398

119	<p>4-[シクロプロピル-(4-フルオロフェノキシ)-メチルアミノ]-N-(4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンイル)-シクロプロパンカルボン酸4-フルオロフェニルエステル</p>	2.13 (17)	450	10
120	<p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イルベニゾイル)-アミノ]-N-(4-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンイル)-シクロプロパンカルボン酸4-メトキシフェニルエステル</p>	2.10 (17)	462	20
121	<p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イルベニゾイル)-アミノ]-N-(4-(2,2-ジメチルプロピルオキシ)-2-ピリジンイル)-シクロプロパンカルボン酸2,2-ジメチルプロピルエステル</p>	2.23 (17)	426	30

122	<p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベ ンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸シ クロヘキシリエステル</p>	2.28 (17)	428	10
123	<p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベ ンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸プロ ピルエステル</p>	2.06 (17)	398	20
124	<p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベ ンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸フェ ニルエステル</p>	2.11 (17)	432	30
125	<p>4-[シクロプロピル-(4-オキサゾール-5-イル-ベ ンゾイル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イ ソブチルエステル</p>	2.16 (17)	412	40

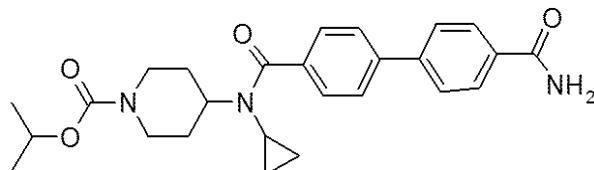
126		2.16 (17)	446	10
127		2.01 (17)	396	20
128		2.17 (17)	424	30

## 【0219】

(例129)

4 - [ ( 4 ' - カルバモイル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

## 【化122】



## 【0220】

トリフルオロ酢酸（1滴）を、ジクロロメタン中4 - [ ( 4 ' - カルバモイル - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - シクロプロピル - アミノ ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル（例102；0.21g）に添加し、この混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮する。テトラヒドロフラン（2.0mL）およびN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン（32μL）を添加し、混合物を0℃に冷却する。イソプロピルクロロホルムート（トルエン中1mol/L、0.11mL）を滴加し、混合物を室温で3時間攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、HPLC (RP-C18 Sunf

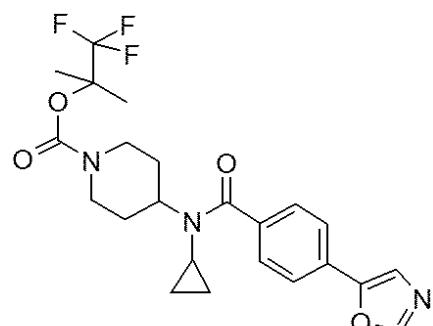
i r e、MeOH / 水 (+ 0.1% TFA) ) で精製して、表題化合物を得る。LC (方法 16) :  $t_R = 1.95$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 450 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0221】**

(例 130)

4 - [シクロプロピル - (4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾイル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2,2,2 - トリフルオロ - 1,1 - ジメチル - エチルエステル

**【化123】**



10

**【0222】**

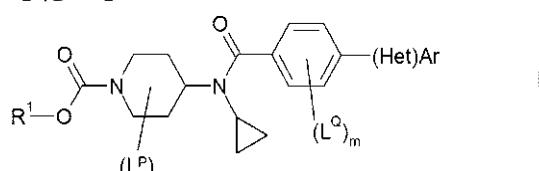
アセトニトリル (2.0 mL) 中、イミダゾール - 1 - カルボン酸 2,2,2 - トリフルオロ - 1,1 - ジメチル - エチルエステル (22 mg)、N - シクロプロピル - 4 - オキサゾール - 5 - イル - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド (40 mg)、およびトリエチル - アミン (28  $\mu$ L) の混合物を、50 °C で 3 日間攪拌する。さらなるイミダゾール - 1 - カルボン酸 2,2,2 - トリフルオロ - 1,1 - ジメチル - エチルエステル (44 mg) を添加し、50 °C で 24 時間攪拌を継続する。この混合物を HPLC (RP - C18 Sunfire、メタノール / 水 (+ 0.1% トリフルオロ酢酸)) で精製して、表題化合物を得る。LC (方法 16) :  $t_R = 2.03$  分; 質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) : m/z = 466 [M + H]<sup>+</sup>

