

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5065908号
(P5065908)

(45) 発行日 平成24年11月7日 (2012. 11. 7)

(24) 登録日 平成24年8月17日 (2012. 8. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 491/048 (2006. 01)

C O 7 D 491/048 C S P

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 Z

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 0 4 Z

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 0 5 A

請求項の数 16 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-547682 (P2007-547682)
 (86) (22) 出願日 平成17年12月23日 (2005. 12. 23)
 (65) 公表番号 特表2008-525417 (P2008-525417A)
 (43) 公表日 平成20年7月17日 (2008. 7. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/050265
 (87) 国際公開番号 W02006/067532
 (87) 国際公開日 平成18年6月29日 (2006. 6. 29)
 審査請求日 平成20年10月22日 (2008. 10. 22)
 (31) 優先権主張番号 0428221. 6
 (32) 優先日 平成16年12月24日 (2004. 12. 24)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0513256. 8
 (32) 優先日 平成17年6月30日 (2005. 6. 30)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 504326837
 プロシディオン・リミテッド
 Prosidion Limited
 英国オーエックス4・6エルティ、オックス
 スフォードシャー、オックスフォード、ワ
 トリントン・ロード、ウィンドラッシュ・
 コート
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

前置審査

最終頁に続く

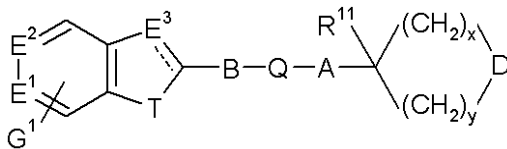
(54) 【発明の名称】 Gタンパク質結合受容体作動薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、

E¹およびE²の一方はNであって、他方はNまたはC - G²であり；

実線と一緒になった点線は二重結合を形成し；

E³はC R⁸またはNであり；TはO、S、またはN R²であり；Bは結合または(CH₂)_jであり；

jは1、2または3であり；

Qは[1 , 2 , 4] オキサジアゾリルであり；

Aは(CH₂)_nであり、ここで、1つのCH₂基はO、S、C(O)、CH(OH)、CH(N R² R³)、S(O)、S(O)₂またはN R³で置換されていてもよく；2つのCH₂基はCH =

20

CH、C(O)O、C(O)S、SC(O)、C(O)NR²またはOC(O)で置換されていてもよく；または3つのCH₂基はC(O)CH₂S、C(O)CH₂C(OH)またはC(O)CH₂C(O)で置換されていてもよく；nは0、1、2、3、4、5または6であり；

G¹およびG²は独立して水素、ハロゲン、CF₃、C₁₋₄アルコキシ、NR⁴R⁴⁴、SO₂C₁₋₄アルキル、SOC₁₋₄アルキル、SC₁₋₄アルキルまたはシアノであるか；あるいはヒドロキシ、NR⁴R⁴⁴、オキソまたはC₁₋₄アルコキシで適宜置換された、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニルまたはC₂₋₄アルキニルであり；

DはCHR⁹またはNR¹を表し；

R¹はC(O)OR⁵、C(O)R⁵、S(O)₂R⁵、C(O)NR⁵R¹⁰、C(O)NR⁵R⁵⁵、C₁₋₄アルキレン-C(O)OR⁵、C(O)C(O)OR⁵、S(O)₂R⁵、C(O)R⁵またはP(O)(O-Ph)₂であるか；あるいはヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、どちらも適宜C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル-OH、ハロゲン、C₁₋₄フルオロアルキル、ヘテロシクリル、C(O)OC₁₋₄アルキルから選択される1つまたは2つの基により置換されていてもよく；

10

R²およびR³は独立して水素またはC₁₋₄アルキルであり；

R⁴およびR⁴⁴は独立して水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキルまたはアリールであり、これらは適宜ハロゲン、C₁₋₄アルキル、CF₃、C₁₋₄アルコキシ、シアノおよびS(O)₂Meから選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；または一緒になってR⁴およびR⁴⁴は5または6員複素環を形成してもよく；

R⁵およびR⁵⁵は独立してC₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニルまたはC₂₋₈アルキニルであり、これらはいずれも適宜1つまたはそれ以上のハロゲン原子、NR⁶R⁶⁶、OR⁶、C(O)OR⁶、OC(O)R⁶またはシアノで置換されていてもよく、そしてOまたはSで置換されているCH₂基を含んでいてもよく；あるいはC₃₋₇シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンC₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンヘテロシクリルまたはC₁₋₄アルキレンヘテロアリールであり、これらはいずれもハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、OR⁷、CN、NR⁷R⁷⁷、SO₂Me、NO₂またはC(O)OR⁷から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく；

20

R⁶、R⁶⁶、R⁷およびR⁷⁷は各々独立して水素またはC₁₋₄アルキルであるか；または一緒になって、R⁶とR⁶⁶またはR⁷とR⁷⁷は5または6員複素環を形成してもよく；

30

R⁸は水素、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシまたはベンジルオキシであり；

R⁹はC₃₋₆アルキルであり；

R¹⁰は水素またはC₁₋₄アルキルであり；

R¹¹は水素またはヒドロキシであり；

x+yが2、3、4または5であることを条件として；

xは0、1、2または3であり；そして

yは1、2、3、4または5である]

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはそのN-オキシド。

【請求項2】

E³がCHである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項3】

TがOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

nが0、1、2、3または4である、請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

G¹が水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはシアノである、請求項1～4のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項6】

G¹が水素、メチルまたはシアノである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

50

G^2 が水素、メチルまたはシアノである、請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項8】

Dが NR^1 を表す、請求項1～7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)NR^5R^{55}$ または5もしくは6員の窒素含有ヘテロアリール基である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^{10}$ 、ヘテロアリール、 $S(O)_2R^5$ または $C(O)R^5$ である、請求項8に記載の化合物。

10

【請求項11】

R^1 が $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^{10}$ またはヘテロアリールである、請求項10に記載の化合物。

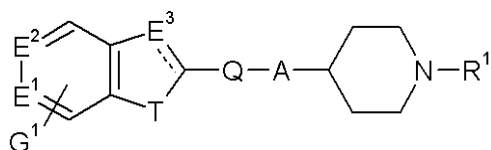
【請求項12】

R^1 が $C(O)OR^5$ である、請求項9または11に記載の化合物。

【請求項13】

式(Ia)：

【化2】



20

(Ia)

[式中、

E^1 および E^2 の一方はNであって、他方はNまたは $C-G^2$ であり；

実線と一緒になった点線は二重結合を形成し；

E^3 はCHまたはNであり；

TはO、S、または NR^2 であり；

Qは[1, 2, 4]オキサジアゾリルであり；

30

Aは $(CH_2)_n$ であり、ここで、1つの CH_2 基はO、 $C(O)$ または NR^3 で置換されていてもよく、または2つの CH_2 基が $CH=CH$ で置換されていてもよく；nは0、1、2、3、4、5または6であり；

G^1 および G^2 は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、 NR^4R^{44} またはシアノであり；

R^1 は $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $C(O)NR^5R^{55}$ または5もしくは6員の窒素含有ヘテロアリール基であり；

R^2 および R^3 は独立して水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^4 および R^{44} は独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはアリールであり、これらは適宜ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、シアノおよび $S(O)_2Me$ から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；または一緒になって R^4 および R^{44} は5または6員複素環を形成してもよく；

40

R^5 および R^{55} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル(いずれもシアノ、 $CH_2=CH_2$ 、 OR^6 または NR^6R^{66} で適宜置換されていてもよい)であるか、または C_{3-7} シクロアルキルもしくは4～7員のヘテロシクリル(いずれも C_{1-4} アルキルで適宜置換されていてもよい)であるか、またはアリールもしくはヘテロアリール(いずれもハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OR^7 、 $COOR^7$ 、シアノ、 $S(O)_2Me$ 、 NR^7R^{77} およびニトロから選択される1つまたは2つの置換基で適宜置換されていてもよい)であり；

R^6 、 R^{66} 、 R^7 および R^{77} は各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであるか；または

50

一緒になって、 R^6 と R^{66} または R^7 と R^{77} は独立して5または6員複素環を形成してもよく；

H a 1 はフルオロまたはクロロであり；そして

p は1、2または3である]

で示される請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはN - オキシド。

【請求項14】

以下のいずれか1つの化合物：

4 - [5 - (4 - ヒドロキシメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例24)；

10

4 - [5 - (4 - メトキシメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例25)；

4 - [5 - (4 - ジメチルアミノメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例26)；

4 - [5 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例27)；

20

4 - [5 - (4 - ホルミルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例28)；

4 - {[5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)アミノ]メチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例29)；

4 - [(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例30)；

4 - [(3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例31)；

30

4 - [エチル(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例32)；

4 - [(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)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 (実施例33)；

4 - [(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)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 (実施例34)；

40

4 - [(3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)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 (実施例35)；

4 - [エチル(3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例36)；

4 - (5 - チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例37)；

4 - (5 - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール -

50

- 3 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 38) ;
 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 39) ;
 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 40) ;
 4 - (5 - チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 41) ;
 4 - (5 - チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 42) ;
 4 - (5 - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 43) ;
 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 44) ;
 4 - (5 - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 45) ;
 4 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 49) ;
 4 - [5 - (1 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 50) ;
 4 - [5 - (1 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 51) ;
 4 - (5 - フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 52) ;
 4 - (5 - フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 53) ;
 4 - [5 - (1 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 54) ;
 4 - [5 - (4 - クロロフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 56) ;
 4 - [5 - (4 - クロロフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 57) ;
 (4 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル) (実施例 58) ;
 4 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 59) ;
 (3 S) - 3 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 60) ;
 (3 R) - 3 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 61) ;
 3 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 62) ;
 3 - [2 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール

- 5 - イル) - エトキシ]アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 6 3) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル (実施例 6 4) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (実施例 6 5) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (実施例 6 6) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル (実施例 6 7) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル (実施例 6 8) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシカルボニル - 2 - メチルプロピルエステル (実施例 6 9) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸(S) - sec - ブチルエステル (実施例 7 0) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロブチルエステル (実施例 7 1) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メトキシカルボニル - 1 - メチルエチルエステル (実施例 7 2) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロブチルエステル (実施例 7 3) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸(R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルエステル (実施例 7 4) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エトキシ - エチルエステル (実施例 7 5) ;
- 4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)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 (実施例 7 6) ;
- (2 - [3 - (1 - ピリミジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イルメチル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 5 - イル]フロ[3 , 2 - c]ピリジン) (実施例 7 7) ;
- (4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - カルボキシ - 1 - メチルエチルエステル) (実施例 7 8) ;
- (4 - (5 - フロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - カルボキシ - 2 - メチルプロピルエステル) (実施例 7 9) ;
- (4 - [5 - (5 - オキシフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル) (実施例 8 0) ;
- (4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル) (実施例 8 2) ;
- 4 - [5 - (7 - シアノフロ[2 , 3 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジ

10

20

30

40

50

アゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 8 5) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 8 6) ;

4 - [5 - (4 - シアノチエノ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (実施例 8 7) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル (実施例 8 8) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (実施例 8 9) ;

(4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル) (実施例 9 0) ;

(4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル) (実施例 9 1) ;

(4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロブチルエステル) (実施例 9 2) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]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 (実施例 9 3) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸(R) - sec - ブチルエステル (実施例 9 4) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルエステル (実施例 9 5) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸(R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルエステル (実施例 9 6) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸(R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルエステル (実施例 9 7) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロチオピラン - 4 - イルエステル (実施例 9 8) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メトキシカルボニル - 1 - メチルエチルエステル (実施例 9 9) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸メトキシカルボニルメチルエステル (実施例 1 0 0) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル (実施例 1 0 1) ;

10

20

30

40

50

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 3 - エトキシ - プロピルエステル (実施例 102) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 (S) - sec - ブチルエステル (実施例 103) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 3 - メチル - オキセタン - 3 - イルメチルエステル (実施例 104) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エトキシ - エチルエステル (実施例 105) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシ - 1 - メチルエチルエステル (実施例 106) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロフラン - 3 - イルメチルエステル (実施例 107) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 (S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルエステル (実施例 108) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロピラン - 2 - イルメチルエステル (実施例 109) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]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 (実施例 110) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロブチルエステル (実施例 111) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - シクロプロピルエチルエステル (実施例 112) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - メチル - シクロプロピルメチルエステル (実施例 113) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - シクロプロピルメチルエステル (実施例 114) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 3 - メトキシプロピルエステル (実施例 115) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 3 - アセトキシプロピルエステル (実施例 116) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 オキセタン - 3 - イルエステル (実施例 117) ;

4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - オキソ - ヘキサヒドロ - 1

10

20

30

40

50

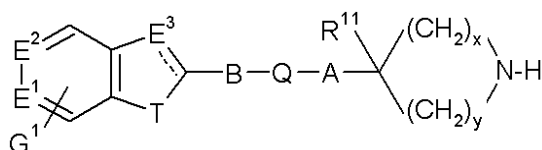
- 4 - チオピラン - 4 - イルエステル (実施例 118) ;
- 4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1⁶ - チオピラン - 4 - イルエステル (実施例 119) ;
- (4 - [5 - (3 - ベンジルオキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) (実施例 120) ;
- (4 - [5 - (3 - ヒドロキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) (実施例 121) ; 10
- (4 - [5 - (4 - メチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) (実施例 122) ;
- (4 - [5 - (7 - ヨードフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) (実施例 123) ;
- (4 - クロロ - 2 - [3 - (1 - ピリミジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イルオキシメチル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル]フロ[3, 2 - c]ピリジン) (実施例 124) ;
- (2 - (3 - ((1 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イル)フロ[3, 2 - c]ピリジン) (実施例 125) 20
- 2 - {3 - [1 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 127) ;
- 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ビピリジニル - 3' - カルボン酸エチルエステル (実施例 128) ;
- 2 - [4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル] - キノリン (実施例 129) ; 30
- 1 - [4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル] - イソキノリン (実施例 130) ;
- 2 - [3 - (1 - ピラジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル] - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 131) ;
- 2 - {3 - [1 - (4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 132) ;
- [4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ビピリジニル - 5' - イル] - メタノール (実施例 133) ; 40
- 2 - {3 - [1 - (5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 134) ;
- 2' - クロロ - 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 4']ビピリジニル (実施例 135) ;
- 4' - クロロ - 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2']ビピリジニル (実施例 136) ;
- 2 - [4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール 50

- 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル] - キノキサリン (実施例 137) ;
- 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 6' - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ビピリジニル (実施例 138) ;
- 2 - {3 - [1 - (6 - メチル - プリダジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 139) ;
- [4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ビピリジニル - 4' - イル] - メタノール (実施例 140) ;
- 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 5' - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ビピリジニル (実施例 141) ;
- 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 4' - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ビピリジニル (実施例 142) ;
- 2 - {3 - [1 - (5 - プロピル - プリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 143) ;
- 2 - {3 - [1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 144) ;
- 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2']ビピリジニル (実施例 145) ;
- 2 - {3 - [1 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 146) ;
- 2 - {3 - [1 - (2 - クロロ - プリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 147) ;
- 2 - {3 - [1 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 148) ;
- 2 - {3 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル} - フロ[3, 2 - c]ピリジン (実施例 149) ;
- またはその医薬的に許容し得る塩またはN - オキシド。

【請求項 15】

式(XVI) :

【化 3】



(XVI)

[式中、

E¹およびE²の一方はNであって、他方はNまたはC - G²であり ;

実線と一緒に点線は二重結合を形成し ;

E^3 は CR^8 またはNであり；

TはO、Sまたは NR^2 であり；

Bは結合または $(CH_2)_j$ であり；

jは1、2または3であり；

Qは[1, 2, 4]オキサジアゾリルであり；

Aは $(CH_2)_n$ であり、ここで、1つの CH_2 基はO、S、 $C(O)$ 、 $CH(OH)$ 、 $CH(NR^2R^3)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ または NR^3 で置換されていてもよく；2つの CH_2 基は $CH=CH$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)S$ 、 $SC(O)$ 、 $C(O)NR^2$ または $OC(O)$ で置換されていてもよく；または3つの CH_2 基は $C(O)CH_2S$ 、 $C(O)CH_2C(OH)$ または $C(O)CH_2C(O)$ で置換されていてもよく；nは0、1、2、3、4、5または6であり；

G^1 および G^2 は独立して水素、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、 NR^4R^{44} 、 SO_2 、 C_{1-4} アルキル、 $SO C_{1-4}$ アルキル、 SC_{1-4} アルキルまたはシアノであるか；あるいはヒドロキシ、 NR^4R^{44} 、オキソまたは C_{1-4} アルコキシで適宜置換された、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは C_{2-4} アルキニルであり；

R^2 および R^3 は独立して水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^4 および R^{44} は独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはアリールであり、これらは適宜ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、シアノおよび $S(O)_2Me$ から選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；または一緒になって R^4 および R^{44} は5または6員複素環を形成してもよく；

R^8 は水素、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシまたはベンジルオキシであり；

R^{11} は水素またはヒドロキシであり；

$x+y$ は2、3、4または5であることを条件として；

xは0、1、2または3であり；そして

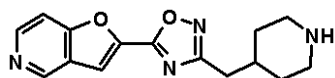
yは1、2、3、4または5である]

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはN-オキシド。

【請求項16】

2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン；

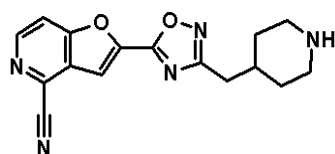
【化4】



または

2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-カルボニトリル；

【化5】



である請求項15に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、Gタンパク質共役受容体(GPCR)作動薬に関する。特に、本発明は、肥満治療(例えば飽満感の調節物質として)、および糖尿病治療に有用なGPR116の作動薬に関する。

【0002】

10

20

30

40

50

肥満は、体の大きさに比べて脂肪組織量が過剰であることを特徴とする。臨床的に、体脂肪量は、ボディマス指数(BMI; 体重(kg)/身長(m)²)またはウエスト周径囲により推定される。人は、BMIが30を超える場合に肥満とみなされ、過体重であることによる医学的帰結が確認されている。体重の増加、特に腹部体脂肪に起因するものが、糖尿病、高血圧、心臓病および他の多くの健康上の合併症、例えば関節炎、脳卒中、胆嚢疾患、筋肉および呼吸に関する異常、背痛さらにはある種の癌などに対するリスクの増大と関連しているというのは、以前から認められている医学的見解である。

【0003】

肥満治療に対する薬理学的アプローチは、エネルギーの摂取と消費のバランスを変化させることにより主に脂肪量を低下させることと関連するものである。脂肪過多症と、エネルギー恒常性の調節にかかわる脳回路の関連性は多くの研究により明白に立証されている。多くの神経ペプチド経路(例えば、神経ペプチドYおよびメラノコルチン)に加えて、セロトニン作動性、ドーパミン作動性、アドレナリン作動性、コリン作動性、内在性カンナビノイド、オピオイドおよびヒスタミン作動性の経路がエネルギーの摂取と消費の中枢制御に関係していることが、直接的および間接的な証拠により示唆されている。さらに視床下部中枢は、体重の維持と肥満度に関与する末梢ホルモン、例えばインスリンおよびレプチン、ならびに脂肪組織由来のペプチドに対して感受性がある。

【0004】

インスリン依存性I型糖尿病およびインスリン非依存性II型糖尿病に関与する病態生理学に向けられた薬物は多くの潜在的副作用を有しており、多くの割合の患者における脂質代謝異常および高血糖に十分に向けられたものではない。治療は、食事、運動、血糖降下薬およびインスリンを用いて、個々の患者のニーズに焦点が合わせられることが多いが、新規な抗糖尿病薬、特に副作用がより少なく、より耐容されるであろう薬物に対して継続的なニーズがある。

【0005】

同様に、高血圧および関連の病理学、例えばアテローム性動脈硬化症、脂質血症、高脂血症および高コレステロール血症を特徴とするメタボリック症候群(シンドロームX)は、負荷時血糖値の異常を導き得るインスリン感受性の低下に関係している。心筋虚血および微小血管の病気は、メタボリック症候群が治療されていないかまたは制御不良であることと関連した病的疾患または症状であることは立証されている。

【0006】

新規な抗肥満および抗糖尿病薬、特に副作用が少なく耐容が良好である薬物に対する継続したニーズが存在する。

【0007】

GPR116は、ヒトおよびラット受容体の両方を開示するWO00/50562においてSNORF25として同定されているGPCRであり、US 6,468,756もマウス受容体を開示している(受託番号: AAN95194(ヒト)、AAN95195(ラット)およびANN95196(マウス))。

【0008】

ヒトにおいて、GPR116は脾臓、小腸、結腸および脂肪組織中で発現する。ヒトGPR116受容体の発現プロファイルは、肥満および糖尿病の治療のための標的としての潜在的有用性を示している。

【0009】

国際特許出願WO2005/061489(本出願の優先日後に公開)は、GPR116受容体作動薬として複素環誘導体を開示している。

【0010】

本発明は、肥満治療(例えば飽満感の調節物質として)、および糖尿病治療に有用なPR116の作動薬に関する。

【0011】

(発明の概要)

10

20

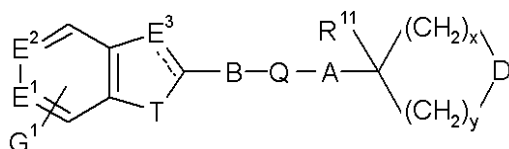
30

40

50

式(I) :

【化1】



(I)

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはN - オキシドは、GPR116の作動薬であり、肥満の予防的または治療的処置、ならびに糖尿病治療に有用である。