20

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

**[1] 式 I**

**【化1】**



30

**[式中]**

R<sup>1</sup> は、C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>2-6</sub> - アルケニル、C<sub>3-7</sub> - シクロアルキル - C<sub>H2</sub> - 、フェニル - C<sub>H2</sub> - 、C<sub>3-7</sub> - シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択され、各 C<sub>1-6</sub> - アルキルおよび C<sub>3-7</sub> - シクロアルキル基は、F で一置換または多置換されていてもよくかつ H<sub>3</sub>C - 、F<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C - 、F<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C - 、F<sub>3</sub>C - および HO - から独立に選択される 1 個または 2 個の基で置換されていてもよく、C<sub>3-7</sub> - シクロアルキル基の 1 個の C<sub>H2</sub> 単位は、1 個の O 原子で置き換えられていてもよく、各フェニル基は、F、Cl、H<sub>3</sub>C - 、F<sub>3</sub>C - 、NC - 、H<sub>3</sub>C - O - および F<sub>3</sub>C - O - から独立に選択される 1 個または 2 個の基で置換されていてもよく、

40

(Het)Ar は、a) フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルならびに N、NR<sup>N</sup>、O および S から互いに独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員および 6 員のヘテロ芳香族環、ここで前記フェニル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環のそれぞれは、L<sup>A</sup> から互いに独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記フェニル、テトラゾリル、ピリジノニルおよびヘテロ芳香族環は、基 T で置換されていてもよく、ならびに b) -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> - アルキルまたは -S(=O)<sub>2</sub>

50

- C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル基でN原子が置換されている1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、ここでアルキルおよびシクロアルキル基は、F、C1、CN、OHおよびC<sub>1-3</sub> - アルキル - O - から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

からなる群から選択され、

R<sup>N</sup>は、独立に、H、C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-4</sub> - アルキル - C(=O) - およびC<sub>1-4</sub> - アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - からなる群から選択され、

Tは、F、C1、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> - アルキル - 、C<sub>2-6</sub> - アルケニル - 、C<sub>2-6</sub> - アルキニル - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - 、C<sub>3-6</sub> - アルキル - O - C(=O) - 、C<sub>1-6</sub> - アルキル - O - C(=O) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - C(=O) - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル - C(=O) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S(=O) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - C(=O) - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - S(=O)<sub>2</sub> - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - C(=O) - (R<sup>N</sup>)N - 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O - 、アリール、アリー<sup>10</sup>  
ル - O - 、ヘテロアリールおよびヘテロアリール - O - からなる基から選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、C1、CN、OH、C<sub>1-3</sub> - アルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1-3</sub> - アルキル - O - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - C(=O) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S(=O) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - 、R<sup>NT1</sup>R<sup>NT2</sup>N - S(=O)<sub>2</sub> - 、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

アリールは、フェニルまたはナフチルを示し、

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

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

各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基は、L<sup>A1</sup>から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>NT1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> - アルキル、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル、C<sub>1-6</sub> - アルキル - C(=O) - 、C<sub>1-4</sub> - アルキル - NH - C(=O) - 、(C<sub>1-4</sub> - アルキル)<sub>2</sub>N - C(=O) - 、C<sub>1-6</sub> - アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - 、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる基から選択され、<sup>30</sup>

各アルキルおよびシクロアルキル基は、F、OH、CN、C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-4</sub> - アルキル - O - 、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N、C<sub>1-4</sub> - アルキル - S(=O)<sub>2</sub> - 、C<sub>3-6</sub> - シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールから互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロシクリルは、C<sub>4-7</sub> - シクロアルキル環であり、1個または2個の-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられており、<sup>40</sup>

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

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

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

各アリール、フェニルおよびヘテロアリールは、1個または複数の置換基L<sup>A1</sup>で置換されていてもよく、

R<sup>NT2</sup>は、HまたはC<sub>1-6</sub> - アルキルであり、あるいは

R<sup>NT1</sup>およびR<sup>NT2</sup>は、連結して、C<sub>3-5</sub> - アルキレン基から選択される1個の基を形成し、1個または2個の-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-基は、互いに独立に、NR<sup>N</sup>、O、C(=O)、S、S(=O)<sub>2</sub> - 、<sup>50</sup>

O ) または S ( = O )<sub>2</sub>で置き換えられており、

R<sup>NT1</sup>およびR<sup>NT2</sup>により形成される環は、これらが結合している窒素原子と一緒にになって、F、C<sub>1-4</sub>-アルキル、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、OHおよびC<sub>1-4</sub>-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L<sup>Ar</sup>は、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル-、シクロプロピル、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-C(=O)-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-およびC<sub>1-4</sub>-アルキル-S(=O)<sub>2</sub>-からなる基から選択され、

各アルキル基は、F、Cl、CN、OHおよびC<sub>1-3</sub>-アルキル-O-から互いに独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

L<sup>P</sup>は、F、C<sub>1-3</sub>-アルキル、F<sub>3</sub>C-およびC<sub>1-3</sub>-アルキル-Oからなる群から選択され、 10

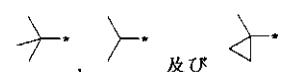
L<sup>Q</sup>は、F、Cl、CN、OH、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-、F<sub>2</sub>H<sub>C</sub>-、F<sub>3</sub>C-、C<sub>1-4</sub>-アルキル-O-、F<sub>2</sub>H<sub>C</sub>-O-、F<sub>3</sub>C-O-、-NH<sub>2</sub>およびC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル-O-からなる群から選択され、

mは、0、1、2、3または4から選択される整数であり

nは、0、1、2、3または4から選択される整数である】の化合物、またはその塩。

[2] R<sup>1</sup>が、

【化2】



20

からなる群から選択され、これらのそれぞれが、1個～3個のF原子で置換されていてもよい、前記[1]に記載の化合物。

[3] (H e t) Arが、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、前記フェニルおよびヘテロ芳香族環が、L<sup>Ar</sup>から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、 30

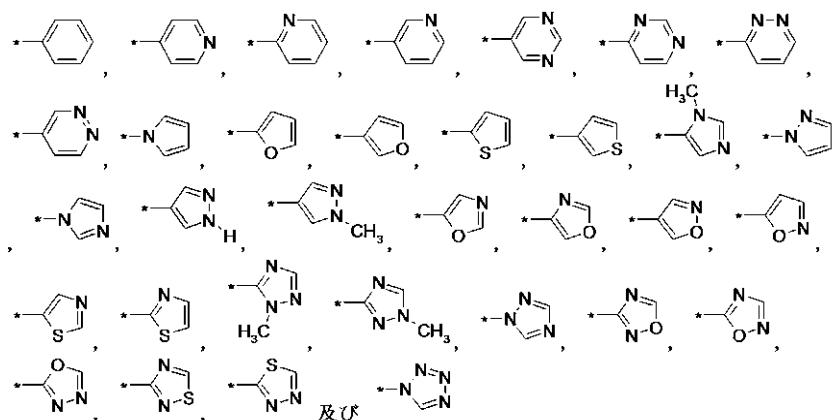
前記フェニル、テトラゾリルおよびヘテロ芳香族環が、1個の基Tで置換されていてもよく、前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子が、C<sub>1-3</sub>-アルキルによって置き換えられていてもよく、