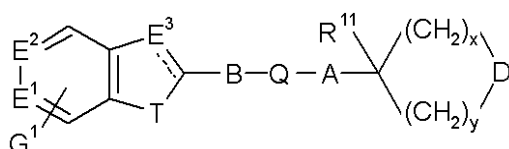
10

【0012】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I) :

【化2】



(I)

20

[式中、

E¹およびE²の一方はNであって、他方はNまたはC-G²であり；

実線と一緒になった点線は適宜二重結合を形成し；

実線と一緒になった点線が二重結合を形成するときには、E³はC R⁸またはNであって、単結合であるときには、E³はC H R⁸、OまたはN R²であり；

TはO、S、N R²、(C H₂)₂またはE⁴ = E⁵(E⁴およびE⁵は独立してC HまたはN)であり；

Bは結合、- C H₂ = C H₂ - または(C H₂)_jであり；

jは1、2または3であり；

Qは結合、C(O)Sまたは5もしくは6員芳香族複素環であり；

30

Aは(C H₂)_nであり、ここで、1つのC H₂基はO、S、C(O)、C H(O H) C H(H a l) C H(N R² R³)、S(O)、S(O)₂またはN R³で置換されていてもよく；2つのC H₂基はC H = C H、C(O)O、C(O)S、S C(O)、C(O)N R²またはO C(O)で置換されていてもよく；または3つのC H₂基はC(O)C H₂ S、C(O)C H₂ C(O H)またはC(O)C H₂ C(O)で置換されていてもよく；nは0、1、2、3、4、5または6であり；

G¹およびG²は独立して水素、ハロゲン、C F₃、C₁₋₄アルコキシ、N R⁴ R⁴⁴、S O₂ C₁₋₄アルキル、S O C₁₋₄アルキル、S C₁₋₄アルキルまたはシアノであるか；あるいはヒドロキシ、N R⁴ R⁴⁴、オキソまたはC₁₋₄アルコキシで適宜置換された、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニルまたはC₂₋₄アルキニルであり；

DはC H R⁹またはN R¹を表し；

40

R¹はC(O)O R⁵、C(O)R⁵、S(O)₂R⁵、C(O)N R⁵ R¹⁰、C(O)N R⁵ R⁵⁵、C₁₋₄アルキレン - C(O)O R⁵、C(O)C(O)O R⁵、S(O)₂R⁵、C(O)R⁵またはP(O)(O - P h)₂であるか；あるいはヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、どちらも適宜C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル - O H、ハロゲン、C₁₋₄フルオロアルキル、ヘテロシクリル、C(O)O C₁₋₄アルキルから選択される1つまたは2つの基により置換されていてもよく；

R²およびR³は独立して水素またはC₁₋₄アルキルであり；

R⁴およびR⁴⁴は独立して水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキルまたはアリールであり、これらは適宜ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C F₃、C₁₋₄アルコキシ、シアノおよびS(O)₂Meから選択される1つまたは2つの置換基で置換されていてもよく；または

50

一緒になって R^4 および R^{44} は 5 または 6 員複素環を形成してもよく；

R^5 および R^{55} は独立して C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニルであり、これらはいずれも適宜 1 つまたはそれ以上のハロゲン原子、 NR^{66} 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ またはシアノで置換されていてもよく、そして O または S で置換されている CH_2 基を含んでいてもよく；あるいは C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロシクリルまたは C_{1-4} アルキレンヘテロアリールであり、これらはいずれもハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^7 、 CN 、 NR^7R^{77} 、 SO_2Me 、 NO_2 または $C(O)OR^7$ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく；

10

R^6 、 R^{66} 、 R^7 および R^{77} は各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであるか；または一緒になって、 R^6 と R^{66} または R^7 と R^{77} は 5 または 6 員複素環を形成してもよく；

R^8 は水素、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシまたはベンジルオキシであり；

R^9 は C_{3-6} アルキルであり；

R^{10} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{11} は水素またはヒドロキシであり；

$x + y$ が 2、3、4 または 5 であることを条件として；

x は 0、1、2 または 3 であり；そして

y は 1、2、3、4 または 5 である]

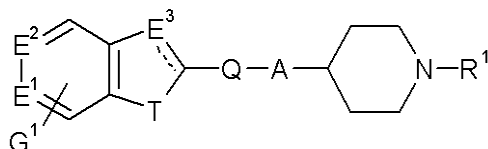
で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩または N - オキシドに関する。

20

【0013】

本発明の 1 つの態様において、式 (I) の化合物は式 (I a)：

【化 3】



(I a)

[式中、

30

E^1 および E^2 の一方は N であって、他方は N または $C-G^2$ であり；

実線と一緒になった点線は適宜二重結合を形成し；

実線と一緒になった点線が二重結合を形成するときには、 E^3 は CH または N であって、単結合であるときには、 E^3 は CH_2 または NR^2 であり；

T は O、S、 NR^2 、 $(CH_2)_2$ または $E^4 = E^5$ (E^4 および E^5 は独立して CH または N) であり；

Q は結合、 $C(O)S$ または 5 もしくは 6 員芳香族複素環であり；

A は $(CH_2)_n$ であり、ここで、1 つの CH_2 基は O、 $C(O)$ または NR^3 で置換されていてもよく、または 2 つの CH_2 基が $CH=CH$ で置換されていてもよく；n は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

40

G^1 および G^2 は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、 NR^4R^{44} またはシアノであり；

R^1 は $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、 $C(O)NR^5R^{55}$ または 5 もしくは 6 員の窒素含有ヘテロアリール基であり；

R^2 および R^3 は独立して水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^4 および R^{44} は独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたはアリールであり、これらは適宜ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、シアノおよび $S(O)_2Me$ から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されていてもよく；または一緒になって R^4 および R^{44} は 5 または 6 員複素環を形成してもよく；

R^5 および R^{55} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル (いずれ

50

もシアノ、 $\text{CHa1}_p\text{H}_{3-p}$ 、 OR^6 または NR^6R^{66} で適宜置換されていてもよい)であるか、または C_{3-7} シクロアルキルもしくは4～7員のヘテロシクリル(いずれも C_{1-4} アルキルで適宜置換されていてもよい)であるか、またはアリールもしくはヘテロアリール(いずれもハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 OR^7 、 COOR^7 、シアノ、 $\text{S(O)}_2\text{Me}$ 、 NR^7R^{77} およびニトロから選択される1つまたは2つの置換基で適宜置換されていてもよい)であり；

R^6 、 R^{66} 、 R^7 および R^{77} は各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであるか；または一緒になって、 R^6 と R^{66} または R^7 と R^{77} は独立して5または6員複素環を形成してもよく；

Ha1 はフルオロまたはクロロであり；そして

p は1、2または3である]

で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくはN - オキシドである。

【0014】

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

Bは、好ましくは結合を表す。

【0015】

本発明の1態様において、Aは $(\text{CH}_2)_n$ (式中、1つの CH_2 基はO、 C(O) または NR^3 で置換されていてもよく、または2つの CH_2 基が $\text{CH}=\text{CH}$ で置換されていてもよい)である。 n は好ましくは0、1、2、3または4である。

【0016】

A基の例には、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH})_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{C(O)}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C(Cl)}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ および $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ が含まれる。

【0017】

Qが5または6員の芳香族複素環を表すとき、 n は好ましくは0、1または2(特に1または2)であって、Aは好ましくは CH_2 、 CH_2O または CH_2NR^3 である。Qが結合を表すとき、 n は好ましくは2、3または4であり、特に2である。

【0018】

本発明の1つの態様において、 E^3 は CH またはNである。 E^3 は好ましくは CH である。

Tは、好ましくはO、S、 NR^2 (例えば $-\text{NH}$)または $\text{E}^4=\text{E}^5$ (例えば $-\text{N}=\text{CH}-$)であり、より好ましくはOである。TがOを表すとき、 E^1 は好ましくは $\text{C}-\text{G}^2$ を表し、 E^2 はNを表す。

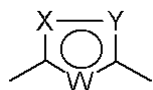
【0019】

Qは、好ましくは結合またはN、OおよびSから選択される3つまでのヘテロ原子を含む芳香族複素環である。本発明の1つの態様において、Qは結合である。

【0020】

Qは、好ましくは以下の式で示される、O、NおよびSから選択される3つまでのヘテロ原子を含む5員芳香族複素環である：

【化4】



[式中、W、XおよびYはヘテロ原子の位置を表すか、あるいは CH を表す]。

【0021】

Qが表し得る具体的な芳香族複素環には、オキサジアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、チアゾールおよびピラゾールが含まれる。

好ましくはW、XおよびYのうち2つはNであって、他方はOである。

Wは好ましくはNである。

Qによって記載される芳香族複素環は、好ましくはオキサジアゾリルであり、より好ましくは[1, 2, 4]オキサジアゾリルである。

【0022】

Dは、好ましくはNR¹を表す。

本発明の1態様において、G¹は水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、CF₃、C₁₋₄アルコキシ、NR⁴R⁴⁴またはシアノ(例えば水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、CF₃、C₁₋₄アルコキシまたはシアノ)である。G¹基の例として、水素、ハロゲン(例えば塩素)、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ジメチルアミノメチル、-CH(O)、ピロリジン-1-イルメチルが含まれる。G¹は好ましくは水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはシアノであり、より好ましくは水素またはシアノである。別の好ましいG¹基はメチルである。

10

【0023】

本発明の1つの態様において、G²は水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、CF₃、C₁₋₄アルコキシ、NR⁴R⁴⁴またはシアノである。G²基の例には、水素およびハロゲン(例えばCl)が含まれる。G²は好ましくは水素、ハロゲンまたはシアノであり、より好ましくは水素である。別の好ましいG²基はC₁₋₄アルキル、特にメチルである。他の好ましいG²基は水素、メチルおよびシアノである。

20

【0024】

本発明の1つの態様において、R¹は好ましくはC(O)OR⁵、C(O)R⁵、C(O)NR⁵R⁵⁵または5もしくは6員の窒素含有ヘテロアリール基であり、より好ましくはC(O)OR⁵である。本発明の第二の態様において、R¹は好ましくはC(O)OR⁵、C(O)NR⁵R¹⁰、C₁₋₄アルキレン-C(O)OR⁵、C(O)C(O)OR⁵、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、S(O)₂R⁵、C(O)R⁵またはP(O)(O-Ph)₂であり；特にC(O)OR⁵、C(O)NR⁵R¹⁰、C₁₋₄アルキル-C(O)OR⁵、ヘテロアリール、S(O)₂R⁵またはC(O)R⁵であり；特にC(O)OR⁵、C(O)NR⁵R¹⁰、ヘテロアリール、S(O)₂R⁵またはC(O)R⁵である。より好ましくは、R¹はC(O)OR⁵、C(O)NR⁵R¹⁰またはヘテロアリールである。R¹は最も好ましくはCOOR⁵である。R¹がヘテロアリールであるときには、ヘテロアリール環は好ましくはピリミジニルであり、特にピリミジン-2-イルである。

30

R¹が適宜置換されたヘテロシクリルまたはヘテロアリールであるときには、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲンで置換されているのが好ましい。

【0025】

R²基の例には水素およびメチルが含まれる。

R³基の例には水素、メチル、エチルおよびプロピルが含まれる。R³は好ましくはC₁₋₄アルキルであり、特にメチルまたはエチルである。

R⁴基の例にはメチルが含まれる。

【0026】

本発明の1つの態様において、R⁵およびR⁵⁵は独立してC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル(いずれもシアノ、CHa1_pH_{3-p}、OR⁶またはNR⁶R⁶⁶で適宜置換されていてもよい)、またはC₃₋₇シクロアルキルもしくは4~7員ヘテロシクリル(いずれもC₁₋₄アルキルで適宜置換されていてもよい)またはアリールもしくはヘテロアリール(いずれもハロゲン、C₁₋₄アルキル、CF₃、OR⁷、COOR⁷、シアノ、S(O)₂Me、NR⁷R⁷⁷およびニトロから選択される1つまたは2つの置換基で適宜置換されていてもよい)であり、式中Ha1はフルオロまたはクロロを表し、pは1、2または3である。好ましくは、R⁵はC₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニルまたはC₂₋₈アルキニル(1つまたはそれ以上のハロゲン原子またはシアノで適宜置換される)を表し、OまたはSで置換され得るCH₂基を含んでいてもよく；またはC₃₋₇シクロアルキル、アリールもしくはC

40

50

$_{1-4}$ アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル(いずれもハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^7 、 CN 、 NR^7R^{77} 、 NO_2 または $C(O)OC_{1-4}$ アルキルから置換される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)を表す。より好ましくは、 R^5 は C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニル(1つまたはそれ以上のハロゲン原子またはシアノで適宜置換される)を表し、 O または S で置換され得る CH_2 基を含んでいてもよい；または C_{3-7} シクロアルキルもしくはアリール(いずれもハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^7 、 CN 、 NR^7R^{77} 、 NO_2 または $C(O)OC_{1-4}$ アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)を表す。最も好ましい R^5 基は C_{3-5} アルキル(1つまたはそれ以上のハロゲン原子またはシアノで適宜置換されており、 O または S で置換された CH_2 基を含んでいてもよい)または C_{3-5} シクロアルキル(C_{1-4} アルキルで適宜置換される)である。本発明の1つの態様において、 R^5 で表される基は置換されていない。

10

【0027】

本発明の1つの態様において、 $x + y$ は2、3または4である。本発明の好ましい態様において、 x および y は各々1を表す。本発明のより好ましい態様において x および y は各々2を表す。

【0028】

適当な $n + j$ は1、2、3、4、5または6に等しい。

好ましくは R^{11} は H を表す。

B と Q の両方が結合を表すとき、適当な基 A は NR^3 を表さない。

20

$B - Q - A$ が $-NHC_{1-4}$ アルキル-を表し、 D が NR^1 を表すとき、適当な基 R^5 は C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニル(いずれも1つまたはそれ以上のハロゲン原子、 NR^6R^{66} 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $OC(O)R^6$ またはシアノで適宜置換されていてもよく、 O または S で置換された CH_2 基を含んでいてもよい)；または C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、 C_{1-4} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{1-4} アルキレンヘテロシクリル(いずれもハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OR^7 、 CN 、 NR^7R^{77} 、 SO_2Me 、 NO_2 または $C(O)OR^7$ から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されてもよい)を表す。

【0029】

各変化体のための好ましい基を、各変化体について別々に上で一般的に列挙したが、本発明の好ましい化合物には、式(I)における数個または各々の変化体が、各変化体のための好ましい基、より好ましい基または特に列挙された基から選択される化合物が含まれる。ゆえに、本発明は好ましい基、より好ましい基および特に列挙された基の全ての組み合わせを含むことを意図している。

30

【0030】

言及され得る本発明の具体的な化合物は、実施例に含まれる化合物およびその医薬的に許容し得る塩である。

【0031】

本明細書で用いられる場合、特に明記しない限り、「アルキル」ならびに接頭辞「アルカ(alk)」を有する他の基、例えば、アルケニル、アルキニルなどは、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組み合わせであり得る炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどが含まれる。「アルケニル」、「アルキニル」および他の同様の用語には、少なくとも1つの不飽和炭素-炭素結合を有する炭素鎖が含まれる。

40

【0032】

用語「フルオロアルキル」には、1つまたはそれ以上のフッ素原子、例えば CH_2F 、 CHF_2 および CF_3 で置換されたアルキル基が含まれる。

【0033】

用語「シクロアルキル」は、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環式および二環式の飽和および部分飽和炭素環を含む。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シク

50

ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。部分飽和シクロアルキル基の例には、シクロヘキセンおよびインダンが含まれる。シクロアルキル基は、通常、全部で3～10個(例えば、3～6個、または8～10個)の環炭素原子を含むであろう。

【0034】

用語「ハロ」、「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素原子を含む。

【0035】

用語「アリール」は、フェニルおよびナフチルを含み、特にフェニルを含む。

【0036】

特に明記しない限り、用語「ヘテロシクリル」および「複素環」は、4～10員の単環式および二環式飽和環、例えばN、OおよびSから選択される、3つまでのヘテロ原子を含む4～7員の単環式飽和環を包含する。複素環の例には、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカン(thiocane)、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、[1,3]ジオキサン、オキサゾリジン、ピペラジンなどが含まれる。他の複素環の例には、硫黄含有環の酸化体が含まれる。従って、テトラヒドロチオフェン・1-オキシド、テトラヒドロチオフェン・1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン・1-オキシドおよびテトラヒドロチオピラン・1,1-ジオキシドも、複素環であるとみなす。

【0037】

特に明記しない限り、用語「ヘテロアリール」は、単環式および二環式の5～10員、例えば単環式5または6員の、N、OおよびSから選択される4つまでのヘテロ原子を含むヘテロアリール環を包含する。このようなヘテロアリール環の例として、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルが挙げられる。二環式ヘテロアリール基には、5または6員ヘテロアリール環がフェニルまたは別の複素芳香族基に融合している二環式複素芳香族基が含まれる。このような二環式芳香族複素環の例として、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリンおよびプリンが挙げられる。

【0038】

本明細書中に記載する化合物は、1つまたはそれ以上の不斉中心を含むことがあり、従ってジアステレオマーおよび光学的異性体を生じる可能性がある。本発明は、そのような全ての可能なジアステレオマー、ならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、全ての可能な幾何異性体、およびそれらの医薬的に許容し得る塩を含む。上記の式(I)は、特定の位置での限定的な立体化学を付さずを示す。本発明は、式(I)の全ての立体異性体およびそれらの医薬的に許容し得る塩を含む。さらに、立体異性体の混合物、ならびに単離された個別の立体異性体も含む。該化合物の製造に使用する合成法の過程で、または当業者にとって知られているラセミ化もしくはエピマー化の方法を用いる際に、該方法の生成物は立体異性体の混合物であり得る。

【0039】

式(I)の化合物の互変異性体が存在する場合に、他に特に記載または言及する以外は、本発明は、あらゆる可能な互変異性体およびその医薬的に許容し得る塩、およびそれらの混合物を含む。

【0040】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容し得る塩が溶媒和物の形態または多形態で存在する場合には、本発明は、あらゆる可能な溶媒和物および多形態を含む。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、溶媒が薬理的に許容し得る限り、特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトンなどを使用することができる。

【 0 0 4 1 】

用語「医薬的に許容し得る塩」とは、医薬的に許容し得る非毒性の塩基または酸から製造される塩を意味する。本発明の化合物が酸性である場合には、その対応する塩は、医薬的に許容し得る非毒性の塩基(無機塩基および有機塩基を含む)から都合良く製造することができる。該無機塩基から得られる塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅(第二銅(ic)および第一銅(ous))、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩が含まれる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム塩が、特に好ましい。医薬的に許容し得る有機非毒性塩基由来の塩には、第一級、第二級、および第三級のアミン、ならびに環状アミンおよび置換アミン(例えば、天然および合成の置換アミン)の塩が含まれる。塩を形成し得る他の医薬的に許容し得る有機非毒性塩基としては、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N', N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。

10

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物が塩基性である場合には、その対応する塩は、医薬的に許容し得る非毒性の酸(無機酸および有機酸を含む)から都合良く製造することができる。このような酸には例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。

20

【 0 0 4 3 】

式(I)の化合物は医薬的な使用を意図しているので、それらは実質的に純粋な形態、例えば少なくとも純度60%、より適当には少なくとも純度75%、特に少なくとも純度98%(%は、重量対重量ベース)な形態で提供されるのが好ましい。

【 0 0 4 4 】

式(I)の化合物を、以下に記載するように製造することができるが、式中、E¹、E²、E³、T、G¹、B、Z、A、x、yおよびDは上で定義した通りであり、R¹¹が水素である化合物について以下の反応式中で説明する。

30

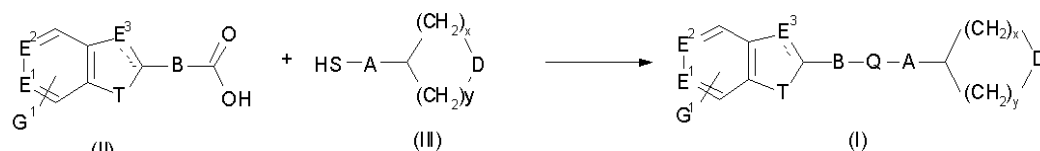
【 0 0 4 5 】

QがC(O)Sである式(I)の化合物は、適当な酸(II)を適当なチオール(III)と共に、反応式1に示すように、このような縮合反応のための通常の試薬、例えばEDCIを用いて縮合することにより製造することができる(Pottorf, R. S.; Szeto, P. Handbook of Reagents for Organic Synthesis中: Activating Agents and Protecting Groups; Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: Chichester, 1999; pp 186-188)。酸(II)およびチオール(III)は、どちらも市販品として入手可能であるかまたは既知の方法を用いて容易に製造される。

40

反応式 1

【 化 5 】



【 0 0 4 6 】

Qが芳香族複素環である式(I)の化合物を、適当な芳香複素環形成反応により製造することができる。例えば、Qが[1,2,4]オキサジアゾール環である場合、式(I)の化合物