TおよびL<sup>Ar</sup>が前記[1]で定義された通りである、

前記[1]および[2]のいずれか1項に記載の化合物。

[4] (H e t) Arが、

【化3】



40

からなる群から選択され、各基が、1個の基Tで置換されていてもよく、追加的に、各基

50

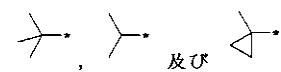
が、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、  
Tおよび $L^{Ar}$ が前記〔1〕で定義された通りである、前記〔1〕から〔3〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔5〕mが1であり、 $L^Q$ が $H_3C$ -またはFである、前記〔1〕から〔4〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔6〕nが1であり、 $L^P$ が $H_3C$ -またはFである、前記〔1〕から〔5〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔7〕R<sup>1</sup>が、

【化4】



10

からなる群から選択され、これらのそれぞれが、1~3個のF原子で置換されていてもよ  
く、

H e t A rが、フェニル、テトラゾリル、ならびにピリジニル、ピラジニル、ピリダジニ  
ル、ピリミジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオ  
キサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジ  
アゾリルから選択されるヘテロ芳香族環からなる群から選択され、前記フェニルおよびヘ  
テロ芳香族環が、 $L^{Ar}$ から互いに独立に選択される1個または2個の置換基で置換されて  
いてもよく、

20

前記フェニル、テトラゾリル、およびヘテロ芳香族環が、1個の基Tで置換されていても  
よく、前記ヘテロ芳香族環において、1個のNH基の中のH原子が、 $C_{1-3}$ -アルキルによ  
って置き換えられていてもよく、

Tが、I、 $H_3C$ -、Ph- $CH_2$ -、NC- $CH_2$ -、( $H_3C$ )<sub>2</sub>N- $CH_2$ -、 $H_3C$ -  
 $C(=O)$ -NH- $CH_2$ -、HO- $CH_2$ -、 $H_3C$ -S(=O)<sub>2</sub>- $CH_2$ -、NC-、  
 $H_2N$ -C(=O)-、 $C_{1-2}$ -アルキル-NH-C(=O)-、HO-C(=O)-、 $C_{1-2}$ -アルキ  
 $l$ -O-C(=O)-、 $H_2N$ 、( $H_3C$ )<sub>2</sub>N、モルホリン-4-イル、 $H_3$   
 $C$ -C(=O)-NH-、 $H_3C$ -NH-C(=O)-NH-、( $H_3C$ )<sub>2</sub>N-C(=O)  
)-NH-、 $H_3C$ -S(=O)<sub>2</sub>-NH-、HO-、 $C_{1-2}$ -アルキル-O-、 $F_3C$ -O  
-、 $H_3C$ -S(=O)<sub>2</sub>-、 $H_2N$ -S(=O)<sub>2</sub>-、 $H_3C$ -NH-S(=O)<sub>2</sub>-、( $H$   
 $_3C$ )<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジン-4-イルからなる群から  
選択され、

30

$L^{Ar}$ が、Fおよび $H_3C$ -からなる群から選択され、

$L^Q$ がFであり、

$L^P$ が $H_3C$ -またはFであり、

mが0、1、または2であり、

nが0または1である、

前記〔1〕に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

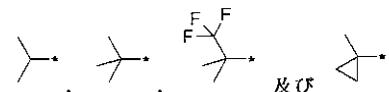
〔8〕別の実施形態が、式I

(式中、

40

R<sup>1</sup>は、

【化5】



からなる群から選択され、

(H e t ) A rは、a)およびb)からなる群から選択され  
a)