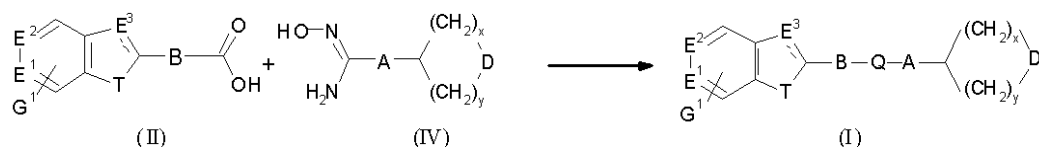
50

は、反応式 2 に説明する方法に従い製造することができ(Hemming, K. J. Chem. Res., Synop. 2001, 209-216 & 601-620)、反応式中、式(IV)のアミドキシムを式(II)の酸と縮合する。酸(II)およびアミドキシム(IV)は、どちらも商業的に入手可能であるかまたは既知の方法を用いて製造される。縮合は、まず、式(II)化合物の活性化を必要とし、それは例えば混合された無水物の形成(酸を、THFまたはトルエンなどの適当な溶媒中、トリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下、イソブチルクロロホルメートなどのクロロホルメートで処理する)により行われ、次いで式(IV)の化合物を添加する。または、式(II)の化合物を、酸ハライド(酸を CH_2Cl_2 -DMFなどの適当な溶媒中、例えば塩化オキサリルで処理することにより生じる)への変換により活性化してもよい。式(IV)のアミドキシムと式(II)の酸の縮合により生じた中間体を、適当な溶媒、例えばトルエンまたはキシレンに溶解し、還流下に加熱し、同時にDean-Stark装置またはモレキュラーシーブにより水を除去して式(I)のオキサジアゾールを得る。反応式 3 に示すように、対応する“逆”[1, 2, 4]オキサジアゾールを、アミドキシム(IVa)と式(IIa)の酸の縮合により製造してもよい。

10

反応式 2

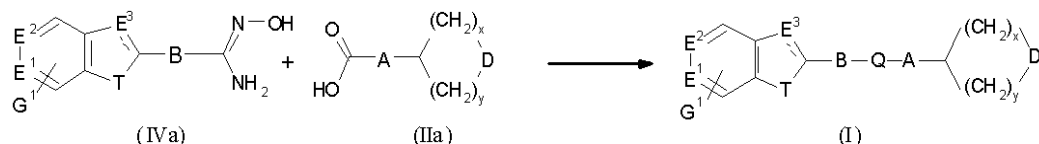
【化 6】



20

反応式 3

【化 7】



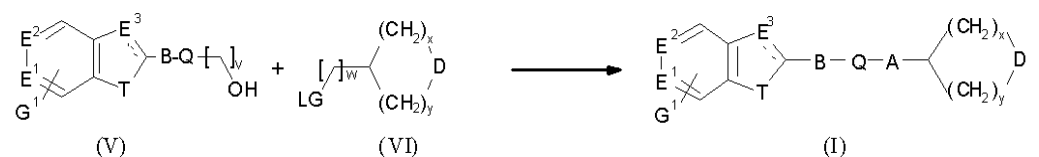
【0047】

反応式 4 (LG はクロロ、ブロモ、ヨード、アルカンスルホネートまたはアレーンスルホネートであって、 $v + w \leq 5$ であることを条件として v および w は、独立して0、1、2、3、4または5である)に示すように、Aにおける CH_2 基の1つがOと置換されている式(I)の化合物は、適当なハロゲン化アルキルまたはスルホン酸エステル(VI)で適当なアルコール(V)をアルキル化することにより製造することができる。反応は通常、塩基、例えばカリウムtert-ブトキシドを用いて行う(Hall, S.E., et al. J. Med. Chem. 1989, 32, 974-984)。アルコール(V)、ならびにハロゲン化アルキルまたはスルホン酸エステル(VI)はいずれも商業的に入手可能であるかまたは、既知の方法を用いて容易に製造される。別法では、反応式 5 (LG、 v および w は上記の通り)に示すように、二環式反応物とD含有反応物の間で、アルコールとLG官能基を交換することができる。

30

反応式 4

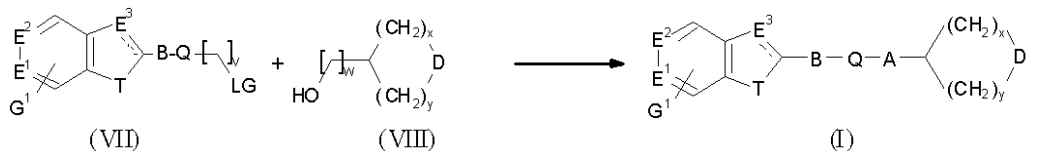
【化 8】



40

反応式 5

【化 9】



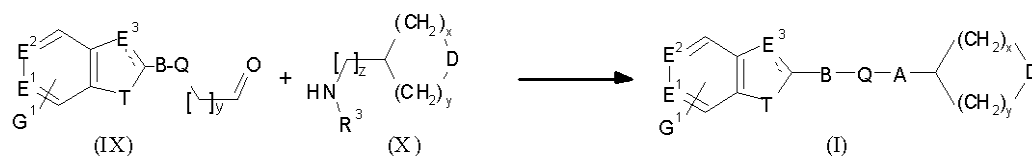
50

【 0 0 4 8 】

Aにおける CH_2 基のうちの1つが NR^3 で置換されている式(I)の化合物は、反応式6($y+z=4$ であることを条件として、 y および z は独立して0、1、2、3または4である)に示すように、適当なアルデヒド(IX)を用いた適当なアミン(X)の還元アルキル化により製造することができる。この反応は通常、適当な還元剤、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて行う(Abdel-Magid, A.F. et al., J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862)。アルデヒド(IX)、ならびにアミン(X)はどちらも商業的に入手可能であるか、または既知の方法を用いて容易に製造される。別法として、反応式7(y および z は上記の通り)に示すように、二環式反応物とD含有反応物の間で、アミンおよびアルデヒド官能基を交換することができる。

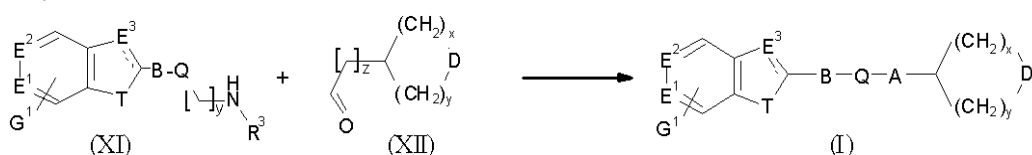
反応式 6

【 化 1 0 】



反応式 7

【 化 1 1 】

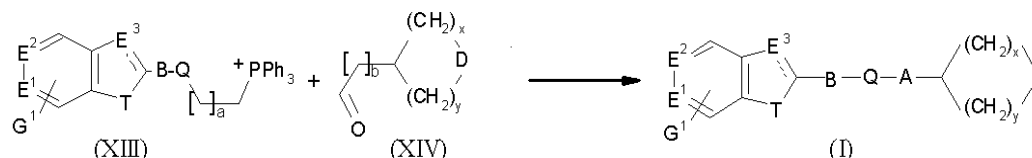


【 0 0 4 9 】

Aにおける2つの CH_2 が $\text{CH}=\text{CH}$ と置換されている式(I)の化合物は、適当なホスホニウム塩(XIII)と適当なアルデヒド(XIV)の間のウィッティヒ反応により、反応式8($a+b=4$ であることを条件として a および b は独立して0、1、2、3または4である)に示すように、製造することができる。反応は、適当な塩基、例えば NaOMe または LiHMDS の存在下に行う(March, J. Advanced Organic Chemistry, 4th edn.; Wiley: New York, 1992; pp 956-963)。ホスホニウム塩(XIII)ならびにアルデヒド(XIV)は、どちらも市販品として入手可能であるかまたは、既知の方法を用いて容易に製造される。Aが $(\text{CH}_2)_n$ (n は2、3、4、5または6)である式(I)の化合物は、 $\text{CH}=\text{CH}$ 単位を含む上記の式(I)化合物から、例えばパラジウム炭を触媒として用いた水素化反応により容易に製造することができる。

反応式 8

【 化 1 2 】



【 0 0 5 0 】

R^1 が $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ またはヘテロアリアルである式(I)の化合物を、反応式9に示す経路により製造してもよい。式(XV)の化合物(PG が適当な保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc)を表す)を、上記の反応式1~8に概説したように合成してもよい。保護基を、適当な条件下でまず除去して、式(XVI)の化合物を得る。Boc基である場合には、この反応は、式(XV)の化合物を適当な酸、例えばトリフルオロ酢酸(Fyfe, M. C. T. et al. 国際特許公開 WO 04/72031)を用いて、適当な溶媒、例えば CH_2Cl_2 中で処理することにより達成される。式(XVI)の化合物を、クロロホルメート $\text{Cl}-\text{R}^1$ (通常、商業的に入手可能であるかまたは容易に製造することができる)を用いて適当な溶媒、例えば CH_2Cl_2 中、適当な塩基、例えばトリエチルアミ

10

20

30

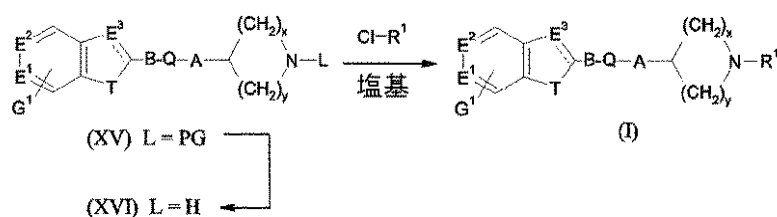
40

50

ンの存在下に処理することにより(Picard, F., et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 3406-3417)、式(I)(R^1 は $C(O)OR^5$ である)の化合物が得られる。同様に、式(XVI)の化合物をスルホニルクロリド、カルボン酸クロリドおよびカルバミルクロリド $Cl-R^1$ (通常、商業的に入手可能であるかまたは容易に製造することができる)を用いて、適当な溶媒、例えば CH_2Cl_2 中、適当な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に反応させて各々、式(I)(R^1 は各々 $S(O)_2R^5$ 、 $C(O)R^5$ および $C(O)NR^5R^{5'}$)の化合物を得てもよい。さらに、 R^1 がヘテロアリールである式(I)の化合物は、適当なヘテロアリールクロリドまたはブロミドを用いて、 $Pd(O)$ 触媒下に、適当なりガンドおよび塩基の存在下にアミン(XVI)を反応させることにより製造してもよい(Urgaonkar, S.;Hu, J.-H.;Verkade, J. G. J. Org. Chem. 2003, 68, 8416-8423)。別法では、 R^1 がヘテロアリールである式(I)の化合物は、塩基の存在下ヘテロアリールクロリドを用いた、アミン(XVI)の縮合により製造してもよい(Barillari, C. et al. Eur. J. Org. Chem. 2001, 4737-4741; Birch, A. M. et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 3342-3355)。 $R^{5'}$ が水素である式(I)の化合物は、式(XVI)の化合物を式 $O=C=N-R^5$ で示されるイソシアネートと反応させることにより製造してもよい。

反応式 9

【化 1 3】



【 0 0 5 1】

G^1 が CN である式(I)の化合物は、対応する非置換アジンからReissert反応により製造することができる(Fife, W. K. J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377)。同様の反応を用いて G^1 がハロゲンである化合物を製造することができる(Walters, M. A.; Shay, J. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578)。 G^1 がハロゲンである化合物を、遷移金属により触媒されたクロスカップリング反応により、 G^1 が C_{1-4} アルキルである対応する化合物に変換することができる(Furstner, A., et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863)。別法では、 G^1 がメチルである化合物は、適当なN-アルコキシピリジニウム種(対応する非置換アジンのN-オキシドをアルキル化することにより製造される)を、メチルマグネシウムハライドと反応させることにより製造することができる(Bosch, J. et al. An. Quim. 1975, 71, 835-837)。

【 0 0 5 2】

他の式(I)の化合物は、上に記載した方法と類似の方法または本質的に既知の方法により製造してもよい。

さらに、式(I)の化合物の製造についての詳細は、実施例に記載する。

【 0 0 5 3】

式(I)の化合物は、1個ずつ、または、少なくとも2個、例えば5~1000個、より好ましくは10~100個の式(I)の化合物からなる化合物ライブラリーとして、製造することができる。化合物ライブラリーは、溶液か、固相化学のいずれかを用い、当業者に知られた手順を用いて、コンビナトリアル「スプリット・ミックス法」によるアプローチまたは多重パラレル合成で製造することができる。

【 0 0 5 4】

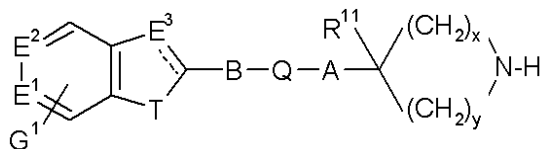
式(I)の化合物の合成の間、中間体化合物の不安定な官能基(例えば、ヒドロキシ、カルボキシおよびアミノ基)を保護してもよい。保護基は、式(I)化合物の合成においてどの段階で除去してもよいし、または式(I)の最終化合物に存在していてもよい。種々の不安定な官能基が保護されるであろう方法、および生じた保護誘導体を開裂する方法についての総合的な議論は、例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene

and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd editionにおいて与えられている。

【 0 0 5 5 】

あらゆる新規な中間体、例えば上で定義された中間体は、式(Ⅰ)化合物の合成において利用されるであろうし、ゆえにそれらもまた本発明の範囲内に含まれるが、例えば式(XVI)：

【 化 1 4 】



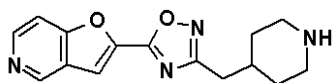
10

(XVI)

[式中、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 T 、 G^1 、 R^{11} 、 B 、 Q 、 A 、 x および y 基は上記で式(Ⅰ)化合物のために定義した通りである]で示される化合物が挙げられる。式(XVI)化合物の範囲内にある化合物の具体例として：

2 - (3 - ピペリジン - 4 - イルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル)フロ[3, 2 - c]ピリジン

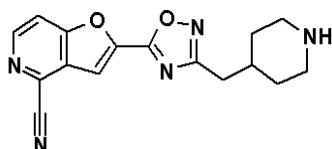
【 化 1 5 】



20

；および、2 - (3 - ピペリジン - 4 - イルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル)フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4 - カルボニトリル

【 化 1 6 】



30

が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

本発明のさらに別の態様には、式(XVI)の化合物(E^1 、 E^2 、 E^3 、 T 、 G^1 、 Q および A 基は式(Ⅰa)化合物のために上で定義した通りであって、 R^{11} は水素を表し、 B は結合を表し、 x および y は各々2を表す)が包含される。

【 0 0 5 7 】

上で指摘したように、式(Ⅰ)の化合物は、GPR116作動薬として、例えば肥満および糖尿病の治療および/または予防に有用である。そのような使用のために、式(Ⅰ)の化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与されるであろう。

【 0 0 5 8 】

40

さらに本発明は、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を、医薬品として使用するために提供する。

【 0 0 5 9 】

本発明は、式(Ⅰ)の化合物を、医薬的に許容し得る担体と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【 0 0 6 0 】

好ましくは、本発明の組成物は、医薬的に許容し得る担体、および非毒性の治療的有効量の式(Ⅰ)化合物またはその医薬的に許容し得る塩を包含する。

【 0 0 6 1 】

さらに、本発明は、GPR116を調節することにより病気を治療する、結果として例

50

えば飽満感の調節による肥満の予防的または治療的処置のため、または糖尿病の治療のための、医薬的に許容し得る担体および非毒性の治療的有效量の式(Ⅰ)化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0062】

本発明の医薬組成物は、他の治療成分またはアジュバントを含む場合もある。本発明の組成物は、任意の特定の場合において最も適した経路は、活性成分が投与される個々の宿主、およびその疾患または症状の性質と重症度に依存するであろうが、経口、経腸、局所および非経口(皮下、筋肉内および静脈内を含む)投与に適した組成物を含む。医薬組成物は、単位投薬形態で好都合に提示され、医薬分野で周知の任意の方法によって製造され得る。

10

【0063】

実際に、式(Ⅰ)の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩は、従来の医薬配合技術に従い、医薬担体との密な混合物中に活性成分として組み合わせることができる。担体は、例えば、経口または非経口(静脈内を含む)投与のために望ましい製剤形態に応じて多様な形態を取り得る。

【0064】

従って、本発明の医薬組成物は、各々が予め決められた量の活性成分を含むカプセル、サシットまたは錠剤などの経口投与に適した個別単位として提示され得る。さらに、本発明の組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水性液体中の懸濁液として、非水性液体として、水中油型乳剤として、または油中水型乳液として、与えられ得る。上で述べた一般的な投薬形態に加えて、式(Ⅰ)の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩は、制御放出法および/または送達手段によって投与してもよい。組成物は、製薬学のどの方法によって製造してもよい。一般的に、そのような方法には、活性成分と、1またはそれ以上の必要な成分を構成する担体を合わせる工程が含まれる。通常、組成物は、活性成分と液体担体または微粉化した固体担体または両方を均一かつ密に混合することにより製造される。次いで生成物は、望ましく提示されるよう好都合に形作ることができる。

20

【0065】

さらに、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、1またはそれ以上の他の治療的に活性な化合物との組合せによる医薬組成物に包含され得る。

【0066】

用いられる医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例には、乳糖、白土、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が含まれる。液体の担体の例は、糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油および水である。気体の担体の例には、二酸化炭素および窒素が含まれる。

30

【0067】

経口投与形態のための組成物の製造において、あらゆる好都合な医薬媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、着香料、保存剤、着色剤などを用いて、懸濁液、エリキシルおよび溶液などの経口液体製剤を形成してもよく；一方、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いて、粉末、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成してもよい。投与が容易であるので錠剤およびカプセルは、好ましい経口投薬単位であり、ゆえに、固体の医薬担体が用いられる。適宜、錠剤を、標準的な水性または非水性技術によって、コーティングしてもよい。

40

【0068】

本発明の組成物を含む錠剤を、適宜1またはそれ以上の補助的な成分またはアジュバントを用いて、圧縮または成形により製造することができる。圧縮錠剤は、例えば、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合することもある粉末または顆粒などの自由流動形態にある活性成分を適当な機械で圧縮することにより、製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械で

50

、成形することによって製造することができる。各錠剤は、好ましくは、約 0.05 mg から約 5 g の活性成分を含み、各カプセルまたはカプセルは活性成分を約 0.05 mg から約 5 g 含むのが好ましい。

【0069】

例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、全組成の約 5 ~ 約 95 パーセントに変化させ得る担体物質の適当で好都合な量と配合させた、約 0.5 mg から約 5 g の活性薬物を含むことができる。単位投与形態は、一般的に、約 1 mg から約 2 g、通常、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg または 1000 mg の活性成分を含むであろう。

【0070】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、活性化合物の水溶液または水中懸濁液として製造され得る。適当な界面活性剤には、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどが包含され得る。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物において製造することもできる。さらに保存剤は、微生物の有害な増殖を防ぐために包含され得る。

【0071】

注射使用に適した本発明の医薬組成物は、滅菌した水性溶液または分散液を含む。さらに、本発明の組成物は、そのような滅菌注射溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末という形態であり得る。全ての場合において、最終的な注射形態は滅菌でなければならない。医薬組成物は、製造および貯蔵の状態、安定でなければならない；従って、好ましくは、細菌および菌類などの微生物の汚染作用に対抗して保存すべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、植物油およびそれらの適当な混合物を含む溶媒または懸濁媒体であってよい。

【0072】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤などの局所使用に適した形態を取ることができる。さらに、本発明の組成物は、経皮的な手段での使用に適した形態であってもよい。これらの製剤は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩を用いて、従来の加工方法により製造され得る。例として、クリームまたは軟膏は、親水性材料と水を約 5 重量%から約 10 重量%の化合物と共に混合することにより製造し、所望の稠度を有するクリームまたは軟膏を得る。

【0073】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である、経腸投与に適した形態形体であってもよい。混合物は単位投与量の坐剤を形成するのが、好ましい。適当な担体には、当分野で一般的に用いられるココアバターおよび他の物質が含まれる。坐剤は、軟化または溶融した担体と組成物を最初に混合し、次いで、冷却して型の中に成形することにより好都合に作ることができる。

【0074】

前述の担体成分に加えて、上記の医薬製剤は、必要に応じて、1またはそれ以上の付加的な担体成分、例えば、希釈液、緩衝液、着色料、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤(抗酸化剤を含む)を包含し得る。さらに、対象となる受容者の血液と製剤を等張にするために、他のアジュバントが包含されていてもよい。式(I)の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩を含む組成物は、粉末または液体濃縮形態で製造してもよい。

【0075】

一般的に、1日に体重 1 kg 当たり 0.01 mg ~ 約 150 mg の回数での投与量レベル、あるいは1日に患者 1 人当たり、約 0.5 mg ~ 約 7 g の投与量レベルは、上で示した症状の治療に有用である。例えば、肥満は、1日に体重 1 kg 当たり約 0.01 ~ 50 mg、あるいは1日に患者 1 人当たり約 0.5 mg ~ 約 3.5 g の化合物の投与により有効に治療されるであろう。

【0076】

しかしながら、任意の特定の患者のための具体的な投与レベルは、年齢、体重、総合的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬の組み合わせおよび治療を受けている個々の疾患の重症度を含む多様な要因に依存するであろうことは理解される。

【 0 0 7 7 】

式(I)の化合物は、G P R 1 1 6 が関与している疾患または症状の治療に用いることができる。

【 0 0 7 8 】

ゆえに本発明は、G P R 1 1 6 が関与している疾患または症状を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量を、それを必要としている被験体に投与する工程からなる方法も提供する。G P R 1 1 6 が関与している疾患または症状には、肥満および糖尿病が含まれる。本出願の背景において肥満治療は、肥満および過剰な食物摂取と関連した他の摂食異常などの疾患または症状を、例えば食欲および体重の低下、体重低下の維持およびリバウンドの予防、糖尿病(1型および2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン耐性および糖尿病合併症、例えば神経障害、腎症、網膜症、白内障、心血管系合併症および異常脂質血症を含む)の予防により処置することを包含することを意図している。そして機能性消化不良をもたらす、摂取脂肪に対する感受性の異常を有する患者の治療が包含される。さらに本発明の化合物を用いて、代謝性疾患、例えばメタボリック症候群(シンドロームX)、耐糖能異常、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベルおよび高血圧を治療することができる。

【 0 0 7 9 】

さらに本発明は飽満感を調節する方法であって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量を、それを必要としている被験体に投与する工程からなる方法も提供する。

【 0 0 8 0 】

また本発明は肥満を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量を、それを必要としている被験体に投与する工程からなる方法も提供する。

【 0 0 8 1 】

また本発明は、1型および2型糖尿病を含む糖尿病、特に2型糖尿病を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量を、それを必要としている患者に投与する工程からなる方法も提供する。

【 0 0 8 2 】

また本発明は、メタボリック症候群(シンドロームX)、耐糖能異常、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベルまたは高血圧を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量を、それを必要としている患者に投与する工程からなる方法も提供する。

【 0 0 8 3 】

また本発明は、上記の疾患または症状の治療において使用するために、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

【 0 0 8 4 】

また本発明は、上記の疾患または症状の治療のための薬物の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

【 0 0 8 5 】

本発明の方法において、用語「処置(治療)」には、治療学的および予防学的な処置(治療)の両方が含まれる。

【 0 0 8 6 】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、単独であるいは1またはそれ以上の他の治療学的に活性な化合物と組み合わせて投与することができる。他の治療学的に活性な化合物は、式(I)の化合物の場合と同じ疾患もしくは疾患または症状、または異なる疾患もしくは疾患または症状の処置のためのものであり得る。治療学的に活性な化合物を

10

20

30

40

50

、同時に、連続して、または別々に投与することができる。

【0087】

式(I)の化合物は、肥満および/または糖尿病の治療のための他の活性化合物(例えば、インスリンおよびインスリン類似体、胃リパーゼインヒビター、膵リパーゼインヒビター、スルホニル尿素および類似体、ビッグアニド、 α 2作動薬、グリタゾン、PPAR- α 作動薬、混合PPAR- α/γ 作動薬、RXR作動薬、脂肪酸酸化インヒビター、 α -グルコシダーゼインヒビター、 β -作動薬、ホスホジエステラーゼインヒビター、脂質低下剤、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、抗肥満薬、例えば膵リパーゼインヒビター、MCH-1拮抗薬およびCB-1拮抗薬(または逆作動薬)、アミリン拮抗薬、リポキシゲナーゼインヒビター、ソマトスタチン類似体、グルコキナーゼ活性化剤、グルカゴン拮抗薬、インスリンシグナル伝達作動薬、PTP1Bインヒビター、糖新生インヒビター、抗脂肪分解剤、GSKインヒビター、ガラニン受容体作動薬、食欲抑制薬、CCK受容体作動薬、レプチン、セロトニン作動性/ドーパミン作動性抗肥満薬、再取り込み阻害薬、例えばシブトラミン、CRF拮抗薬、CRF結合タンパク質、甲状腺ホルモン様化合物、アルドース還元酵素阻害薬、グルココルチコイド受容体拮抗薬、NHE-1インヒビターまたはソルビトール脱水素酵素阻害薬)と共に投与することができる。

10

【0088】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および少なくとも1つの他の抗肥満薬の投与を含む併用療法は、本発明のさらに別の態様を表す。

【0089】

20

さらに本発明は、哺乳動物、例えばヒトの肥満を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量、および別の抗肥満薬を、それを必要とする哺乳動物に投与することからなる方法を提供する。

【0090】

さらに本発明は、肥満治療のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩および別の抗肥満薬の使用を提供する。

【0091】

さらに本発明は、肥満治療のための、別の抗肥満薬と組み合わせて使用するための薬物の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

【0092】

30

式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および別の抗肥満薬を同時投与するかまたは順にあるいは別個に投与することができる。

【0093】

併用には、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩と他の抗肥満薬の両方を包含する製剤の投与、または各薬物の、異なる製剤の同時または別個の投与が含まれる。式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩および他の抗肥満薬の薬理学的特性が許すなら、2つの薬物の併用が好ましいであろう。

【0094】

さらに本発明は、肥満治療用の薬物の製造における式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および別の抗肥満薬の使用を提供する。

40

【0095】

さらに本発明は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、別の抗肥満薬、および医薬的に許容し得る担体を含む医薬組成物を提供する。さらに本発明は、上記の方法におけるそのような組成物の使用を包含する。

【0096】

GPR116拮抗薬は、中枢作用性抗肥満薬との組み合わせにおいて、特に有用である。

【0097】

本発明のこの態様に従い、併用療法において使用される他の抗肥満薬は、好ましくはCB-1調節物質、例えばCB-1拮抗薬または逆作動薬である。CB-1調節物質の例に

50

は、SR141716(リモナバント)およびSLV-319((4S)-(-)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド); ならびにEP576357、EP656354、WO 03/018060、WO 03/020217、WO 03/020314、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027076、WO 03/040105、WO 03/051850、WO 03/051851、WO 03/053431、WO 03/063781、WO 03/075660、WO 03/077847、WO 03/078413、WO 03/082190、WO 03/082191、WO 03/082833、WO 03/084930、WO 03/084943、WO 03/086288、WO 03/087037、WO 03/088968、WO 04/012671、WO 04/013120、WO 04/026301、WO 04/029204、WO 04/034968、WO 04/035566、WO 04/037823、WO 04/052864、WO 04/058145、WO 04/058255、WO 04/060870、WO 04/060888、WO 04/069837、WO 04/069837、WO 04/072076、WO 04/072077、WO 04/078261およびWO 04/108728およびこれらの中で開示されている文献において開示されている化合物が含まれる。

10

【0098】

GPR116の関与が示唆されてきた他の疾患または症状には、WO 00/50562およびUS 6,468,756において記載されているものが含まれ、例えば心臓血管疾患、高血圧、呼吸器疾患、妊娠異常、胃腸疾患、免疫異常、筋骨格疾病、うつ病、恐怖症、不安、気分障害およびアルツハイマー病が含まれる。

【0099】

全ての公表物(例えば、本明細書中に引用する特許および特許出願を含むが、これらに限定されない)は、個々の公表物が完全に記載されている通りに引用によって本明細書中に取り込まれると具体的にかつ個々に示されているかのように、引用によって本明細書中に取り込まれる。

20

【0100】

ここで本発明を、以下に示す実施例に言及することにより説明するが、これら実施例は例示の目的で挙げられているのであって、本発明の範囲を限定するものと見なすべきではない。

【0101】

(実施例)

材料および方法

カラムクロマトグラフィーは、特に明記しない限り、SiO₂(40~63メッシュ)上で行った。全ての製造例および実施例1~124のためのLCMSデータは、以下のようにして得た: Atlantis 3 μ C₁₈ カラム(3.0 x 20.0 mm、流速 = 0.85 mL/分)を用い、0.1% HCO₂Hを含有するH₂O - CH₃CN溶液を用いて6分間溶出し、220 nmでUV検出した。グラジエント情報: 0.0~0.3分: 100% H₂O; 0.3~4.25分: 10% H₂O - 90% CH₃CNまで上昇; 4.25~4.4分: 100% CH₃CNまで上昇; 4.4~4.9分: 100% CH₃CNで保持; 4.9~6.0分: 100% H₂Oに戻す。マススペクトルは、正(ES⁺)イオンまたは負(ES⁻)イオンモードのどちらかでエレクトロスプレーイオン化源を用いて得た。実施例125~149のためのLCMSデータは、以下のようにして得た: Waters Xterra MS C18, 5 μ m(19 x 50 mm、流速 25 mL/分)を用い、0.1% v/v NH₃を含有するH₂O - MeCN勾配を用いて10分間溶出し、215および254 nmでUV検出した。グラジエント情報: 0.0~0.5分: 95% H₂O - 5% MeCNに保持; 0.5~7.5分: 95% H₂O - 5% MeCN ~ 5% H₂O - 95% MeCNまで上昇; 7.5~8.4分: 5% H₂O - 95% MeCNに保持; 8.4~8.5分: 95% H₂O - 5% MeCNへ戻す; 8.5~10.0分: 95% H₂O - 5% MeCNで保持。マススペクトルは、正(ES⁺)イオンまたは負(ES⁻)イオンモードのどちらかでエレクトロスプレーイオン化源を用いて得た。LC-Packings Accurate flow splitterを用いてカラム溶離液を1000:1に分割し、0.1%ギ酸を含むMeCNからなるフローを1 mL/分で作り出す。

30

40

【0102】

略語および頭字語: Ac: アセチル; tBDMs: tert-ブチルジメチルシリル; Bn

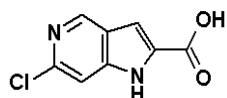
50

：ベンジル；t - Bu：tert - ブチル；Bz：ベンゾイル；18C6：[18]クラウン - 6；DABCO：ピシクロ(2,2,2) - 1,4 - ジアザオクタン；DBU：1,8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン。DIPEA：N,N - ジイソプロピルエチルアミン；DMAP：4 - ジメチルアミノピリジン；DMF：N,N - ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；EDCI：1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩；Et：エチル；i - Bu：イソブチル；IH：イソヘキササン；i - Pr：イソプロピル；LiHMDs：リチウムビス(トリメチルシリル)アミド；mCPBA：3 - クロロ過安息香酸；Me：メチル；Ms：メタンスルホン酸；Ph：フェニル；n - Pr：n - プロピル；RP - HPLC：逆相高速液体クロマトグラフィー；RT：保持時間；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；TMS：トリメチルシリル。以下に示す化合物の合成は、別の場所に記載されている：ヨウ化(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルメチル)トリフェニルホスホニウム：Hale, J. J., et al. 米国特許出願20020094989；4 - カルボキシメトキシピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル：Brewster, A. G., et al. 米国特許 5,981,531；(3R) - 3 - カルボキシメトキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル：Alig, L., et al. EP656348；7,8 - ジヒドロ - 6 - イソキノリンカルボン酸：Chan, L., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1477-1480；フロ[2,3 - c]ピリジン - 2 - カルバルデヒド、フロ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルバルデヒド、フロ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルボニトリル、フロ[2,3 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸およびフロ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸：Morita, H.; Shiotani, S. J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 373-376；(N - ヒドロキシカルバムイミドイルメチル)カルバミン酸tert - ブチルエステル：W003/082861；4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルおよび4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル：Sorensen, J. L.; Andersen, K. E.; Pettersen, I. W004/054973；3 - ヒドロキシ - フロ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル：Shiotani, S., et al. J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1205-1213；7 - ヨード - フロ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルバルデヒド：Tata, J. R., et al. W001/038332；4 - メルカプトピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル：Bru - Magniez, N., et al. 米国特許5,317,025；4 - (2 - メタンスルホン酸オキシエチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル：Cain, G. A., et al. 米国特許5,252,586；1 - メチル - 1 - シクロプロパノール：Kulinkovich, O. G., et al. Synthesis 1991, 234；[1,7]ナフチリジン - 3 - カルボン酸：Chan, L., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 2583-2586；オキサゾロ[4,5 - c]ピリジン：Katner, A. S.; Brown, R. F. J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 563-566；1H - ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸および1H - ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル：Fisher, M. H.; Matzuk, A. R. J. Heterocycl. Chem. 1969, 6, 775-776；チエノ[2,3 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸およびチエノ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸：Walker, D. P., et al. W003/029252。他の全ての物質は、商業的供給源から入手可能であった。

【0103】

製造例1：6 - クロロ - 1H - ピロロ[3,2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸

【化17】

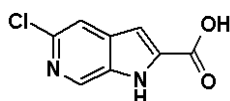


AgSO₄(7.1g、22.8mmol)および4 - アミノ - 2 - クロロピリジン(4.1g、31.6mmol)をI₂(5.7g、22.3mmol)のEtOH(100mL)溶液に加え、次いで混合物を20℃で72時間攪拌した。鮮黄色懸濁液を濾過し、MeOHで洗浄し、合わせた濾液を減圧下に濃縮した。残渣を飽和Na₂CO₃水溶液(200mL)とEtOAc(200mL)に分配した。有機層を2.5%Na₂S₂O₃水溶液(50mL)および食塩水(50mL)で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。濾過、溶媒蒸発、そして

カラムクロマトグラフィー(IH-EtOAc、3:1~2.5:1)により精製して2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イルアミンを得た： $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: 4.81(brs, 2H), 6.63(s, 1H), 8.38(s, 1H)。ビルビン酸(0.86 mL、12.4 mmol)を、この化合物(1.05 g、4.1 mmol)、Pd(OAc)₂(56 mg、0.25 mmol)およびDABCO(1.39 g、12.4 mmol)の無水DMF(30 mL)溶液に加えた。反応混合物をArで20分間脱気し、次いで145℃に2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで残渣を水(200 mL)中にとった。pHを1 M NaOHで9~10に調整し、次いで混合物をセライトで濾過した。濾液をEtOAc(50 mL)およびEt₂O(50 mL)で洗浄し、次いでpHを1 M HClで3に調整した。EtOAc(5×50 mL)による抽出、合わせた抽出物の乾燥(MgSO₄)、濾過、そして濃縮により標記化合物を得た： $^1\text{H}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: 7.24(s, 1H), 7.42(s, 1H), 8.80(s, 1H)。

【0104】

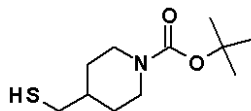
製造例2: 5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸
【化18】



KOEt(1.5 g、17.4 mmol)のEt₂O(80 mL)およびEtOH(10 mL)溶液を、Ar下、(CO₂Et)₂(2.4 mL、17.4 mmol)で処理し、次いで混合物を20℃で0.5時間攪拌した。2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン(3.0 g、17.4 mmol)のEt₂O(20 mL)溶液を加え、次いで混合物を20℃で15時間攪拌した。0℃に冷却し、得られた暗緑色固体を集めて冷Et₂Oで洗浄した。この固体をH₂O(200 mL)に溶解し、次いで溶液をAcOHでpH4の酸性にして橙色沈殿物を得、これを濾過により集めて乾燥し、3-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)-2-オキソプロピオン酸エチルエステルを得た： $m/z(E S^+)$ = 273[M+H]⁺。この化合物(3.0 g、11.0 mmol)をEtOH(100 mL)およびTHF(50 mL)に溶解した。Fe粉末(3.7 g、66.0 mmol)および飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)を加え、次いで混合物を還流下に2時間加熱した。混合物を冷却し、セライトで濾過し、そしてEtOAcで数回抽出した。有機層を合わせ、食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、そして減圧下に濃縮して5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを得た： $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: 1.42(t, 3H), 4.44(q, 2H), 7.15(s, 1H), 7.70(s, 1H), 8.59(s, 1H)。このエステル(1.8 g、7.9 mmol)のEtOH(70 mL)溶液を2 M NaOH(5.2 mL、10.4 mmol)で処理し、次いで混合物を還流下に2時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残存した固体をH₂O(150 mL)に溶解した。AcOHを用いて溶液をpH4の酸性にして、標記化合物を茶色固体として得、それを濾過により単離した： $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: 7.13(s, 1H), 7.68(s, 1H), 8.58(s, 1H)。

【0105】

製造例3: 4-メルカプトメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
【化19】



N-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-トルエンシルホニルオキシメチル)ピペリジン(240 mg、0.65 mmol)およびチオ尿素(99 mg、1.30 mmol)のEtOH(1 mL)中の攪拌溶液を、16時間穏やかに還流しながら加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、4-カルバムイミドイルスルファニルメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのトシレート塩を得た： $m/z(E S^+)$ = 274.0[M+H]⁺。この塩(250 mg、0.56 mmol)のH₂O(1 mL)および濃NH₃水溶液(2 mL)を20

10

20

30

40

50

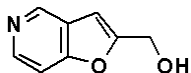
分間攪拌しながら 100 に加熱した。冷却し、この混合物を Et_2O (30 mL) と H_2O (10 mL) に分配し、2 M HCl および飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて水相の pH を 7 に調整した。有機相を 1 M NaOH (15 mL) で抽出し、次いで水性抽出物を 2 M HCl で pH 7 の中性にした。濁った混合物を Et_2O (50 mL) で抽出し、次いで有機抽出物を食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。濾過および溶媒の蒸発により、標記化合物を得た： $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: 1.05-1.20 (m, 2H), 1.35 (t, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 4.05-4.25 (m, 2H)。

【0106】

製造例 4：フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルメタノール

10

【化20】



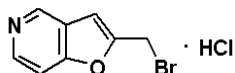
NaBH_4 (0.26 g, 6.8 mmol) をフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルバルデヒド (2.00 g, 13.6 mmol) の無水 MeOH (25 mL) 攪拌溶液に 0 で加えた。1.5 時間後、反応物を H_2O (20 mL) でクエンチし、次いで CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮して標記化合物を得た： m/z (ES^+) = 150.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0107】

20

製造例 5：2-ブロモメチルフロ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩

【化21】



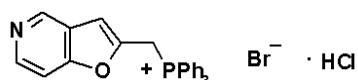
攪拌したフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルメタノール (製造例 4、1.47 g, 9.9 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (60 mL) 懸濁液を CBr_4 (4.90 g, 14.8 mmol) で処理した。混合物を 0 に冷却し、次いで PPH_3 (3.88 g, 14.8 mmol) で処理した。20 で 2 時間後、反応物を濾過し、次いで濾液を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 x 50 mL) および H_2O (50 mL) で洗浄した。 CH_2Cl_2 溶液を 2 M HCl (3 x 50 mL) で抽出し、次いで合わせた HCl 抽出物を蒸発させて標記化合物を得た： m/z (ES^+) = 211.9、213.9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

30

【0108】

製造例 6：フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルメチルトリフェニルホスホニウムブロミド塩酸塩

【化22】



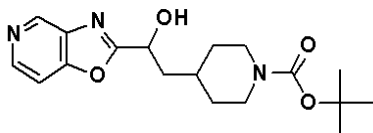
40

2-ブロモメチルフロ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩 (製造例 5、2.12 g, 8.5 mmol) および PPH_3 (2.24 g, 8.5 mmol) の無水 THF-EtOH (1:1, 80 mL) 溶液を還流下に 3 日間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで残存した固体を熱 THF でトリチュレートして標記化合物を得た： $\text{RT} = 2.32$ 分。

【0109】

製造例 7：4-(2-ヒドロキシ-2-オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 2 3】



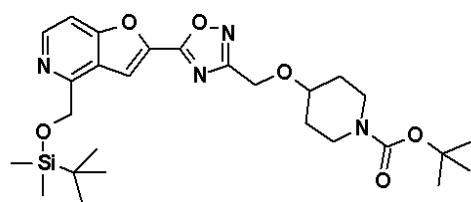
i - PRMgCl (THF 中 2 mmol / mL 溶液を 0.44 mL、0.88 mmol) を、攪拌したオキサゾロ[4,5-c]ピリジン(105 mg、0.87 mmol)の無水 THF (3 mL) 溶液に 0 で滴下した。1 時間後、4-(2-オキソ-エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(198 mg、0.87 mmol)の無水 THF (2 mL) 溶液を加え、次いで混合物を 16 時間 20 に暖めて、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。層を分離し、次いで水相を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) により標記化合物を得た: m/z (ES⁺) = 348.1 [M + H]⁺。

10

【0110】

製造例 8: 4-{5-[4-(tert-ブチル-メチルシラニルオキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 2 4】



20

(COCl)₂ (2.5 mL) を、攪拌したフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (1.64 g、10.1 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (40 mL) 懸濁液に滴下した。発泡が終了した後に、混合物を濃縮した。さらに CH₂Cl₂ (20 mL) を加え、次いで NEt₃ (4 mL) および MeOH (20 mL) を加えた。1 時間攪拌後、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、H₂O、飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄した。CH₂Cl₂ 溶液を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮してフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た: ¹H(CDCl₃): 3.96 (s, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.00 (s, 1H)。この化合物 (1.10 g、6.2 mmol) の MeOH 溶液を TFA (0.5 mL) で処理した。フラスコをアルゴンでパージし、Bz₂O₂ (1.50 g、6.2 mmol) を加え、混合物を 8 時間加熱還流した。混合物を冷却し、シリカ上に吸着させて、カラムクロマトグラフィーにより精製して 4-ヒドロキシメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た: m/z (ES⁺) = 208.0 [M + H]⁺。このアルコール (0.50 g、2.4 mmol)、tBDMS-Cl (0.47 g、3.1 mmol)、NEt₃ (0.5 mL、3.6 mmol) および DMA P (触媒) の溶液を THF 中で一晩攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、H₂O および食塩水で洗浄し、次いで乾燥して濃縮した。クロマトグラフィーにより精製して、4-(tert-ブチルメチルシラニルオキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た: ¹H(CDCl₃) 0.01 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.38 (d, 1H)。4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイルメトキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (製造例 9、93 mg、340 μmol) の THF 溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散物、14 mg、350 μmol) を加えた。発泡が終了した後に、4-(tert-ブチルメチルシラニルオキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (100 mg、311 μmol) を加えた。20 で 3 時間の後に、反応物を 50 分間加熱還流した。混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液および食塩水で洗浄し、次いで乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグ

30

40

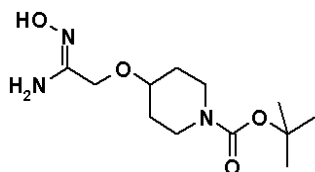
50

ラフィーで精製して、標記化合物を得た： $m/z(E S^+) = 545.1 [M + H]^+$ 。

【0111】

製造例9：4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化25】

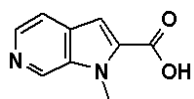


4-カルボキシメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(14.13 g、54.7 mmol)およびNEt₃(7.7 mL、65.6 mmol)の無水THF(250 mL)溶液を0℃に冷却し、次いでイソブチルクロロホルメート(8.5 mL、65.6 mmol)を用いて滴下により処理した。0℃で30分間攪拌した後に、反応混合物を-20℃に冷却し、次いで迅速にカニューレを通してNH₃の無水CH₂Cl₂溶液(0.7 M、250 mL、175 mmol)に-70℃で加えた。反応物を20℃に暖め、次いで1時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(250 mL)で希釈し、次いで飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)、0.5 M HCl(200 mL)および食塩水(200 mL)で洗浄した。乾燥(MgSO₄)した後に、溶液を濾過し、溶媒を蒸発させて残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(IH-THF、3：7)により精製して4-カルバモイルメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た： 1H (CDCl₃): 1.49 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.19 (brs, 1H), 6.56 (brs, 1H)。この化合物(235 mg、0.91 mmol)およびNEt₃(140 μL、1.00 mmol)の無水CH₂Cl₂(5 mL)溶液を0℃に冷却し、次いでトリクロロアセチルクロリド(174 mg、0.96 mmol)の無水CH₂Cl₂(5 mL)溶液を滴下した。反応混合物を20℃で1時間攪拌し、次いで溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、1：1)により精製して4-シアノメトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た： 1H (CDCl₃): 1.50 (s, 9H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 3H), 4.33 (s, 2H)。K₂CO₃(119 mg、0.86 mmol)およびNH₂OH・HCl(119 mg、1.71 mmol)のH₂O(0.5 mL)溶液を、EtOH(2 mL)中の上記のニトリル(206 mg、0.86 mmol)に加えた。混合物を75℃で45分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。溶媒を蒸発させ、次いで残渣をEtOAc(50 mL)で希釈し、次いでH₂O(2 × 10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄した。EtOAc溶液を乾燥(MgSO₄)、濾過し、濃縮して標記化合物を得た： $m/z(E S^+) = 274.0 [M + H]^+$ 。

【0112】

製造例10：1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸

【化26】



NaH(鉱油中60%分散物、51 mg、1.26 mmol)を1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(200 mg、1.05 mmol)の無水DMF(10 mL)溶液に0℃で加えた。混合物を1時間攪拌し、次いでMeI(79 μL、1.26 mmol)で処理し、20℃に暖めた。16時間後、飽和NH₄Cl水溶液(10 mL)を加え、次いで懸濁物を勢いよく1時間攪拌した。混合物をH₂O(10 mL)とEtOAc(30 mL)に分配し、次いで水層をEtOAc(3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、次いで

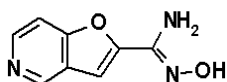
残渣をフラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、1:1)で精製して1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを得た： ^1H (CDCl₃): 1.45 (t, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.95 (s, 1H)。このエステル(36 mg、180 μmol)のEtOH(3 mL)溶液を、2 M NaOH(270 μL 、540 μmol)で処理し、次いで混合物を60で4時間攪拌した。周囲温度に冷却し、混合物を希AcOHの滴下により処理してpH 4に調整した。得られた懸濁物を周囲温度に7日間放置し、次いで沈殿した固体を集め、H₂Oで洗浄し、乾燥させて標記化合物を得た： ^1H (CD₃OD): 4.23 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)。

【0113】

10

製造例11: N-ヒドロキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミジン

【化27】



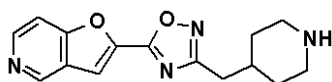
NH₂OH·HCl(1.22 g、17.5 mmol)およびK₂CO₃(1.21 g、8.75 mmol)のH₂O(3 mL)溶液を攪拌したフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニトリル(1.26 g、8.75 mmol)のEtOH(6 mL)溶液に加えた。反応物を70に2時間加熱し、次いで減圧下に濃縮した。残存物をEtOAcとH₂Oに分配した。水相をEtOAc(8 x)で抽出し、次いで合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、EtOAc(4 x)で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して標記化合物を得た： m/z (ES⁺) = 178.0 [M+H]⁺。

20

【0114】

製造例12: 2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3,2-c]ピリジン

【化28】



TFA(10 mL)を攪拌した4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例44、1.76 g、4.56 mmol)の無水CH₂Cl₂(20 mL)溶液に加えた。1時間後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をCH₂Cl₂-MeOH(9:1、100 mL)中に取り、次いで2 M NaOH(100 mL)で洗浄した。水相をCH₂Cl₂-MeOH(9:1、2 x 100 mL)で抽出し、次いで有機抽出物を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、濃縮して標記化合物を得た： m/z (ES⁺) = 285.0 [M+H]⁺。

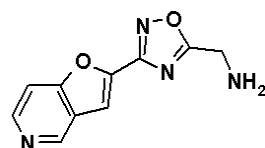
30

【0115】

製造例13: C-(3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)メチルアミン

【化29】

40



NEt₃(0.38 mL、2.71 mmol)を攪拌したN-tert-ブトキシカルボニルグリシン(475 mg、2.71 mmol)の無水THF(30 mL)溶液に加えた。混合物を0に冷却し、次いでi-BuOCOC(0.35 mL、2.71 mmol)で処理した。5分後、反応物を周囲温度に暖め、次いで45分間攪拌し、次いでN-ヒドロキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミジン(製造例11、400 mg、2.26 m

50

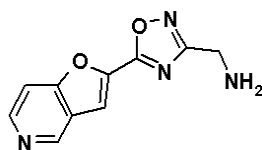
mol)で処理した。3時間後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液、H₂OおよびEt₂Oで処理した。有機相を食塩水で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。濾過、溶媒蒸発、そしてカラムクロマトグラフィー(MeOH-CH₂Cl₂、1:49~3:47)によりアシル化アミドキシムを得た： $m/z(E S^+) = 335.1[M + H]^+$ 。この化合物(420mg、0.82mmol)のPhMe(70mL)溶液を、16時間攪拌しながら還流下に加熱した。次いで溶媒を真空除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(MeOH-CH₂Cl₂、1:49)で精製して、(3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た： $m/z(E S^+) = 317.1[M + H]^+$ 。TFA(2.6mL)およびH₂O(11μL)をこのカルバミン酸エステル(195mg、0.62mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中攪拌混合物に加えた。1時間後、溶媒を減圧下に除去し、次いで過剰なTFAを、PhMe(2x)との共沸により除去した。残存物をCH₂Cl₂-MeOH(9:1)と2M NaOHに分配した。水相をさらにCH₂Cl₂-MeOH(9:1、10x)で抽出し、次いで合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。濾過および溶媒の蒸発により、標記化合物を得た： $m/z(E S^+) = 217.0[M + H]^+$ 。

10

【0116】

製造例14：C-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)メチルアミン

【化30】



20

(COCl)₂(2.5mL、24.5mmol)を、攪拌したフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2.00g、12.2mmol)の無水CH₂Cl₂(10mL)懸濁液に加えた。混合物を一滴の無水DMFで処理し、次いで4時間還流下に加熱した。冷却し、溶媒を蒸発させて粗酸塩化物を得、これを無水CH₂Cl₂(30mL)に溶解した。攪拌溶液を0℃に冷却し、次いでNEt₃(3mL)で処理した。5分後、(N-ヒドロキシカルバミイミドイルメチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.29g、12.2mmol)を加え、次いで混合物を20℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、次いで残渣をPhMeに溶解し、次いで16時間還流下で加熱した。カラムクロマトグラフィーにより、(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た： $m/z(E S^+) = 317.1[M + H]^+$ 。TFA(15mL)を、この化合物(1.13g、3.5mmol)のCH₂Cl₂(25mL)攪拌溶液に0℃で加えた。3時間後、PhMeを加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。残存物をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃水溶液に分配し、次いでCH₂Cl₂抽出物を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させて標記化合物を得た。

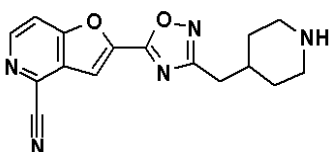
30

【0117】

製造例15：2-(3-(4-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-カルボニトリル

40

【化31】



攪拌した4-[5-(4-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例82、134mg、328μmol)の無水CHCl₃(7mL)溶液をTMS-I

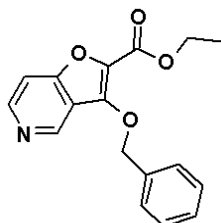
50

(140 μ L、983 μ mol)で処理した。1時間後、反応物をMeOH(3.4 mL)で処理し、次いで固体の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ をゆっくり加えて黄色を除去した。反応混合物を濾過し、集めた過剰な $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ をMeOHで洗浄した(3 \times 1 mL)。合わせた濾液を1時間放置し、次いでカラムクロマトグラフィー(MeOH - CH_2Cl_2 、1 : 9)により精製して標記化合物を得た：RT = 2.44分； m/z (ES^+) = 310.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0118】

製造例16：3 - ベンジルオキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化32】



10

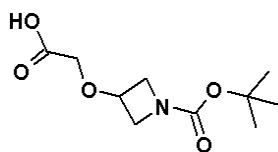
K_2CO_3 (2.34 g、17.0 mmol)を3 - ヒドロキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル(1.76 g、8.5 mmol)のDMF(40 mL)攪拌溶液に加えた。5分後、 BnBr (1.25 mL、10.6 mmol)を加え、次いで混合物を16時間攪拌し、次いで H_2O 中に注ぎ、 EtOAc (3 \times)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO_4)。濾過、溶媒の蒸発、そしてカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により標記化合物を得た： m/z (ES^+) = 298.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

20

【0119】

製造例17：3 - カルボキシメトキシアゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化33】



30

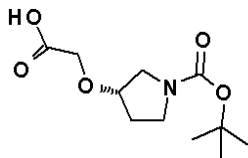
無水DMF(5 mL)を3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(350 mg、2.0 mmol)および NaH (鋅油中60%分散物121 mg、3.0 mmol)の攪拌混合物に0 でゆっくり加えた。15分後、 $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (630 mg、3.0 mmol)を加え、次いで攪拌を20 で65時間続けた。溶媒を減圧下で除去し、次いで残渣を H_2O (15 mL)と EtOAc (10 mL)に分配した。有機相を飽和 Na_2CO_3 (2 \times 10 mL)水溶液で抽出し、次いで合わせた水性抽出物を2 M HCl で酸性化してpH 2とし、次いで EtOAc (2 \times 50 mL)で抽出した。 EtOAc 抽出物を食塩水で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO_4)。濾過、溶媒の蒸発、そしてカラムクロマトグラフィー($\text{IH} - \text{EtOAc}$ 、1 : 1)により標記化合物を得た： ^1H (CDCl_3) : 1.45 (s, 9H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 4H), 4.36-4.42 (m, 1H), 10.10-10.30 (br s, 1H)。

40

【0120】

製造例18：(3S) - 3 - カルボキシメトキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化 3 4】

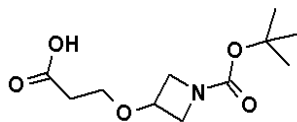


実施例 17 に記載の方法と同様の方法を用いて、標記化合物を、(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから製造した： $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: 1.40 (s, 9H), 1.85-2.05 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H)。

【0121】

製造例 19: 3-(2-カルボキシエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 3 5】

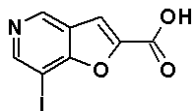


3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(350 mg、2.0 mmol)およびNaH(鉱油中60%分散物6 mg、0.15 mmol)の混合物を、発泡が止むまで暖めた。混合物を周囲温度で15分間攪拌し、次いでアクリル酸メチル(940 μL 、10.5 mmol)を加えた。3時間後、反応物を Et_2O (50 mL)で希釈し、次いで H_2O (10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO_4)。 Et_2O 溶液を濾過し、蒸発させ、次いで EtOAc (15 mL)を加えた。溶媒を除去し、さらに EtOAc (15 mL)を加え、次いで再び蒸発させてアクリル酸メチルが残っていないことを確認した。残渣を MeOH (3 mL)に溶解し、次いで2 M NaOH (2.0 mL)で処理した。1時間後、 MeOH を除去し、次いで H_2O (12 mL)および Et_2O (10 mL)を加えた。 Et_2O 層をさらに H_2O (8 mL)で抽出し、次いで合わせた水性抽出物を2 M HCl で酸性化してpH 2とし、得られた混合物を EtOAc (50 + 40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。濾過、溶媒の蒸発およびカラムクロマトグラフィー(IH- EtOAc 、1:1)により標記化合物を得た： $^1\text{C}(\text{CDCl}_3)$: 28.1, 34.8, 56.3, 63.9, 68.0, 79.9, 156.4, 176.2。

【0122】

製造例 20: 7-ヨードフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸

【化 3 6】

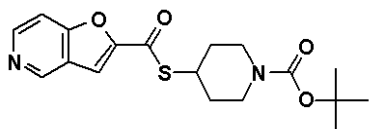


KH_2PO_4 (81 mg、0.59 mmol)の H_2O (3 mL)溶液を7-ヨードフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルバルデヒド(578 mg、2.12 mmol)のDMSO(16 mL)溶液に加えた。攪拌した混合物を NaClO_2 (335 mg、2.96 mmol)の H_2O (5 mL)溶液で注意深く処理した。16時間後、さらに H_2O (3 mL)中の KH_2PO_4 (81 mg、0.59 mmol)および H_2O (5 mL)中の NaClO_2 (335 mg、2.96 mmol)を加え、次いで攪拌をさらに48時間続けた。沈殿した固体を集め、DMSO、 H_2O 、i-PrOHおよび EtOAc で洗浄し、減圧乾燥により標記化合物を得た： $m/z(\text{ES}^+) = 289.9[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0123】

実施例 1: 4-(フロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 3 7】



EDCI (66 mg、0.35 mmol) の無水 DMF (2 mL) 溶液を、攪拌したフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (45 mg、0.28 mmol) の無水 DMF (1 mL) 溶液に加えた。1 時間後、混合物を DMA P (6 mg、0.05 mmol) および 4-メルカプトピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg、0.23 mmol) の溶液で処理し、次いでさらに 16 時間攪拌した。DMF を減圧下で除去し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィー (IH-EtOAc、1:1~3:7) により精製して標記化合物を得た：RT = 3.34 分；m/z (ES⁺) = 363.1 [M+H]⁺。

10

【0124】

表 1 に示すチオエステルは、実施例 1 に記載のものと同様の方法を用いて適当なチオールと適当な酸の縮合により製造した。

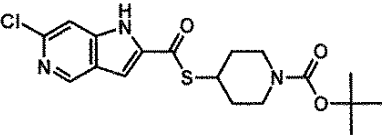
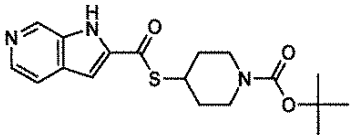
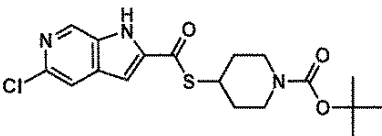
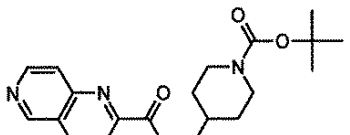
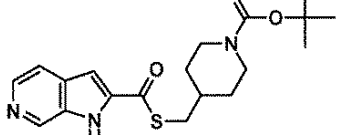
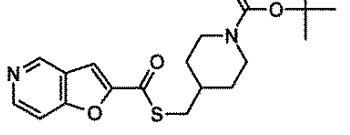
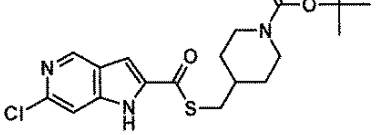
表 1

【表 1 - 1】

実施例	構造	化合物名	RT (分)	m/z (ES ⁺)
2		4-([1, 6]ナフチリジン-2-カルボニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.69	374.1 [M+H] ⁺
3		4-([1, 7]ナフチリジン-3-カルボニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3.90	374.1 [M+H] ⁺

20

【表 1 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
4		4-(6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.79	396.0 [M+H] ⁺
5		4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.04	362.1 [M+H] ⁺
6		4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.89	396.1 [M+H] ⁺
7		4-([1,6]ナフチリジン-2-カルボニルスルファニルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	4.14	388.1 [M+H] ⁺
8		4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.95	376.1 [M+H] ⁺
9		4-(フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.44	377.1 [M+H] ⁺
10		4-(6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.92	410.1 [M+H] ⁺

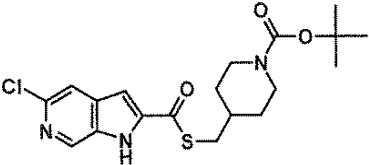
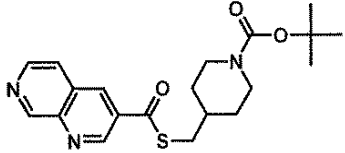
10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
11		4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニルスルファニルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	4.05	410.1 [M+H] ⁺
12		4-([1,7]ナフチルジン-3-カルボニルスルファニルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.84	388.1 [M+H] ⁺

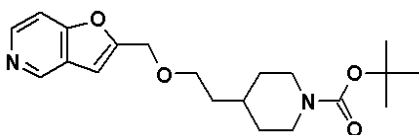
10

【0125】

実施例 13 : 4-[2-(フロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメトキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化38】

20



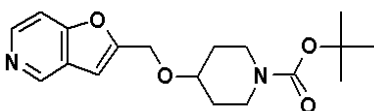
t-BuOK (45 mg、401 μmol) および 4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (134 mg、436 μmol) を攪拌したフロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメタノール (製造例 4、50 mg、336 μmol) の無水 THF (5 mL) 溶液に加えた。反応物を還流下に 6 時間加熱し、次いで 20 に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。混合物を EtOAc で 2 回抽出し、次いで合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc - MeOH、1:0 ~ 50:1) により精製して標記化合物を得た: RT = 2.86 分; m/z (E S⁺) = 361.3 [M+H]⁺。

30

【0126】

実施例 14 : 4-(フロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化39】



40

NaH (鉱油中 60% 分散物 4.4 mg、110 μmol) を、攪拌した 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (20.2 mg、100 μmol) の無水 THF (1 mL) 溶液に加えた。1 時間後、この混合物を、NaH (鉱油中 60% 分散物 4.4 mg、110 μmol) で前処理した無水 THF (2 mL) 中の 2-ブロモメチルフロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩 (製造例 5、25.0 mg、100 μmol) の攪拌した溶液に加えた。混合物を 20 で 16 時間攪拌し、次いで Bu₄NI (3.7 mg、10 μmol) で処理し、60 で 4 時間加熱した。冷却し、反応混合物を H₂O (5 mL) でクエンチし、次いで EtOAc (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄)、濾過、濃縮してフラッシュクロマトグラフィー (IH - EtOAc、2:3) により精

50

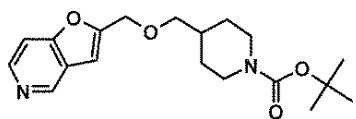
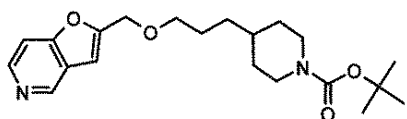
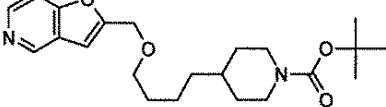
製して標記化合物を得た：R T = 2 . 6 4 分； $m/z(E S^+) = 333.3 [M + H]^+$ 。

【0127】

表2に示すエーテルは、実施例14に記載のものと同様の方法を用いて、適当なアルコールと2 - プロモメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン塩酸塩(製造例5)の反応により合成した。

表2

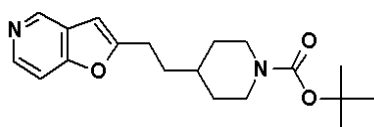
【表2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (ES^+)
15		4-(フロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルメトキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.74	347.3 [$M+H$] ⁺
16		4-[3-(フロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルメトキシ)プロピル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.01	375.4 [$M+H$] ⁺
17		4-[4-(フロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルメトキシ)ブチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.22	389.4 [$M+H$] ⁺

【0128】

実施例18：4-(2-フロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化40】

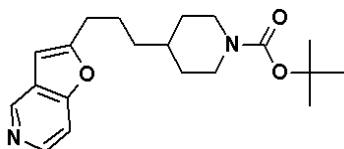


LiHMDS(THF中1.0M溶液5.9mL、5.90mmol)を、攪拌したフロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルメチルトリフェニルホスホニウムブロミド塩酸塩(製造例6、1.50g、2.94mmol)の無水THF(25mL)懸濁液に0で滴下により加えた。45分後、混合物を4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.63g、2.94mmol)で処理し、次いで20で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(300mL)で希釈し、次いでH₂O(2×100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。濾過、溶媒の蒸発、そしてフラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、1:1)により4-(2-フロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルビニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た： $m/z(E S^+) = 329.1 [M + H]^+$ 。このアルケン(830mg、2.53mmol)をEtOH(15mL)に溶解し、次いでPd(C上10%、83mg、0.08mmol)を加えた。反応物をH₂雰囲気下で16時間攪拌し、次いでセライトで濾過した。このセライトをMeOHで洗浄し、次いで合わせた溶液を濃縮して標記化合物を得た：R T = 2 . 8 6 分； $m/z(E S^+) = 331.2 [M + H]^+$ 。

【0129】

実施例19：4-(3-フロ[3, 2 - c]ピリジン-2-イルプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 4 1】



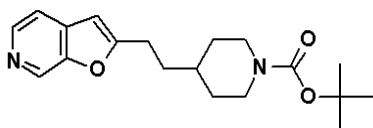
実施例 18 に記載のものと同様の方法を用いて、フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イルメチルトリフェニルホスホニウムブロミド塩酸塩(製造例 6)と 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのウィッティヒ反応、次いで製造されたアルケンの還元により標記化合物を得た: RT = 2.99 分; m/z (ES⁺) = 345. 2[M + H]⁺.

10

【0130】

実施例 20: 4-(2-フロ[2, 3-c]ピリジン-2-イルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 4 2】



K₂CO₃(122 mg、0.88 mmol)および 18C6(触媒量)を、攪拌したヨウ化(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)トリフェニルホスホニウム(491 mg、0.88 mmol)およびフロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルバルデヒド(65 mg、0.44 mmol)の無水CH₂Cl₂(10 mL)溶液に加えた。64 時間後、反応混合物をCH₂Cl₂(50 mL)とH₂O(20 mL)に分配した。水相をさらにCH₂Cl₂(2 × 20 mL)で抽出し、次いで合わせた有機抽出物をH₂O(20 mL)および食塩水(20 mL)で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。濾過、溶媒の蒸発、およびフラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、7:3)により 4-(2-フロ[2, 3-c]ピリジン-2-イルビニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た: m/z (ES⁺) = 329. 2[M + H]⁺。このアルケン(30 mg、91 μmol)を、実施例 18 に記載のように水素化して、標記化合物を得た: RT = 2.86 分; m/z (ES⁺) = 331. 2[M + H]⁺.

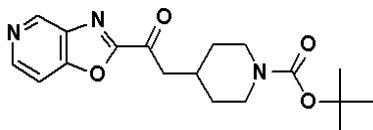
20

30

【0131】

実施例 21: 4-(2-オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル-2-オキソ-エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 4 3】



デス-マーチン・ペルヨージナン(23.7 mg、60 μmol)を、攪拌した 4-(2-ヒドロキシ-2-オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル-エチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(製造例 7、19.4 mg、60 μmol)の無水CH₂Cl₂(2 mL)溶液に加えた。16 時間後、反応混合物をCH₂Cl₂(15 mL)で希釈し、次いで飽和Na₂S₂O₃水溶液-飽和NaHCO₃水溶液(7:1、3 × 5 mL)で洗浄した。CH₂Cl₂層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、1:9)により標記化合物を得た: RT = 3.39 分; m/z (ES⁺) = 346. 1[M + H]⁺.

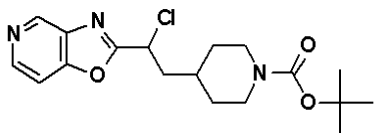
40

【0132】

実施例 22: 4-(2-クロロ-2-オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

50

【化 4 4】



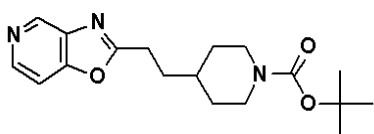
MsCl (29 μ L, 0.38 mmol) を、攪拌した 4-(2-ヒドロキシ-2-オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル-エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(製造例 7、110 mg, 0.32 mmol) の無水ピリジン (5 mL) 溶液に 0 で加えた。1 時間後、さらに MsCl (29 μ L, 0.38 mmol) を加え、次いで混合物を 0 でさらに 1 時間攪拌し、次いで還流下で 1 時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc-IH、7:3) により精製して標記化合物を得た: RT = 3.57 分; m/z (ES⁺) = 310.0 [M + 2H - t-Bu]⁺。

10

【0133】

実施例 23: 4-(2-オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル-エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 4 5】



20

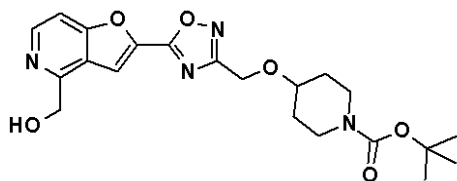
NaI (2 mg) を 4-(2-クロロ-2-オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イルエチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 22、18 mg, 49 μ mol) の無水ピリジン (1 mL) 溶液に加えた。混合物をマイクロ波照射下、150 で 10 分間加熱し、次いで減圧下に濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) 中に取り、次いで EtOAc 溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (1:1、2 x 8 mL) の混合物で洗浄し、次いで乾燥した (MgSO₄)。濾過、溶媒の蒸発、およびフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc-IH、17:3) により、4-(2-オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イルビニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを (E)- および (Z)- 異性体の 1:1 混合物として得た: m/z (ES⁺) = 330.1 [M + H]⁺。この化合物 (10 mg, 30 μ mol) の EtOH (1 mL) 溶液を Pd (C 上 10%, 1 mg) と共に、H₂ 雰囲気下で 4 時間攪拌した。混合物をセラライトで濾過し、MeOH で洗浄した。合わせた濾液を減圧下に濃縮して標記化合物を得た: RT = 2.89 分; m/z (ES⁺) = 332.2 [M + H]⁺。

30

【0134】

実施例 24: 4-[5-(4-ヒドロキシメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 4 6】



40

4-{5-[4-(tert-ブチルメチルシラニルオキシメチル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(製造例 8、54 mg, 99 μ mol) の THF 溶液に TB AF (THF 中 1.0 M 溶液を 0.25 mL, 250 μ mol) を加えた。10 分後、混合物を EtOAc で希釈し、H₂O および食塩水で洗浄し、次いで乾燥して濃縮した。カラム

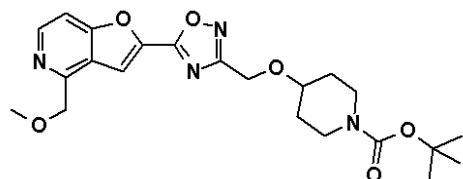
50

クロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得た：R T = 2 . 9 2 分；m / z (E S ⁺) = 4 3 1 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 1 3 5 】

実施例 2 5：4 - [5 - (4 - メトキシメチルフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【 化 4 7 】



10

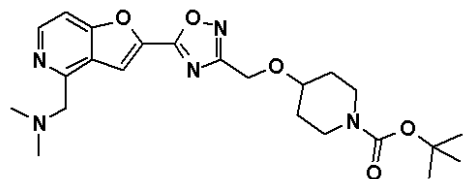
攪拌した 4 - [5 - (4 - ヒドロキシメチルフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 2 4、5 0 m g、1 1 6 μ m o l)のT H F 溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中 6 0 % 分散物、6 m g、1 5 0 μ m o l)を加えた。発泡し終わったら、M e I (1 0 μ L、1 6 1 μ m o l)を加えた。9 0 分後、混合物をH₂Oに注ぎ、E t O A cで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥して濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得た：R T = 3 . 5 4 分；m / z (E S ⁺) = 4 4 5 . 1 [M + H] ⁺。

20

【 0 1 3 6 】

実施例 2 6：4 - [5 - (4 - ジメチルアミノメチルフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【 化 4 8 】



30

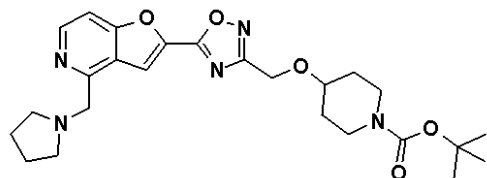
4 - [5 - (4 - ヒドロキシメチルフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 2 4、5 0 m g、1 1 6 μ m o l)のT H F 溶液に、N E t₃(5 0 μ L、3 6 1 μ m o l)、次いでM s C l (1 5 μ L、1 9 4 μ m o l)を加えた。5 分後、M e₂NH (T H F 中 2 M 溶液を 0 . 3 m L、6 0 0 μ m o l)を加え、攪拌をさらに 2 時間続けた。混合物をS i O₂上に吸着させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得た：R T = 1 . 8 2 分；m / z (E S ⁺) = 4 5 8 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 1 3 7 】

40

実施例 2 7：4 - [5 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチルフロ[3 , 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【 化 4 9 】



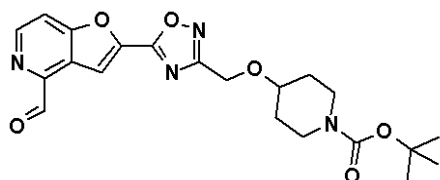
50

この化合物は、実施例 26 に概説した方法と同様の方法を用いて、4 - [5 - (4 - ヒドロキシメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 24)から得た: RT = 2.64 分; m/z (ES⁺) = 484.1 [M + H]⁺。

【0138】

実施例 28: 4 - [5 - (4 - ホルミルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化50】



10

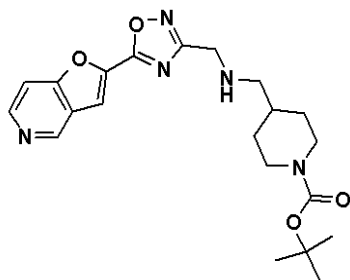
4 - [5 - (4 - ヒドロキシメチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 24、25 mg、58 μmol)のCH₂Cl₂溶液に、デス - マーチン・ペルヨージナン(32 mg、75 μmol)を加えた。20 で3時間後、混合物をMeOHで希釈し、SiO₂上に吸着させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得た: RT = 3.27 分; m/z (ES⁺) = 429.1 [M + H]⁺。

20

【0139】

実施例 29: 4 - {[5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)アミノ]メチル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化51】



30

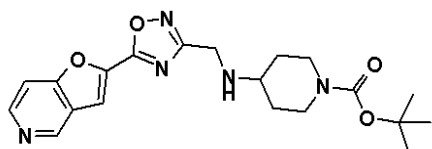
C - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)メチルアミン(製造例 14、50 mg、0.23 mmol)および4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(59 mg、0.27 mmol)の無水CH₂Cl₂(5 mL)溶液を45分間攪拌した。Na(AcO)₃BH(78 mg、0.37 mmol)を加え、次いで混合物を3日間攪拌した。標準的な水性の後処理、次いでカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により、標記化合物を得た: RT = 2.18 分; m/z (ES⁺) = 414.1 [M + H]⁺。

40

【0140】

実施例 30: 4 - [(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)アミノ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化52】



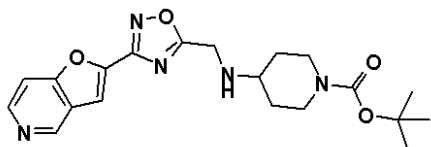
50

C - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)メチルアミン(製造例 14、350 mg、1.62 mmol)および 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(322 mg、1.62 mmol)の無水CH₂Cl₂(5 mL)溶液を10分間攪拌した。Na(AcO)₃BH(412 mg、1.94 mmol)を加え、次いで混合物を3日間攪拌した。標準的な水性の後処理、次いでカラムクロマトグラフィー(EtOAc - H₂O、1 : 1)により標記化合物を得た：m/z (ES⁺) = 400.0 [M + H]⁺。

【0141】

実施例 31：4 - [(3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル)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
【化53】

10

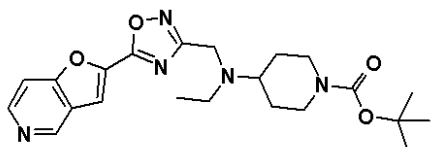


実施例 30に記載の方法と同様の方法を用いて、4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを用いたC - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - メチルアミン(製造例 13)の還元的アルキル化を行い、標記化合物を得た：RT = 2.15分；m/z (ES⁺) = 400.1 [M + H]⁺。

20

【0142】

実施例 32：4 - [エチル(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)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
【化54】



30

4 - [(5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル)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(実施例 30、50 mg、120 μmol)、MeCHO(6 μL、120 μmol)およびNaBH(OAc)₃(36 mg、168 μmol)のCH₂Cl₂(5 mL)溶液を、周囲温度で3日間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、次いで乾燥し(MgSO₄)、カラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得た：RT = 2.40分；m/z (ES⁺) = 428.2 [M + H]⁺。

【0143】

表3に列挙した実施例は、実施例 32に概説した方法と同様の方法を用いて合成を行った。

40

表 3

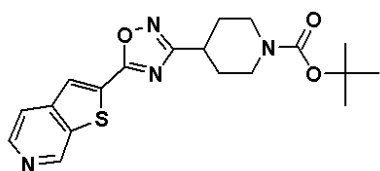
【表 3】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (ES ⁺)
33		4-[(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-〔1,2,4〕オキサジアゾール-3-イルメチル)プロピルアミノ]ーピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.43	442.1 [M+H] ⁺
34		4-[(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-〔1,2,4〕オキサジアゾール-3-イルメチル)メチルアミノ]ーピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.07	414.1 [M+H] ⁺
35		4-[(3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-イルメチル)メチルアミノ]ーピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.32	414.1 [M+H] ⁺
36		4-[エチル(3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-イルメチル)アミノ]ーピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.36	428.2 [M+H] ⁺

【0144】

実施例 37: 4-(5-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル-〔1,2,4〕オキサジアゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 55】



EDCI (96 mg、0.50 mmol) および DMAP (8 mg、0.07 mmol) を攪拌したチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 (60 mg、0.33 mmol) の無水 DMF (4 mL) 懸濁物に加えた。得られた透明溶液を 10 分間攪拌し、次いで 4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (81 mg、0.33 mmol) を加えた。16 時間後、DMF を減圧下で除去し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して所望の O-アシルアミドキシムを得た: m/z (ES⁺) = 405.2 [M+H]⁺。この化合物 (55 mg、0.13 mmol) を無水ジオキサン (4 mL) に溶解し、次いで乾燥し、4 オングストロームの粉末モレキュラーシーブ (210 mg) を加えた。混合物を還流下に 16 時間加熱し、次いで冷却、濾過し

10

20

30

40

50

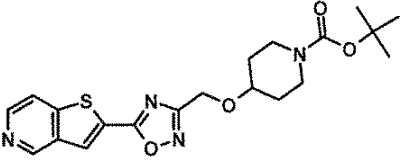
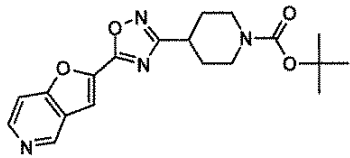
、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(IH-EtOAc、3:7)、次いでRP-HPLCにより精製して標記化合物を得た: RT = 3.79分; m/z(ES⁺) = 387.1[M+H]⁺。

【0145】

実施例37に概説した方法と同様の方法を用いて、表4に列挙した[1, 2, 4]オキサジアゾールは、適当なアミドキシムと適当な酸を縮合してO-アシルアミドキシムを得、これを4オングストロームのモレキュラーシーブと共に加熱することにより環化して製造した。

表4

【表4-1】

実施例	構造	化合物名	RT(分)	m/z (ES ⁺)
38		4-(5-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.52	417.2 [M+H] ⁺
39		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.36	371.2 [M+H] ⁺

10

20

【表 4 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
40		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3. 3 1	401. 2 [M+H] ⁺
41		4-(5-チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3. 6 1	417. 1 [M+H] ⁺
42		4-(5-チエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3. 8 7	401. 1 [M+H] ⁺
43		4-(5-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3. 7 4	401. 1 [M+H] ⁺
44		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3. 4 7	385. 2 [M+H] ⁺
45		4-(5-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3. 6 5	387. 1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 4 - 3】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
46		4-(5-[1,7]ナフチリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.70	412.2 [M+H] ⁺
47		4-(5-[1,7]ナフチリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.86	382.2 [M+H] ⁺
48		4-(5-[1,7]ナフチリジン-3-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.89	396.2 [M+H] ⁺
49		4-[5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.97	398.2 [M+H] ⁺
50		4-[5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.89	400.2 [M+H] ⁺
51		4-[5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.95	384.2 [M+H] ⁺

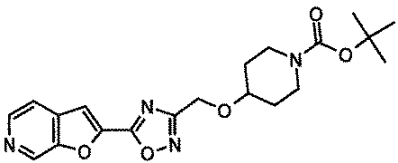
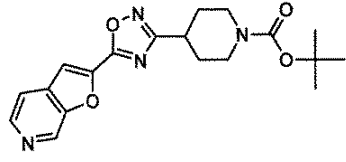
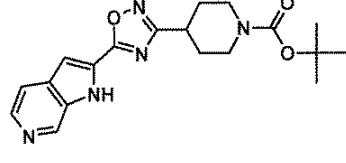
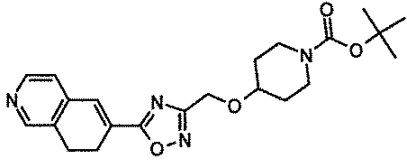
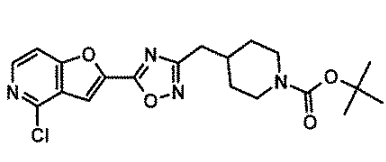
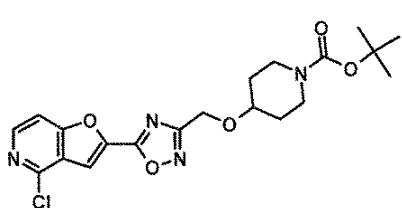
10

20

30

40

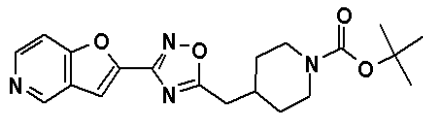
【表 4 - 4】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
52		4-(5-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.51	401.2 [M+H] ⁺
53		4-(5-フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.59	371.2 [M+H] ⁺
54		4-[5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.94	370.2 [M+H] ⁺
55		4-[5-(7,8-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	2.97	413.3 [M+H] ⁺
56		4-[5-(4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	4.07	419.1 [M+H] ⁺
57		4-[5-(4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	3.81	435.2 [M+H] ⁺

【0146】

実施例 58 : 4-(3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 5 6】



攪拌した 4 - カルボキシメチルピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (1 3 2 m g 、 5 4 2 μ m o l) の無水 T H F (6 m L) 溶液を N E t ₃ (7 6 μ L 、 5 4 2 μ m o l) で処理し、次いで 0 に冷却した。i - B u O C O C l (1 μ m o l / μ L 溶液を 5 4 2 μ L 、 5 4 2 μ m o l) を加え、次いで反応混合物を周囲温度に暖めた。4 0 分後、N - ヒドロキシ - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミジン (製造例 1 1 、 8 0 m g 、 4 5 2 μ m o l) を加え、次いで反応物を 1 6 時間攪拌し、次いでカラムクロマトグラフィー (E t O A c 、 次いで E t O A c - M e O H 、 2 4 : 1) により精製してアシル化アミドキシム中間体を得た : m / z (E S ⁺) = 4 0 3 . 2 [M + H] ⁺ 。この化合物 (9 8 m g) の P h M e (1 5 m L) 溶液を 4 0 時間還流下に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、次いで残渣を 2 つの別のカラムクロマトグラフィー分離 ([1] : C H ₂ C l ₂ - M e O H 、 4 9 : 1 ; [2] E t O A c) により精製して標記化合物を得た : R T = 3 . 1 1 分 ; m / z (E S ⁺) = 3 8 5 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 4 7 】

表 5 に列挙した [1 , 2 , 4] オキサジアゾールは、実施例 5 8 に概説した方法と同様の方法を用いて製造した。

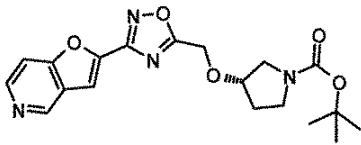
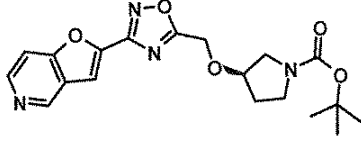
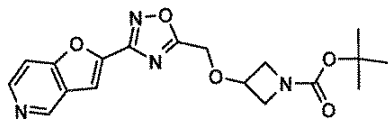
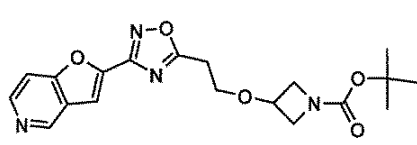
【 0 1 4 8 】

表 5

【表 5 - 1】

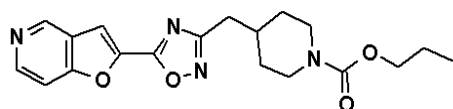
実施例	構造	化合物名	R T (分)	m / z (E S ⁺)
59		4 - (3 - フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル	2.90	401.1 [M+H] ⁺

【表 5 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m / z (E S +)
60		(3 S) - 3 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル	2.76	387.0 [M+H] ⁺
61		(3 R) - 3 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル	2.74	387.1 [M+H] ⁺
62		3 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ)アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル	2.70	373.1 [M+H] ⁺
63		3 - [2 - (3 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - エトキシ]アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル	2.79	387.1 [M+H] ⁺

実施例 64 : 4 - (5 - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル

【化 57】



2 - (3 - ピペリジン - 4 - イルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル)フロ[3, 2 - c]ピリジン(製造例 12、0.65 g、2.3 mmol)およびピリジン(0.37 mL、4.6 mmol)の無水CH₂Cl₂(25 mL)溶液を、カニューレを通して、攪拌したn - PrOCCl(0.51 mL、4.6 mmol)の無水CH₂Cl₂(35 mL)溶液に加えた。16時間後、反応混合物をEt₂O(200 mL)で希釈し、次いでH₂O(100 mL)、飽和Na₂CO₃水溶液(100 mL)およびH₂O(100 mL)で洗浄した。有機相を乾燥、濾過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して標記化合物を得た: RT = 3.11分; m/z(E S⁺) = 371.1 [M + H]⁺。

【0149】

表 6 に示すカルバメートは、実施例 64 に概説した方法と同様の方法を用いて、2 - (

10

20

30

40

50

表 6

【表 6 - 1】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
65		4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル	3.07	371.1 [M+H] ⁺
66		4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル	2.84	357.1 [M+H] ⁺
67		4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル	3.34	385.1 [M+H] ⁺

【表 6 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
68		4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステル	3.16	383.1 [M+H] ⁺

【 0 1 5 0 】

表 7 に列挙したカルバメートは、実施例 92 に概説した方法と同様の方法を用いて、2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン(製造例 12)を適当なアルコールとトリホスゲンを用いて反応させることにより製造した。

表 7

【表 7 - 1】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
69		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピルエステル	3.11	443.1 [M+H] ⁺
70		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸(S)-sec-ブチルエステル	3.26	385.1 [M+H] ⁺
71		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸シクロブチルエステル	3.15	383.1 [M+H] ⁺

10

20

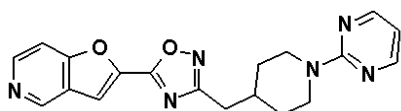
【表 7 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
72		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸1-メトキシカルボニル-1-メチルエチルエステル	3.02	429.1 [M+H] ⁺
73		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸1-メチル-シクロブチルエステル	3.36	397.1 [M+H] ⁺
74		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸(R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステル	2.77	413.1 [M+H] ⁺
75		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸2-エトキシエチルエステル	2.77	401.1 [M+H] ⁺
76		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)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	3.01	383.1 [M+H] ⁺

【0151】

実施例 77 : 2 - [3 - (1 - ピリミジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イルメチル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] フロ [3 , 2 - c] ピリジン

【化 5 8】



10

20

30

40

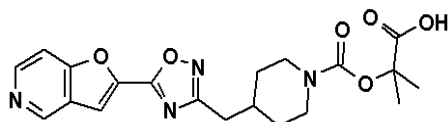
50

DBU(53 μ L、352 μ mol)を、攪拌した2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3,2-c]ピリジン(製造例12、50mg、176 μ mol)および2-ブロモピリミジン(31mg、193 μ mol)のジオキサン(1mL)溶液に20 で加えた。2日後、溶媒を減圧下で除去し、次いで残渣をクロマトグラフィー(MeOH-CH₂Cl₂、1:19)により精製して標記化合物を得た: RT = 2.64分; m/z(E S⁺) = 363.1[M + H]⁺。

【0152】

実施例78: 4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸1-カルボキシ-1-メチルエチルエステル

【化59】

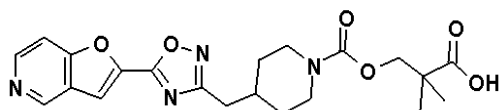


攪拌した4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸1-メトキシカルボニル-1-メチルエチルエステル(実施例72、43mg、100 μ mol)のTHF-H₂O(3:1、2mL)溶液をLiOH·H₂O(9mg、220 μ mol)で処理した。16時間後、THFを減圧下で蒸発させ、次いで残留物をH₂O(2mL)で希釈し、次いでEtOAc(2×5mL)で洗浄した。水相を1M HClで中性にして、次いで混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た: RT = 2.74分; m/z(E S⁺) = 415.1[M + H]⁺。

【0153】

実施例79: 4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸2-カルボキシ-2-メチルプロピルエステル

【化60】

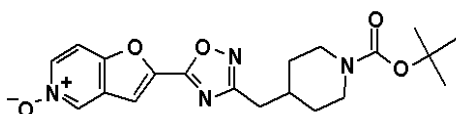


4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピルエステル(実施例69)を、実施例78に概説した方法により鹼化して、標記化合物を得た: RT = 2.74分; m/z(E S⁺) = 429.1[M + H]⁺。

【0154】

実施例80: 4-[5-(5-オキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化61】



攪拌した4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例44、70mg、180 μ mol)の無水CH₂Cl₂(5mL)溶液をmCPBA(54mg、純度70%、220 μ mol)で処理した。1時間後、さらにmCPBA(5mg、純度70%、20 μ mol)を加え、次いで攪拌を20 で16時間続けた。混合物を減圧下で濃

10

20

30

40

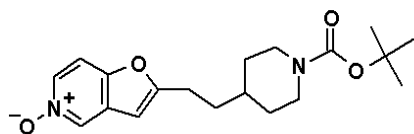
50

縮し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc、次いでCH₂Cl₂-MeOH、19:1)により精製して、標記化合物を得た: RT = 2.51分; m/z (ES⁺) = 401.4 [M + H]⁺。

【0155】

実施例81: 4-[2-(5-オキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化62】



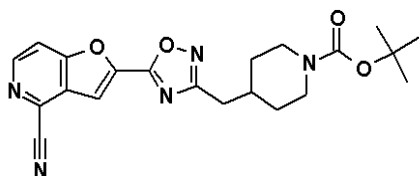
10

実施例80に概説したものと同様の方法を用いて、4-(2-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イルエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例18)を、mCPBAで酸化して、標記化合物を得た: RT = 2.64分; m/z (ES⁺) = 347.4 [M + H]⁺。

【0156】

実施例82: 4-[5-(4-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化63】



20

攪拌した4-[5-(5-オキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例80、50mg、130μmol)の無水CH₂Cl₂(3mL)溶液を、TMS-CN(22μL、160μmol)およびMe₂NC(O)Cl(滴下、15μL、160μmol)で処理した。16時間後、反応物をH₂O(15mL)で処理し、次いでCH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。CH₂Cl₂抽出物を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc-THF、2:3)により精製して標記化合物を得た: RT = 3.35分; m/z (ES⁺) = 354.3 [M + 2H - t-Bu]⁺。

30

【0157】

表8に列挙したニトリルは、実施例80および82に記載の方法と同様の方法を用いて、適当な出発物質から製造した。

表8

【表 8 - 1】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
83		4-[2-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル メトキシ)-エチル] ピペリジン-1-カル ボン酸tert-ブチ ルエステル	3. 9 0	3 8 6. 3 [M+H] ⁺
84		4-[2-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) エチル]-ピペリジ ン-1-カルボン酸ter t-ブチルエステル	3. 4 9	3 0 0. 3 [M+2H- t-Bu] ⁺
85		4-[5-(7-シア ノフロ[2, 3-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメトキシ]ピペリ ジン-1-カルボン 酸tert-ブチルエス テル	3. 8 7	4 2 6. 2 [M+H] ⁺
86		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメトキシ]ピペリ ジン-1-カルボン 酸tert-ブチルエス テル	3. 8 1	4 2 6. 2 [M+H] ⁺
87		4-[5-(4-シア ノチエノ[3, 2-c]]ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメトキシ]ピペリ ジン-1-カルボン 酸tert-ブチルエス テル	3. 9 7	4 4 2. 1 [M+H] ⁺
88		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 プロピルエステル	3. 7 4	3 9 6. 1 [M+H] ⁺

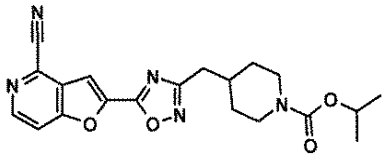
10

20

30

40

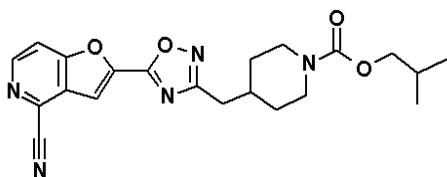
【表 8 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m / z (E S ⁺)
89		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 イソプロピルエス テル	3. 6 5	396. 1 [M+H] ⁺

10

【0158】

実施例 90: 4-[5-(4-シアノフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル
【化 6 4】



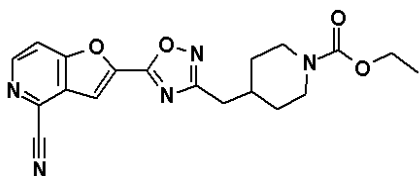
20

i-BuOCOC1(19 μL、146 μmol)およびNEt₃(15 μL、107 μmol)を、攪拌した2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-カルボニトリル(製造例15、30 mg、97 μmol)の無水CH₂Cl₂(1.5 mL)溶液に加えた。30分後、反応混合物をEt₂O(10 mL)およびH₂O(2 mL)で希釈した。有機層を飽和Na₂CO₃水溶液(2 mL)、H₂O(2 mL)および食塩水(2 mL)で洗浄し、次いで乾燥した(MgSO₄)。濾過、溶媒の蒸発、およびカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により標記化合物を得た: RT = 3.95分; m/z(E S⁺) = 410.1[M+H]⁺。

30

【0159】

実施例 91: 4-[5-(4-シアノフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル
【化 6 5】



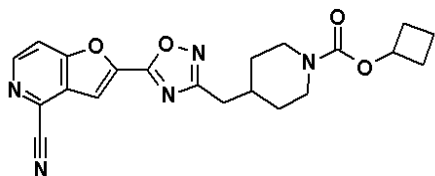
実施例 90に記載の方法により、EtOCOC1を、2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3, 2-c]ピリジン-4-カルボニトリル(製造例15、30 mg、97 μmol)と反応させて、標記化合物を得た: RT = 3.56分; m/z(E S⁺) = 382.1[M+H]⁺。

40

【0160】

実施例 92: 4-[5-(4-シアノフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸シクロブチルエステル

【化 6 6】



シクロブチルアルコール(32.6 mg、452 μmol)、トリホスゲン(44.7 mg、151 μmol)、無水THF(4 mL)およびNEt₃(91.6 mg、905 μmol)の混合物を30分間攪拌した。この混合物を、攪拌した2-(3-ピペリジン-4-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-4-カルボニトリル(製造例15、35 mg、113 μmol)の無水THF(2 mL)溶液に加えた。30分後、反応混合物をCH₂Cl₂(20 mL)およびH₂O(10 mL)で処理し、次いで、十分に混合した後に、フリット化(fritted)疎水性フィルターを用いて有機層を分離した。水相をCH₂Cl₂(10 mL)で抽出し、CH₂Cl₂層を、フリット化疎水性フィルターを用いて単離した。合わせたCH₂Cl₂溶液を蒸発させ、次いで残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc-H₂O、1:1)により精製して標記化合物を得た：RT = 3.84分；m/z (ES⁺) = 408.1 [M + H]⁺。

10

【0161】

表9に列挙したカルバメートエステルは、実施例92に記載の方法を用いて、適当なアミンおよびアルコールから製造した。

20

表 9

【表 9 - 1】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
93		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]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	3. 5 2	438. 1 [M+H] ⁺
94		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸(R)-sec-ブチルエ ステル	3. 9 4	410. 1 [M+H] ⁺
95		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 テトラヒドロフラン -2-イルメチルエ ステル	3. 4 5	438. 1 [M+H] ⁺
96		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸(R)-テトラヒドロフ ラン-2-イルメチ ルエステル	3. 4 7	438. 1 [M+H] ⁺
97		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸(R)-テトラヒドロフ ラン-3-イルエス テル	3. 3 6	424. 1 [M+H] ⁺

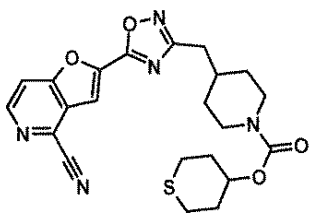
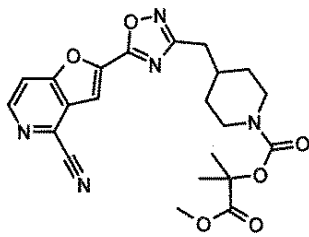
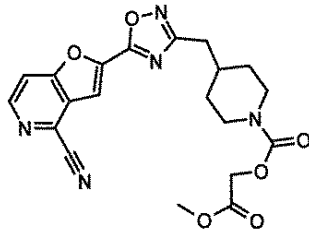
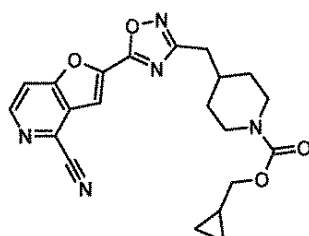
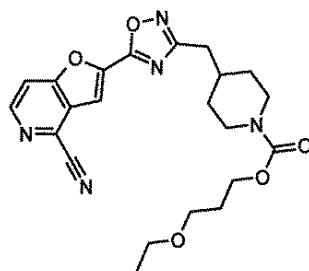
10

20

30

40

【表 9 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
98		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリ ジン-1-カルボン酸 テトラヒドロチオピ ラン-4-イルエス テル	3. 7 9	454. 1 [M+H] ⁺
99		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリ ジン-1-カルボン酸 1-メトキシカルボ ニル-1-メチルエ チルエステル	3. 7 4	454. 1 [M+H] ⁺
100		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリ ジン-1-カルボン酸 メトキシカルボニ ルメチルエステル	3. 4 0	426. 1 [M+H] ⁺
101		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリ ジン-1-カルボン酸 シクロプロピルメ チルエステル	3. 8 4	408. 1 [M+H] ⁺
102		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリ ジン-1-カルボン酸 3-エトキシプロ ピルエステル	3. 4 9	440. 1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 - 3】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
103		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸(S)-sec-ブチルエ ステル	3. 9 2	410. 1 [M+H] ⁺
104		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 3-メチル-オキセ タン-3-イルメチ ルエステル	3. 3 4	438. 1 [M+H] ⁺
105		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 2-エトキシ-エチ ルエステル	3. 4 4	426. 1 [M+H] ⁺
106		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 2-メトキシ-1- メチルエチルエス テル	3. 5 1	426. 1 [M+H] ⁺
107		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 テトラヒドロフラン -3-イルメチルエ ステル	3. 4 9	438. 1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【表 9 - 4】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
108		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸(S)-テトラヒドロフ ラン-3-イルエス テル	3. 3 0	4 2 4. 1 [M+H] ⁺
109		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 テトラヒドロピラ ン-2-イルメチルエ ステル	3. 7 0	4 5 2. 1 [M+H] ⁺
110		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]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	3. 7 6	4 0 8. 1 [M+H] ⁺
111		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 1-メチル-シクロ ブチルエステル	3. 8 7	4 2 2. 1 [M+H] ⁺
112		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 1-シクロプロピル エチルエステル	3. 8 7	4 2 2. 1 [M+H] ⁺

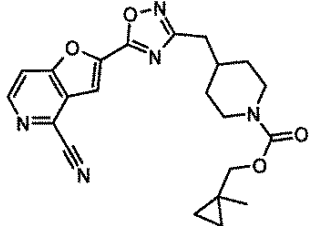
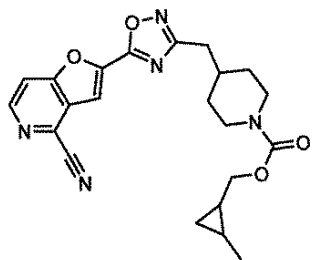
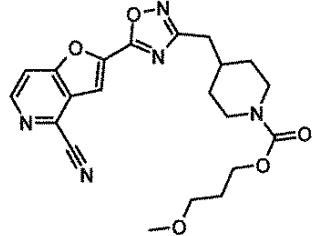
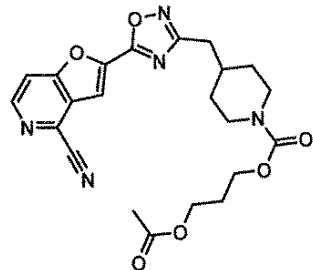
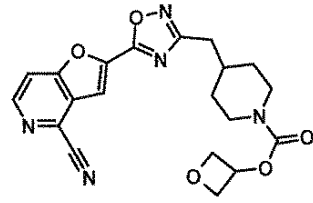
10

20

30

40

【表 9 - 5】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
113		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 1-メチル-シクロ プロピルメチルエス テル	3. 8 2	422. 1 [M+H] ⁺
114		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 2-メチル-シクロ プロピルメチルエス テル	3. 8 6	422. 1 [M+H] ⁺
115		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 3-メトキシプロピ ルエステル	3. 5 1	426. 1 [M+H] ⁺
116		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 3-アセトキシプロ ピルエステル	3. 4 5	454. 1 [M+H] ⁺
117		4-[5-(4-シア ノフロ[3, 2-c] ピリジン-2-イル) -[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3- イルメチル]ピペリジ ン-1-カルボン酸 オキセタン-3-イ ルエステル	3. 3 6	410. 1 [M+H] ⁺

【0162】

実施例 118 および 119 : 4-[5-(4-シアノフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 1-

10

20

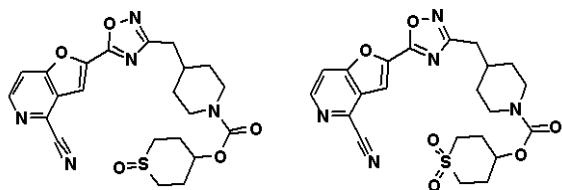
30

40

50

オキソ - ヘキサヒドロ - 1⁴ - チオピラン - 4 - イルエステルおよび 4 - [5 - (4 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1⁶ - チオピラン - 4 - イルエステル

【化 6 7】



10

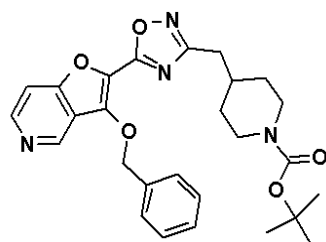
mCPBA (22 mg、純度 77%、99 μmol) を、攪拌した 4 - [5 - (4 - シアノ - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イルエステル (実施例 98、30 mg、66 μmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に加えた。16 時間後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 mL) で洗浄した。水相を CH_2Cl_2 (2 mL) で抽出し、次いで合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、次いで SiO_2 カラム上に充填した。カラムを EtOAc で溶離し、さらに RP - HPLC により精製して、標記スルホキシドを得た: $R_T = 3.11$ 分; $m/z(E S^+) = 470.1 [M + H]^+$ 。続いて SiO_2 カラムを THF で溶離することにより、標記スルホンを得た: $R_T = 3.27$ 分; $m/z(E S^+) = 486.1 [M + H]^+$ 。

20

【0163】

実施例 120: 4 - [5 - (3 - ベンジルオキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 6 8】



30

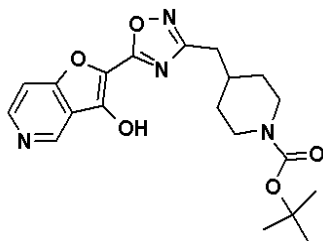
NaH (鉱油中 60% 分散物、75 mg、1.88 mmol) を、3 - ベンジルオキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (製造例 16、510 mg、1.71 mmol) および 4 - (N - ヒドロキシカルバミイミドイルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (485 mg、1.88 mmol) の無水 THF 溶液に加えた。この混合物を 90 分間還流下に加熱し、次いで周囲温度に冷却し、 H_2O に注いだ。混合物を EtOAc で 2 回抽出し、次いで合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、次いで乾燥した (MgSO_4)。濾過、溶媒の蒸発、およびカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により標記化合物を得た: $R_T = 4.12$ 分; $m/z(E S^+) = 491.1 [M + H]^+$ 。

40

【0164】

実施例 121: 4 - [5 - (3 - ヒドロキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 6 9】



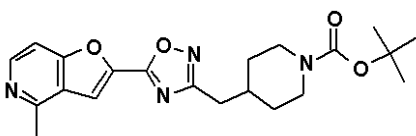
4 - [5 - (3 - ベンジルオキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 120、200 mg、500 μ mol)およびPd(10% / C、10 mg)のEtOH(10 mL)溶液をH₂雰囲気下で2.5時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈して、生成物を可溶化し、次いでセライトで濾過した。濾液を濃縮して標記化合物を得た：RT = 2.87分；m/z(E⁺) = 401.1[M + H]⁺。

10

【0165】

実施例 122：4 - [5 - (4 - メチルフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化 7 0】



20

攪拌した4 - [5 - (5 - オキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 80、240 mg、0.60 mmol)の無水DMF - CH₂Cl₂(5 : 4、9 mL)溶液を、EtI(53 μ L、0.66 mmol)を用いて0 で処理した。混合物を室温に暖め、次いで16時間攪拌した。さらにEtI(106 μ L、1.32 mmol)を加え、次いで混合物を3日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、次いで残渣を無水DMF(5 mL)に溶解し、次いでEtI(106 μ L、1.32 mmol)で処理した。混合物を16時間攪拌し、次いでさらにEtI(53 μ L、0.66 mmol)を加えた。24時間後、反応混合物を減圧下に濃縮し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂ - MeOH、92 : 8)により精製して2 - [3 - (1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルメチル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル] - 5 - エトキシ - フロ[3, 2 - c]ピリジン - 5 - イウムヨウ化物を得た：m/z(E⁺) = 429.1[M]⁺。攪拌したこの化合物(100 mg、0.18 mmol)の無水THF - Et₂O(1 : 1、4 mL)溶液をMeMgI(Et₂O中3 M溶液を66 μ L、0.20 mmol)で処理した。4時間後、さらにMeMgI(Et₂O中3 M溶液を66 μ L、0.20 mmol)を加え、次いで16時間攪拌し続けた。反応混合物をEtOAc(20 mL)で希釈し、次いで飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄した。乾燥(MgSO₄)後、溶液を濾過、濃縮し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)、次いでRP - HPLCにより精製して標記化合物を得た：RT = 2.99分；m/z(E⁺) = 399.1[M + H]⁺。

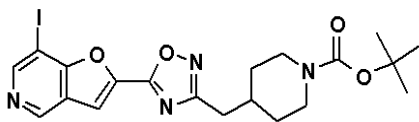
30

40

【0166】

実施例 123：4 - [5 - (7 - ヨードフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化 7 1】

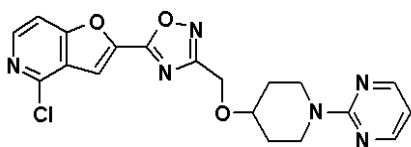


実施例 1 4 に概説した方法と同様の方法を用いて、7 - ヨードフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸(製造例 2 0、4 2 3 m g、1 . 4 6 m m o l)と4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイルメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(4 1 4 m g、1 . 6 1 m m o l)の縮合により、標記化合物を得た：R T = 3 . 9 9 分；m / z (E S⁺) = 5 1 1 . 0 [M + H]⁺。

10

【0 1 6 7】

実施例 1 2 4：4 - クロロ - 2 - [3 - (1 - ピリミジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イルオキシメチル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル]フロ[3, 2 - c]ピリジン
【化 7 2】



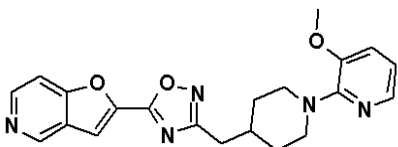
撈拌した4 - [5 - (4 - クロロフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(実施例 5 7、1 5 0 m g、3 4 6 μ m o l)のC H₂ C l₂(4 m L)溶液をH₂O(6 μ L)およびT F A(1 . 5 m L)で処理した。1 時間後、反応物を減圧下に濃縮し、次いで過剰なT F Aを、減圧下でP h M eを用いた共沸蒸留により除去した。残留物をE t O A cと2 M N a O Hに分配した。水相をさらにE t O A cで抽出し、次いで合わせたE t O A c抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥した(M g S O₄)。濾過および溶媒の蒸発により、4 - クロロ - 2 - [3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシメチル) - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル]フロ[3, 2 - c]ピリジンを得た：m / z (E S⁺) = 3 3 5 . 1 [M + H]⁺。このアミン(1 0 5 m g、3 1 5 μ m o l)、2 - プロモピリミジン(5 5 m g、3 4 6 μ m o l)およびD B U(9 5 μ L、6 3 0 μ m o l)のジオキサン(2 m L)中混合物を周囲温度で1 6 時間撈拌した。反応物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(E t O A c - I H、3 : 7)により精製して標記化合物を得た：R T = 3 . 4 0 分；m / z (E S⁺) = 4 1 3 . 1 [M + H]⁺。

20

30

【0 1 6 8】

実施例 1 2 5：2 - (3 - ((1 - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 5 - イル)フロ[3, 2 - c]ピリジン
【化 7 3】



40

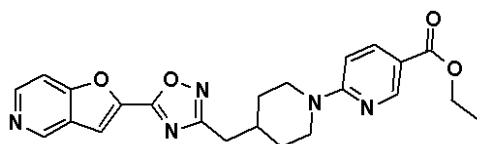
2 - (3 - ピペリジン - 4 - イルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル)フロ[3, 2 - c]ピリジン(製造例 1 2、5 0 m g、0 . 1 7 6 m m o l)および3 - メトキシ - 2 - ニトロピリジン(4 1 m g、0 . 2 6 4 m m o l)をD M S O(1 m L)中、1 0 0 °Cで2 0 時間振盪した。反応混合物を室温に冷却し、次いでA c O Hで酸性にした。R P - H P L Cにより精製して標記化合物を得た：R T = 4 . 9 9 分；m / z (E S⁺) = 3 9 2 . 4 [M + H]⁺。

【0 1 6 9】

実施例 1 2 6：エチル・6 - (4 - ((5 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - [1

50

, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ニコチネート
【化 7 4】



2 - (3 - ピペリジン - 4 - イルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル)フ
ロ[3, 2 - c]ピリジン(製造例 1 2、5 0 m g、0 . 1 7 6 m m o l)、エチル・6 - ク
ロロニコチネート(4 9 m g、0 . 2 6 4 m m o l)および D B U(4 0 m g、0 . 2 6 4
m m o l)を、D M S O(1 m L)中、1 0 0 で 2 0 時間振盪した。反応混合物を室温に
冷却し、次いで A c O H で酸性にした。R P - H P L C により精製して標記化合物を得た
：R T = 5 . 7 4 分；m / z (E S⁺) = 4 3 4 . 4 [M + H]⁺。

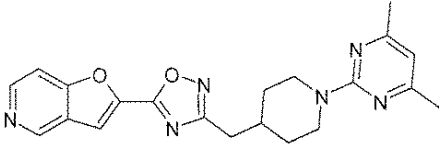
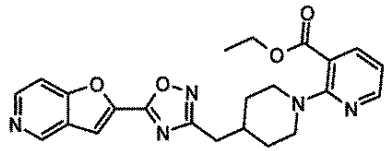
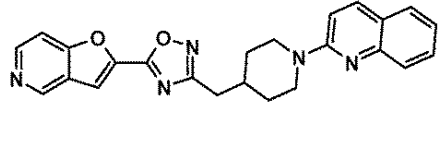
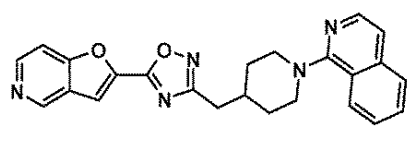
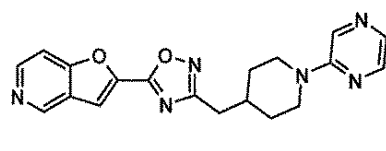
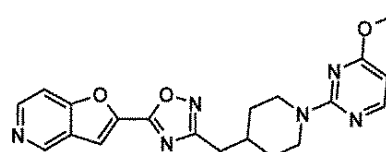
10

【0 1 7 0】

表 1 0 に列挙した化合物は、実施例 1 2 6 に記載した方法を 6 0 ~ 1 5 0 で用いて製
造した。

表 1 0

【表 10 - 1】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
127		2-{3-[1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	5.84	391.1 [M+H] ⁺
128		4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-3'-カルボン酸エチルエステル	5.49	434.1 [M+H] ⁺
129		2-[4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]-キノリン	6.15	412.1 [M+H] ⁺
130		1-[4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]-イソキノリン	5.97	412.1 [M+H] ⁺
131		2-[3-(1-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	4.49	363.2 [M+H] ⁺
132		2-{3-[1-(4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	5.47	393.1 [M+H] ⁺

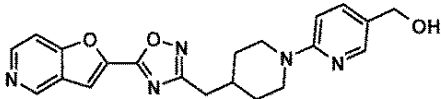
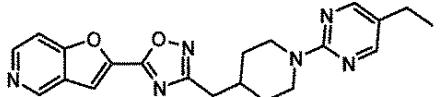
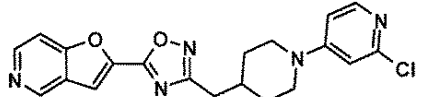
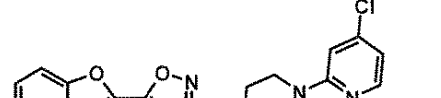
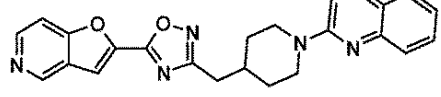
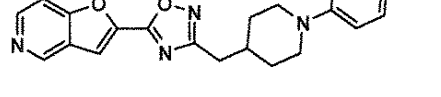
10

20

30

40

【表 10 - 2】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
133		[4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル]-メタノール	4.09	392.1 [M+H] ⁺
134		2-{3-[1-(5-エチル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3, 2-c]ピリジン	5.65	391.1 [M+H] ⁺
135		2'-クロロ-4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 4']ビピリジニル	5.02	396.1 [M+H] ⁺
136		4'-クロロ-4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル	5.97	396.1 [M+H] ⁺
137		2-[4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]-キノキサリン	5.50	413.1 [M+H] ⁺
138		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-6'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H	5.82	376.3 [M+H] ⁺

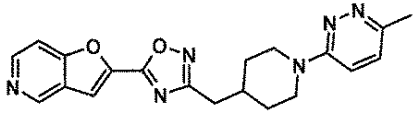
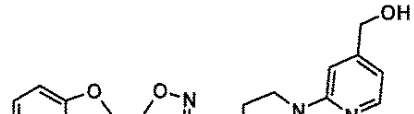
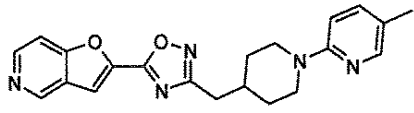
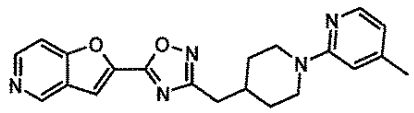
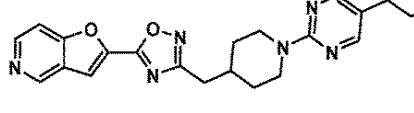
10

20

30

40

【表 10 - 3】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
		—[1, 2']ビピリジニル		
139		2-{3-[1-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イルメチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3, 2-c]ピリジン	4.18	377.4 [M+H] ⁺
140		[4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-4'-イル]-メタノール	4.10	392.4 [M+H] ⁺
141		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-5'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル	5.45	376.4 [M+H] ⁺
142		4-(5-フロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル	5.40	376.4 [M+H] ⁺
143		2-{3-[1-(5-プロピル-ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3, 2-c]ピリジン	6.15	405.4 [M+H] ⁺

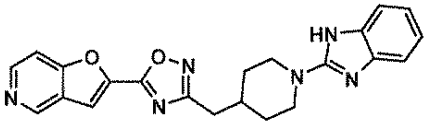
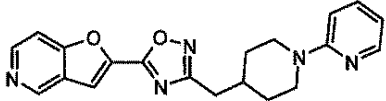
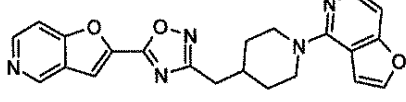
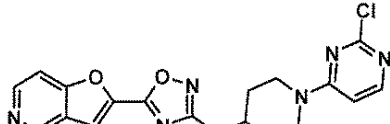
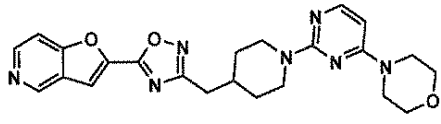
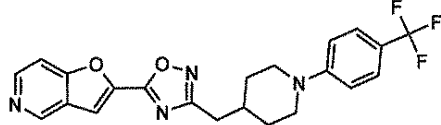
10

20

30

40

【表 10 - 4】

実施例	構造	化合物名	R T (分)	m/z (E S ⁺)
144		2-{3-[1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	4.30	401.4 [M+H] ⁺
145		4-(5-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル	5.10	362.3 [M+H] ⁺
146		2-{3-[1-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	5.35	402.3 [M+H] ⁺
147		2-{3-[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	4.84	397.3 [M+H] ⁺
148		2-{3-[1-(4-モルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	4.93	448.4 [M+H] ⁺
149		2-{3-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-フロ[3,2-c]ピリジン	6.72	429.3 [M+H] ⁺

本発明の代表的な化合物の生物学的活性を以下に示すアッセイ系で試験した：

酵母レポーターアッセイ

酵母細胞に基づくレポーターアッセイは、これまでに文献に記載されている(例えば、Miret J. J. et al, 2002, J. Biol. Chem., 277:6881-6887; Campbell R.M. et al, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:2413-2418; King K. et al, 1990, Science, 250:121-123); WO 99/14344; WO 00/12704; およびUS 6,100,042を参照)。簡単に説明すると、酵母細胞を遺伝子操作し、内因性の酵母G - (G P A 1)を欠失させて、多数の技術を用いて構築したG - タンパク質キメラと置き換えている。付加的に、内因性酵母 - 細胞G P C R、Ste3を欠失させ、選択した哺乳動物のG P C R相同的発現を可能にしている。酵母においては、真核細胞で保存されているフェロモンシグナル伝達経路(例えば、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路)の成分は、Fus1の発現を促進させる。システムは、 - ガラクトシダーゼ(LacZ)をFus1プロモーター(Fus1p)の制御下に置くことにより、受容体活性化が酵素的読み取りをもたらすよう、構築されている。

【0172】

酵母細胞は、Agatepらにより記載されている酢酸リチウム法を適合させることにより形質転換した(Agatep, R. et al, 1998, Transformation of Saccharomyces cerevisiae by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier)。簡潔には、酵母細胞を、酵母トリプトンプレート(YT)上で一晚培養した。担体である一本鎖DNA(10 µg)、2つのFus1p - LacZリポータープラスミド(1つはURA選択マーカーを有し、もう1つはTRPを有する)を各々2 µg、酵母発現ベクター(2 µg複製起点)におけるGPR116(ヒトまたはマウス受容体)を2 µg、および酢酸リチウム/ポリエチレングリコール/TE緩衝液をエッペンドルフチューブにピペットで入れた。受容体を含む酵母発現プラスミド/非受容体対照は、LEUマーカーを有している。酵母細胞をこの混合物中に接種し、反応を30 で60分間進行させた。次いで酵母細胞を42 で15分間熱ショック処理した。次いで、細胞を洗浄し、選択プレート上に撒いた。選択プレートは、人工的に規定された培地からLEU、URAおよびTRP(SD - LUT)を除いた酵母培地である。30 で2 ~ 3日間インキュベートした後に、選択プレート上で増殖したコロニーを次いでLacZアッセイにおいて試験した。

【0173】

- ガラクトシダーゼについて蛍光酵素アッセイを行うために、ヒトまたはマウスGPR116受容体を有している酵母細胞をSD - LUT液体培地中で飽和に達しない濃度まで(すなわち、細胞が分裂し続けていて静止期に達していない)、一晚増殖させた。それらを新鮮培地において希釈して最適なアッセイ濃度とし、90 µlの酵母細胞を96ウェルの黒ポリスチレンプレート(Costar)に加えた。DMSOに溶解し、10% DMSO溶液中で10倍濃度に希釈した化合物をプレートに加え、そのプレートを30 に4時間置いた。4時間後、 - ガラクトシダーゼに対する基質を各ウェルに加えた。これらの実験において、フルオレセイン・ジ(- D - ガラクトピラノシド)(FDG)を用いたが、これはフルオレセインを遊離させる酵素のための基質であり、それにより蛍光読み出しが可能となった。各ウェルに20 µlの500 µM FDG / 2.5%トリトンX100を加えた(この界面活性剤は、細胞を浸透性にするために必要であった)。細胞を基質と共に60分間インキュベートした後に、1ウェル当たり20 µlの1M炭酸ナトリウムを加えて反応を終結させ、蛍光シグナルを増強させた。次いで、プレートを蛍光光度計において485 / 535 nmで読み取った。

【0174】

本発明の化合物は、蛍光シグナルをバックグラウンドシグナル(すなわち、化合物を含まず、1% DMSOの存在下で得られたシグナル)の少なくとも~ 1.5倍増加させる。少なくとも5倍増加させる本発明の化合物が好ましいであろう。

【0175】

cAMPアッセイ

組み換えヒトGPR116を発現している安定なセルラインを確立し、このセルラインを用いて、サイクリックAMP(cAMP)の細胞内レベルに対する本発明の化合物の効果を調べた。単層細胞をリン酸緩衝食塩水で洗浄し、刺激緩衝液+1%DMSO中の様々な濃度の化合物を用いて37で30分間刺激した。次いで細胞を溶解させ、cAMP含有量をPerkin Elmer AlphaScreen(登録商標)(増幅発光近接ホモジニアスアッセイ)cAMPキットを用いて測定した。緩衝液およびアッセイ条件は、製造者のプロトコールに記載の通りにした。本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルの濃度依存的な増加を示した。

【0176】

本発明の化合物は、細胞内cAMPレベルにおいて濃度依存的な増加を示し、概して $EC_{50} < 10 \mu M$ であった。cAMPアッセイにおいて EC_{50} が1 μM より小さい値を示す化合物が好ましいであろう。

10

【0177】

インビボ給餌実験

体重ならびに食餌および水摂取に対する本発明の化合物の効果は、逆相点灯で維持された自由摂餌の雄性Sprague-Dawleyラットにおいて調べられることができる。試験化合物および参考化合物を、適当な投与経路(例えば、腹腔内または経口)により投与し、計測は続く24時間に行う。ラットを、金網床を用いたポリプロピレンケージ内で、 21 ± 4 の温度および $55 \pm 20\%$ 湿度で個々に飼育する。こぼした食餌を検出するために、ケージパッドの付いたポリプロピレントレイを各ケージの下に置く。動物を、逆相明暗サイクル(09:30から17:30まで8時間消灯)(この間、部屋を赤色光で照らした)に維持する。動物は、2週間の順応期の間、標準粉末状ラット規定食および水道水に自由に接近させる。この規定食はアルミニウムの蓋を有するガラス製給餌瓶に入れられている。各蓋には、3~4 cmの穴が開いており、餌に近づくことができる。暗期開始時に、動物、給餌瓶および給水瓶の重量を測る(0.1 gの単位まで)。続いて、本発明の化合物を動物に投与してから1、2、4、6および24時間後に、給餌瓶および給水瓶を測り、媒体で処理した対照に比してベースラインでの処置群の間の優位な差異を調べる。

20

【0178】

選択した本発明の化合物は、100 mg/kgの用量で、1つまたはそれ以上の時点で統計的に有意な食欲低下(hypophagic)効果を示した。

【0179】

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

30

細胞培養

HIT-T15細胞(継代60)をATCCから得て、RPMI 1640培地(10%ウシ胎児血清および30 nM亜セレン酸ナトリウムを添加)中で培養した。継代数81を超えた場合のこのセルラインの特性変化について記載した文献に従い、全ての実験は継代70未満の細胞を用いて行った。(Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan;38(1):44-8)。

【0180】

40

cAMPアッセイ

HIT-T15細胞を、96ウェルプレートにおいて標準的培養培地中、100,000細胞/0.1 ml/ウェルでプレートに入れ、24時間培養し、次いで培地を捨てた。細胞を、100 μl の刺激緩衝液(Hanks緩衝塩類溶液、5 mM HEPES、0.5 mM IBMX、0.1% BSA、pH 7.4)を用いて室温で15分間インキュベートした。これを捨て、刺激緩衝液中(0.5% DMSOの存在下)で0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μM の範囲の化合物の希釈物と置き換えた。細胞を室温で30分間インキュベートした。次いで75 μl の溶解緩衝液(5 mM HEPES、0.3% Tween-20、0.1% BSA、pH 7.4)を各ウェルに加え、プレートを900 rpmで20分間振盪した。3000 rpmで5分間の遠心分離

50

により粒状物質を除去し、次いでサンプルを384ウェルプレートに二重に移し、Perkin Elmer AlphaScreen cAMP アッセイキットの説明書に従い処理した。簡単に述べると、最終反応成分の濃度がキット説明書に示されたものと同じ濃度になるように、8 μ l のサンプル、5 μ l のアクセプターピース混合物および12 μ l 検出混合物を含む25 μ l の反応物を用意した。反応物を室温で150分間インキュベートし、プレートをPackard Fusion機器を用いて読み取った。cAMP についての測定値を既知のcAMP 量による標準曲線(0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300、1000 nM)と比較し、測定値を絶対的cAMP 量に変換した。XLFit3ソフトウェアを用いてデータを分析した。

【0181】

本発明の代表的な化合物は、cAMP の上昇におけるEC₅₀が10 μ M未満であることが見いだされた。cAMP アッセイにおいて1 μ M未満のEC₅₀を示す化合物が好ましいであろう。

【0182】

インスリン分泌アッセイ

HIT-T15細胞を、12ウェルプレートにおいて、106細胞/1 mL/ウェルで標準培養培地を使用してプレートに入れ、3日間培養し、次いで培地を捨てた。119 mM NaCl、4.74 mM KCl、2.54 mM CaCl₂、1.19 mM MgSO₄、1.19 mM KH₂PO₄、25 mM NaHCO₃、10 mM HEPES (pH 7.4)および0.1%ウシ血清アルブミンを含む添加クレブスリンガー緩衝液(KRB)で細胞を2回洗淨した。細胞を、1 mL KRBを用いて37℃で30分間インキュベートし、次いでそれを捨てた。続いてKRBを用いて2回目のインキュベートを30分間行い、これを集め、各ウェルについてベースとなるインスリン分泌レベルを計測するために用いた。次いで化合物希釈物(0、0.1、0.3、1、3、10 μ M)を、5.6 mMグルコースを添加した1 mM KRB中で二重ウェルに加えた。37℃で30分間インキュベートした後、インスリンレベルの測定のためにサンプルを取った。Mercodia Rat Insulin ELISAキットを、製造者の指示に従い使い、既知のインスリン濃度の標準曲線を使用してインスリンの測定を行った。各ウェルについて、インスリンレベルは、グルコースが存在しない場合のインキュベーション前から得たベースの分泌レベルを差し引いた。データは、XLFit3ソフトウェアを用いて分析した。

【0183】

本発明の代表的な化合物は、インスリン分泌を増大させ、EC₅₀は10 μ M未満であることが見出された。インスリン分泌アッセイにおいてEC₅₀が1 μ M未満である化合物が好ましいであろう。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/501 (2006.01)		C 0 7 D 519/00
A 6 1 K 31/498 (2006.01)		A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/498
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/12
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/06
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/4725
		A 6 1 K 31/5377

- (72)発明者 マシュー・コリン・ソーア・ファイフ
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 ジェラード・ヒュー・トーマス
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 リサ・サラ・パートラム
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 スチュアート・エドワード・ブラッドリー
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 ウィリアム・ガトレル
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 クリステル・マリー・ラサミソン
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド
- (72)発明者 ビラスベン・カンジ・シャー
英国オーエックス4・6エルティ、オックスフォードシャー、オックスフォード、ワトリントン・ロード、ウィンドラッシュ・コート、プロシディオン・リミテッド

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 特表2001-521523(JP,A)
特表2004-537526(JP,A)
特表2002-528438(JP,A)
特表2003-526601(JP,A)
特開平07-070137(JP,A)
特開平07-179458(JP,A)
特開昭61-137884(JP,A)
国際公開第03/066622(WO,A1)
特表2003-531193(JP,A)

特表2003-503390(JP,A)

特開昭63-301879(JP,A)

国際公開第97/046556(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D,A61K

CAplus/REGISTRY(STN)