## 【化6】

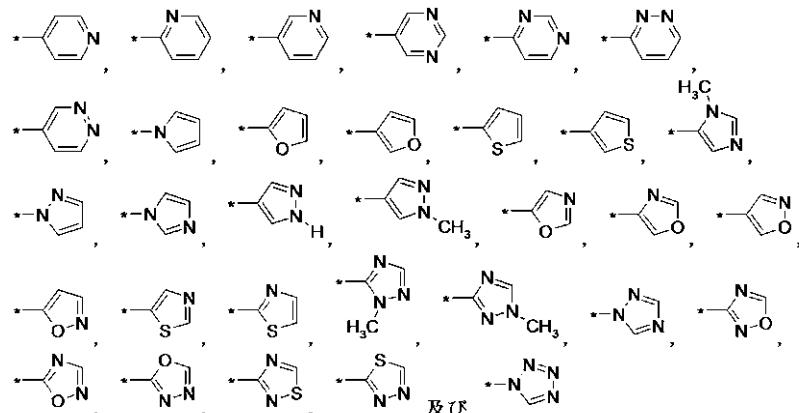


(1個または2個のF原子で置換されていてもよく、かつNC-CH<sub>2</sub>-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-、HO-CH<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、NC-、H<sub>2</sub>N-C(=O)-、H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C-NH-C(=O)-、モルホリン-4-イル、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-NH-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、F<sub>3</sub>C-O-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、H<sub>2</sub>N-S(=O)<sub>2</sub>-、H<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-および(H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C-NH-S(=O)<sub>2</sub>-から選択される1個の基で置換されていてもよい)および

b)以下の中から選択される基:

10

## 【化7】



20

(各基は、1個または2個のH<sub>3</sub>C-基で置換されていてもよく、かつI、Ph-CH<sub>2</sub>-、NC-、H<sub>3</sub>C-NH-C(=O)-、HO-C(=O)-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-C(=O)-、H<sub>2</sub>N-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-、H<sub>3</sub>C-NH-C(=O)-NH-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-、HO-、C<sub>1-2</sub>-アルキル-O-、H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-、フェニルおよびピリミジン-4-イルから選択される1個の基で置換されていてもよい)、

L<sup>Q</sup>は、Fであり、

30

L<sup>P</sup>は、H<sub>3</sub>C-またはFであり、

mは、0または1であり、

nは、0または1である)

の化合物に関する、前記〔1〕に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

〔9〕前記〔1〕から〔8〕の1項または複数項に記載の化合物の、薬学的に許容される塩。

〔10〕前記〔1〕から〔8〕の1項もしくは複数項に記載の1種もしくは複数の化合物、または1種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩を含み、それを1種または複数の不活性な担体および/または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

〔11〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、前記〔1〕から〔8〕の1項もしくは複数項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、それを必要としている患者に投与することを特徴とする、方法。

40

〔12〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態が、糖尿病、脂質異常症または肥満である、前記〔11〕に記載の方法。

〔13〕医薬品としての使用のための、前記〔1〕から〔8〕の1項または複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔14〕Gタンパク質共役受容体GPR119の活性化によって媒介される疾患または状態の治療において使用するための、前記〔1〕から〔8〕の1項もしくは複数項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

50

[ 15 ] G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 を活性化することによって媒介される疾患または状態が糖尿病、脂質異常症 (dislipidemia) または肥満である、前記〔 14 〕に記載の使用のための化合物。

[ 16 ] 前記〔 1 〕から〔 8 〕までの 1 項もしくは複数項に記載の 1 種もしくは複数の化合物、または 1 種もしくは複数の薬学的に許容されるその塩、および 1 種または複数の追加の治療剤を含み、それらを 1 種または複数の不活性な担体および / または希釈剤と一緒に含んでいてもよい、医薬組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ノゼ ベルント

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

(72)発明者 ブルム アンドreas

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

(72)発明者 ヘッケル アルミニ

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

(72)発明者 ヒンメリスバッハ フランク

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

(72)発明者 アシュウイーク ニール ジェイ

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

(72)発明者 ハリオット ニコル

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

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表2008-543970(JP,A)  
特表2010-501630(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 211 / 58  
A 61 K 31 / 445  
A 61 K 31 / 4525  
A 61 K 31 / 4535  
A 61 K 31 / 454  
A 61 K 31 / 4545  
A 61 K 31 / 455  
A 61 K 31 / 501  
A 61 K 31 / 506  
A 61 K 31 / 5377  
A 61 K 45 / 00  
A 61 P 3 / 04  
A 61 P 3 / 06  
A 61 P 3 / 10  
A 61 P 43 / 00  
C 07 D 401 / 12  
C 07 D 409 / 12  
C 07 D 413 / 12  
C 07 D 413 / 14  
C 07 D 417 / 12  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )