

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4912349号

(P4912349)

(45) 発行日 平成24年4月11日(2012.4.11)

(24) 登録日 平成24年1月27日(2012.1.27)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 48 (全 179 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-107320 (P2008-107320)
 (22) 出願日 平成20年4月16日(2008.4.16)
 (62) 分割の表示 特願2007-232094 (P2007-232094)
 の分割
 原出願日 平成18年1月9日(2006.1.9)
 (65) 公開番号 特開2008-195733 (P2008-195733A)
 (43) 公開日 平成20年8月28日(2008.8.28)
 審査請求日 平成21年1月8日(2009.1.8)
 (31) 優先権主張番号 60/643,086
 (32) 優先日 平成17年1月10日(2005.1.10)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/683,172
 (32) 優先日 平成17年5月19日(2005.5.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500478097
 アリーナ ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9212
 1 サンディエゴ・ナンシーリッジドライブ
 6166
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療のため、ならびに血中GLP-1レベルの増加によつて改善される状態の治療のための併用療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物において血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療において使用するための、GPR119アゴニストを含む組成物であって、該組成物は、DPP-IVインヒビターと組み合わせて投与されるものであることを特徴とし、該DPP-IVインヒビターは、1-[2-[5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ- (S)-ピロリジン(NVP-DPP728)ではなく、該状態は、心筋梗塞、学習障害、記憶障害、および神経変性障害からなる群から選択され、該神経変性障害は、重症てんかん発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、脳卒中、運動ニューロン疾患、学習または記憶障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害からなる群から選択される、組成物。

【請求項2】

前記GPR119アゴニストは10μM未満のEC50を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記GPR119アゴニストは1μM未満のEC50を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記GPR119アゴニストは100nM未満のEC50を有する、請求項1に記載の組

成物。

【請求項 5】

前記 GPR119 アゴニストは選択的 GPR119 アゴニストである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 GPR119 アゴニストは、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 1 (CRF-1) 受容体よりも少なくとも 100 倍、GPR119 に対して選択性を有する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 GPR119 アゴニストは経口で有効である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 8】

前記 GPR119 アゴニストは経口で有効であり、かつ、100 nM 未満の EC50 を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 GPR119 アゴニストは、ヒト GPR119 アゴニストである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 DPP-IV インヒビターは選択的 DPP-IV インヒビターである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

20

前記 DPP-IV インヒビターは、PPCE、DPP-II、DPP-8、および DPP-9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 10 倍、ヒト血漿 DPP-IV に対して選択性を有する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 DPP-IV インヒビターは、PPCE、DPP-II、DPP-8、および DPP-9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 100 倍、ヒト血漿 DPP-IV に対して選択性を有する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 DPP-IV インヒビターは、PPCE、DPP-II、DPP-8、および DPP-9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 1000 倍、ヒト血漿 DPP-IV に対して選択性を有する、請求項 10 に記載の組成物。

30

【請求項 14】

前記 DPP-IV インヒビターは経口で有効である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 DPP-IV インヒビターは、10 μM 未満の IC50 を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 DPP-IV インヒビターは、1 μM 未満の IC50 を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

40

前記 DPP-IV インヒビターは、100 nM 未満の IC50 を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 DPP-IV インヒビターは経口で有効であり、かつ、100 nM 未満の IC50 を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 DPP-IV インヒビターはヒト DPP-IV のインヒビターである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記 GPR119 アゴニストは経口で有効であり、100 nM 未満の EC50 を有し、そ

50

して前記DPP-IVインヒビターは経口で有効であり、100nM未満のIC50を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項21】

前記GPR119アゴニストはCRF-1受容体よりも少なくとも100倍、GPR119に対して選択性を有し、そして前記DPP-IVインヒビターは、PPCE、DPP-II、DPP-8、およびDPP-9のうちの1つまたは複数よりも少なくとも100倍、ヒト血漿DPP-IVに対して選択性を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項22】

前記DPP-IVインヒビターは、MK-0431:3(R)-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項23】

前記DPP-IVインヒビターは、LAF237:1-[3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項24】

前記DPP-IVインヒビターは、BMS-477118:(1S,3S,5S)-2-[2(S)-アミノ-2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリルである、請求項1に記載の組成物。

【請求項25】

哺乳動物において血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療において使用するための、GPR119アゴニストを含む薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、DPP-IVインヒビターと組み合わせて投与されるものであることを特徴とし、該DPP-IVインヒビターは、1-[2-[5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-(S)-ピロリジン(NVP-DPP728)ではなく、該状態は、心筋梗塞、学習障害、記憶障害、および神経変性障害からなる群から選択され、該神経変性障害は、重症てんかん発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、脳卒中、運動ニューロン疾患、学習または記憶障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害からなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項26】

前記GPR119アゴニストは10μM未満のEC50を有する、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記GPR119アゴニストは1μM未満のEC50を有する、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項28】

前記GPR119アゴニストは100nM未満のEC50を有する、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項29】

前記GPR119アゴニストは選択的GPR119アゴニストである、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項30】

前記GPR119アゴニストは、副腎皮質刺激ホルモン放出因子1(CRF-1)受容体よりも少なくとも100倍、GPR119に対して選択性を有する、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記GPR119アゴニストは経口で有効である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストは経口で有効であり、かつ、1 0 0 n M 未満の E C 5 0 を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストは、ヒト G P R 1 1 9 アゴニストである、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記 D P P - I V インヒビターは選択的 D P P - I V インヒビターである、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

前記 D P P - I V インヒビターは、P P C E、D P P - I I、D P P - 8、および D P P - 9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 1 0 倍、ヒト血漿 D P P - I V に対して選択性を有する、請求項 3 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6】

前記 D P P - I V インヒビターは、P P C E、D P P - I I、D P P - 8、および D P P - 9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 1 0 0 倍、ヒト血漿 D P P - I V に対して選択性を有する、請求項 3 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 7】

前記 D P P - I V インヒビターは、P P C E、D P P - I I、D P P - 8、および D P P - 9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 1 0 0 0 倍、ヒト血漿 D P P - I V に対して選択性を有する、請求項 3 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 8】

前記 D P P - I V インヒビターは経口で有効である、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 9】

前記 D P P - I V インヒビターは、1 0 μ M 未満の I C 5 0 を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 0】

前記 D P P - I V インヒビターは、1 μ M 未満の I C 5 0 を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

前記 D P P - I V インヒビターは、1 0 0 n M 未満の I C 5 0 を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 2】

前記 D P P - I V インヒビターは経口で有効であり、かつ、1 0 0 n M 未満の I C 5 0 を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

前記 D P P - I V インヒビターはヒト D P P - I V のインヒビターである、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 4】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストは経口で有効であり、1 0 0 n M 未満の E C 5 0 を有し、そして前記 D P P - I V インヒビターは経口で有効であり、1 0 0 n M 未満の I C 5 0 を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 5】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストは C R F - 1 受容体よりも少なくとも 1 0 0 倍、G P R 1 1 9 に対して選択性を有し、そして前記 D P P - I V インヒビターは、P P C E、D P P - I I、D P P - 8、および D P P - 9 のうちの 1 つまたは複数よりも少なくとも 1 0 0 倍、ヒト血漿 D P P - I V に対して選択性を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 6】

前記 D P P - I V インヒビターは、M K - 0 4 3 1 : 3 (R) - アミノ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3

10

20

30

40

50

－a] ピラジニン－7－イル]－4－(2, 4, 5－トリフルオロフェニル)ブタン－1－オンである、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

【請求項 47】

前記 DPP－IV インヒビターは、LAF237:1－[[3－ヒドロキシ－1－アダマンチル)アミノ]アセチル]－2－シアノ－(S)－ピロリジンである、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

【請求項 48】

前記 DPP－IV インヒビターは、BMS－477118: (1S, 3S, 5S)－2－[2(S)－アミノ－2－(3－ヒドロキシアダマンタン－1－イル)アセチル]－2－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－カルボニトリルである、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、糖尿病および糖尿病に関連する状態を治療または予防するための組成物および方法に関する。本発明は、さらに、哺乳動物における血中 GLP－1 レベルを増加させるための組成物および方法に関する。本発明はまた、GLP－1 分泌促進薬をスクリーニングするための G タンパク質共役型受容体の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

以下の考察は、本発明の理解を促すことを意図するが、本発明の先行技術であることを認めることを意図しない。

【0003】

A. 糖尿病

2 型糖尿病は、最も一般的な慢性疾患の 1 つである。2 型糖尿病は、空腹時高血糖および食後高血糖ならびに相対的インスリン不全によって特徴づけられる。高血糖は、長期の微小血管合併症および大血管合併症（腎症、神経障害、網膜症、および末梢血管疾患など）を引き起こし得る。さらに、2 型糖尿病は、しばしば、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、および高血圧を悪化させる共存症（comorbid disease）である。高脂血症は、アテローム性動脈硬化症による心筋疾患の主な危険因子である。肥満は、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および 2 型糖尿病発症の周知の一般的な危険因子である。2 型糖尿病は、罹患率および死亡率が高く、患者、その家族、および社会が多額の費用を出費する。米国における 2 型糖尿病の発生率は約 7 % であり、全医療費の 10 % にもなる。さらに、全世界の 2 型糖尿病の発生率が増加しており、2 型糖尿病は、現在、世界的流行病と見なされている。

【0004】

B. グルカゴン様ペプチド－1 (GLP－1)

グルカゴン様ペプチド－1 (GLP－1) は、プログルカゴンの翻訳後修飾に由来し、腸内分泌によって分泌されるインクレチンホルモンである。GLP－1 は、特異的 G タンパク質共役型受容体 (GPCR) (すなわち、GLP－1R) によってその作用を媒介する。GLP－1 は、グルコースホメオスタシスを調節するホルモンとして最も良く特徴づけられる。GLP－1 は、グルコース依存性インスリン分泌を刺激し、膵臓 β 細胞集団を増加させることが示されている。GLP－1 はまた、胃内容物排出速度を減少させ、満腹を促進することが示されている。2 型糖尿病の血糖の調節における GLP－1 ペプチドアゴニストの有効性がいくつかの臨床研究で証明されており（例えば、非特許文献 1 を参照のこと）、ボディマス (body mass) を減少させる効果がある（非特許文献 2）。

【0005】

GLP-1 受容体アゴニストは、心筋梗塞ならびに認知障害および神経変性障害に対する保護においてさらに有用である。GLP-1 は、ラット心筋梗塞モデルにおいて心保護性であることが示されており（非特許文献 3）、GLP-1 R は、げっ歯類モデルで、学習および神経保護に関与することが示されている（非特許文献 4；および非特許文献 5）。

【0006】

2 型糖尿病などの特定の障害は、GLP-1 の欠損によって特徴づけられる（例えば、非特許文献 6 を参照のこと）。

【0007】

現在の GLP-1 ペプチドアゴニストは、経口による生物学的利用能を欠き、患者の服薬遵守に負の影響を与える。経口で生物学的に利用可能な非ペプチド作用性の GLP-1 R の低分子アゴニストを開発する努力は今のところ失敗に終わっている（非特許文献 7）。魅力的な別のアプローチは、血中の内因性 GLP-1 レベルを増加させるための経口活性組成物を開発することである。

【0008】

C. GPR119

GPR119 Gタンパク質共役型受容体（GPR119；例えば、ヒト GPR119、GenBank（登録商標）アクセッション番号 AAP72125 およびその対立遺伝子；例えば、マウス GPR119、GenBank（登録商標）アクセッション番号 AY288423 およびその対立遺伝子）は、膵臓β細胞上で選択的に発現する。GPR119 の活性化により、細胞内 cAMP レベルが上昇し、これは、GPR119 がGs に結合するのとは一致する。GPR119 のアゴニストは、インビトロでグルコース依存性インスリン分泌を刺激し、インビボで上昇した血糖値を低下させる。例えば、特許文献 1、特許文献 2、および特許文献 3（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。特許文献では、GPR119 は、RUP3 と呼ばれている（例えば、特許文献 4 を参照のこと）。

【0009】

D. ジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-IV）

ジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-IV、EC 3.4.14.5）は、広範なペプチド基質（ペプチドホルモン、神経ペプチド、およびケモカインが含まれる）に対して触媒活性を示す。グルコース依存性インスリン分泌を刺激し、そうでなければ血糖ホメオスタシスを促進するインクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）およびグルコース依存性インスリン欠乏性ポリペプチド（GIP）は、2 位のアラニンで DPP-IV によって容易に切断されて、その生物活性を不活化する。DPP-IV 活性の薬理学的および遺伝的減衰は、インビボでのインクレチン活性の増強、インスリンの増加、および血糖の低下に関連する。DPP-IV レベルの遺伝的減衰は、肥満耐性を提供し、インスリン感受性を改善することが示されている。第 2 世代の DPP-IV インヒビターである LAF237（非特許文献 8；および非特許文献 9（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）は、現在、2 型糖尿病について第 3 相臨床試験にあり、さらなる DPP-IV インヒビター（MK-0431、BMS-477118、PSN-9301、および SYR-322 が含まれる）は、臨床開発中である。

【0010】

インクレチンホルモンが DPP-IV の唯一の基質ではないので、他の内因性 DPP-IV 基質の切断の阻害によって望ましくない副作用が生じ得ることが懸念される（例えば、非特許文献 10（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）。したがって、実質的により低い濃度の DPP-IV インヒビターに関連する血糖ホメオスタシスを促進する活性を同定することが有利である。

【0011】

E. Gタンパク質共役型受容体

GPCR は、7 つのαヘリックスを形成する 22 個と 24 個との間の疎水性アミノ酸の

10

20

30

40

50

7つの配列を有し、それぞれが膜を横切っている共通の構造モチーフ（各スパンは、番号によって識別される（すなわち、膜貫通1（TM-1）、膜貫通2（TM-2）など））を有する。膜貫通ヘリックスは、膜貫通2と膜貫通3との間、膜貫通4と膜貫通5との間、および膜貫通6と膜貫通7との間のアミノ酸鎖によって細胞膜の外側（すなわち、「細胞外」側）で連結する（これらは、それぞれ、「細胞外」領域1、2、および3（EC-1、EC-2、およびEC-3）という）。膜貫通ヘリックスはまた、膜貫通1と膜貫通2との間、膜貫通3と膜貫通4との間、および膜貫通5と膜貫通6との間のアミノ酸鎖によって細胞膜の内側（すなわち、「細胞内」側）で連結する（これらは、それぞれ、「細胞内」領域1、2、および3（IC-1、IC-2、およびIC-3）という）。受容体の「カルボキシ」（「C」）末端は細胞内の細胞内空間に存在し、受容体の「アミノ」（「N」）末端は細胞外の細胞外空間に存在する。

10

【0012】

一般に、アゴニストがGタンパク質共役型受容体に結合する場合（しばしば、受容体の「活性化」という）、受容体の高次構造が変化して、細胞内領域と細胞内「Gタンパク質」との間の共役が容易になる。GPCRがGタンパク質に関して「不規則である」（すなわち、GPCRが1つを超えるGタンパク質と相互作用することができる）と報告されている。非特許文献11を参照のこと。他のGタンパク質が存在し得るが、現在Gq、Gs、Gi、Gz、およびGoが同定されているGタンパク質である。Gタンパク質とのリガンド活性化GPCRの共役により、シグナル伝達カスケードプロセス（「シグナル伝達」という）が開始される。通常の条件下では、シグナル伝達によって、最終的に、細胞が活

20

【0013】

Gsは、酵素アデニルシクラーゼを刺激する。他方では、Gi（ならびにGzおよびGo）は、アデニルシクラーゼを阻害する。アデニルシクラーゼは、ATPのcAMPへの変換を触媒し、それにより、Gsタンパク質と共役する活性化GPCRは、cAMPの細胞レベルの増加に関連する。他方では、Gi（またはGz、Go）タンパク質と共役する活性化GPCRは、cAMPの細胞レベルの減少に関連する。一般に、非特許文献12を参照のこと。したがって、cAMPを検出するアッセイを使用して、候補化合物が、例えば、受容体のアゴニスト（すなわち、このような化合物はcAMPレベルを増加させる）であるかどうかを決定することができる。GqおよびGoは、リン脂質PIP₂を加水分解して2つの細胞内メッセンジャーであるジアシルグリセロール（DAG）およびイノシトール1, 4, 5-三リン酸（IP₃）を放出する酵素ホスホリパーゼCの活性化に関連する。IP₃蓄積の増加は、GqおよびGo結合受容体の活性化に関連する。一般に、非特許文献12を参照のこと。IP₃蓄積を検出するアッセイを使用して、候補化合物が、例えば、GqまたはGo結合受容体のアゴニスト（すなわち、このような化合物はIP₃レベルを増加させる）であるかどうかを決定することができる。細胞内遊離カルシウムレベルを検出するアッセイを使用して、候補化合物が、例えば、GqまたはGo結合受容体のアゴニスト（すなわち、このような化合物は細胞内遊離カルシウムレベルを増加させる）であるかどうかを決定することもできる。例えば、表Aを参照のこと（「N/A」：「該当無し」）。

30

40

【0014】

【表 1】

表 A

G タンパク質	GPCRの活性化の際のcAMP 産生への影響 (すなわち、構成 的活性またはア ゴニスト結合)	GPCRの活性化の際のIP3 蓄積への影響 (すなわち、構成 的活性またはア ゴニスト結合)	逆アゴニスト との接触の際 のcAMP産 生への影響	逆アゴニストとの 接触の際のIP3 蓄積への影響
Gs	増加	N/A	減少	N/A
Gi	減少	N/A	増加	N/A
Gz	減少	N/A	増加	N/A
Go	減少	増加	増加	減少
Gq	N/A	増加	N/A	減少

ホスホリパーゼC経路にいくつかのGPCRクラスが共役するようである不規則なGタンパク質(Gα15またはGα16など)(非特許文献13)または同一経路に非常に多数の異なるGPCRが共役するようにデザインされたキメラGタンパク質(例えば、ホスホリパーゼC)(非特許文献14)も存在する。

【0015】

生理学的条件下で、GPCRは、2つの異なる高次構造の間(「不活性」状態と「活性」状態との間)で均衡して細胞膜中に存在する。不活性状態の受容体は、細胞内シグナル伝達経路に結合せず、生物学的反応を導くシグナル伝達を開始することができない。受容体の高次構造の活性形態への変化により、シグナル伝達経路に結合し(Gタンパク質を介する)、生物学的反応を起こす。

【0016】

リガンドまたは薬物などの化合物によって、受容体を活性状態に安定化することができる。最近の発見(受容体のアミノ酸配列の修飾が含まれるが、これに限定されない)により、リガンドまたは薬物以外の活性化状態の高次構造に受容体を促進および安定化する方法が得られる。これらの手段は、受容体のリガンド結合効果の刺激によって活性化状態の受容体を有効に安定化する。このようなリガンド非依存性手段による安定化を、「構成的受容体活性化」と呼ぶ。リガンドの非存在下で活性を示す内因性受容体を、構成的に活性な内因性受容体という。

【特許文献1】国際公開第04/065380号パンフレット

【特許文献2】国際公開第04/076413号パンフレット

【特許文献3】欧州特許第1338651号明細書

【特許文献4】国際公開第00/31258号パンフレット

【非特許文献1】Nauck et al., Drug News Perspect (2003) 16:413-422

【非特許文献2】Zander et al., Lancet (2002) 359:824-830

【非特許文献3】Bose et al., Diabetes (2005) 54:146-151

【非特許文献4】During et al., Nat Med (2003) 9:1173-1179

【非特許文献5】Greig et al., Ann N Y Acad Sci (2004) 1035:290-315

【非特許文献6】Nauck et al., Diabetes (2004) 53 Suppl 3:S190-196

【非特許文献7】Mentlein, Expert Opin Investig Drugs (2005) 14:57-64

【非特許文献8】Ahren et al., J Clin Endocrinol Metab (2004) 89:2078-2084

【非特許文献9】Villhauer et al., J Med Chem (2003) 46:2774-2789

【非特許文献10】Chen et al, J Biol Regul Homeost Agents (2004) 18:47-54

【非特許文献11】Kenakin, T., 43 Life Sciences 1095 (1988)

【非特許文献12】“Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission,” Chpt. 8, From Neuron To Brain (3rd Ed.) Nichols, J. G. et al eds. Sinauer Associates, Inc. (1992)

【非特許文献13】Offermanns & Simon, J Biol Chem (1995) 270:15175-80

【非特許文献14】Milligan & Rees, Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20:118-24

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明により、例えば、以下が提供される。

(項目1) 糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法であって、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む治療有効量の組成物を、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目2) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、前記被験体の血糖値を低下させるのに十分な量で投与される、項目1に記載の方法。

(項目3) 血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法であって、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む治療有効量の組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目4) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、前記被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量で投与される、項目3に記載の方法。

(項目5) 血中GLP-1レベルを増加させる方法であって、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む治療有効量の組成物をGLP-1欠損被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目6) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量で投与される、項目5に記載の方法。

(項目7) 前記糖尿病が2型糖尿病である、項目1または項目2に記載の方法。

(項目8) 前記糖尿病に関連する状態が、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵臓β細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血管疾患、代謝症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および肥満からなる群から選択される、項目1または項目2に記載の方法。

(項目9) 前記血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態が、糖尿病、糖尿病に関連する状態、心筋梗塞、学習障害、記憶障害、および神経変性障害からなる群から選択される、項目3または項目4に記載の方法。

(項目10) 前記血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態が、重症てんかん

10

20

30

40

50

発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、脳卒中、運動ニューロン疾患、学習または記憶障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害からなる群から選択される神経変性障害である、項目3または項目4に記載の方法。

(項目11) 前記被験体がヒトである、項目1～項目10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12) GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む組成物。

(項目13) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目12に記載の組成物の投薬形態。

(項目14) 前記GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量である、項目12に記載の組成物の投薬形態。

10

(項目15) 療法によるヒトまたは動物の身体の治療方法で用いるための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む組成物。

(項目16) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目15に記載の組成物。

(項目17) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量である、項目15に記載の組成物。

(項目18) 薬学的組成物を調製する方法であって、GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に混合する工程を含む、方法。

20

(項目19) 前記方法が、前記薬学的組成物の投薬形態を調製する工程をさらに含み、ここで、前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目18に記載の方法。

(項目20) 前記方法が、薬学的組成物の投薬形態を調製する工程をさらに含み、ここで、前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量である、項目18に記載の方法。

(項目21) GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含む薬学的組成物。

(項目22) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目21に記載の薬学的組成物の投薬形態。

30

(項目23) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量である、項目21に記載の薬学的組成物の投薬形態。

(項目24) 糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の項目21または項目22に記載の薬学的組成物を、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目25) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、前記被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目24に記載の方法。

(項目26) 血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法であって、治療有効量の項目21または項目23に記載の薬学的組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

40

(項目27) 血中GLP-1レベルを増加させる方法であって、治療有効量の項目21または項目23に記載の薬学的組成物をGLP-1欠損被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目28) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、前記被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量である、項目26または項目27に記載の方法。

(項目29) 前記被験体がヒトである、項目19、項目20および項目24～項目28の

50

いずれか1項に記載の方法。

(項目30) 糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防するための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む組成物の使用。

(項目31) 前記GPR119アゴニストおよび前記DPP-IVインヒビターが、血糖値を低下させるのに十分な量で提供される、項目30に記載の使用。

(項目32) 血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防するための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む組成物の使用。

(項目33) GLP-1欠損の治療または予防するための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含む組成物の使用。

(項目34) 前記GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量である、項目32または項目33に記載の使用。

(項目35) 血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、

(a) 試験化合物を、Gタンパク質共役型受容体を発現する宿主細胞または宿主細胞膜と接触させる工程であって、該Gタンパク質共役型受容体が、

(i) 配列番号2のアミノ酸1～335、

(ii) 配列番号2のアミノ酸2～335、

(iii) 配列番号2のアミノ酸2～335であって、但し、該受容体が配列番号2のアミノ酸配列を含まない、

(iv) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、該ヌクレオチド配列が、配列番号3および配列番号4の特異的プライマーを使用したヒトDNAサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を行う工程を含むプロセスによって得ることができる配列である、アミノ酸配列、

(v) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、該ヌクレオチド配列が、ストリンジェントな条件下で配列番号1の相補体にハイブリダイズする、アミノ酸配列、および

(vi) (i)～(v)のいずれか1つの生物活性フラグメントからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

(b) 該試験化合物が該受容体の機能性を刺激する能力を決定する工程とを含み、該試験化合物が該受容体の機能性を刺激する能力は、該試験化合物が血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の予防または治療に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物であることを示す、方法。

(項目36) 血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、項目35に記載の方法の工程を含み、そしてさらに、

(c) 工程(b)で前記受容体の機能性を刺激する化合物を、インビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程と、

(d) 該化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からのGLP-1分泌を刺激するかどうかを決定する工程とを含み、該試験化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からのGLP-1分泌を刺激する能力は、該試験化合物が血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物であることを示す、方法。

(項目37) 血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、項目36に記載の方法の工程を含み、そしてさらに、

(c) 工程(b)で前記受容体の機能性を刺激する化合物を哺乳動物に投与する工程と、

(d) 該化合物が該哺乳動物における血中GLP-1レベルを増加させるかどうかを決定

10

20

30

40

50

する工程とを含み、

該試験化合物が該哺乳動物における血中G L P－1レベルを増加させる能力は、該試験化合物が血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P－1分泌促進薬または化合物であることを示す、方法。

（項目38）前記哺乳動物が非ヒト哺乳動物である、項目37に記載の方法。

（項目39）前記宿主細胞が発現ベクターを含み、該発現ベクターがGタンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む、項目35～項目38のいずれか1項に記載の方法。

（項目40）前記決定する工程が、サイクリックAMP（cAMP）、サイクリックGMP（cGMP）、イノシトール1，4，5－三リン酸（IP3）、ジアシルグリセロール（DAG）、MAPキナーゼ活性、MAPK／ERKキナーゼキナーゼ1（MEKK1）活性、およびCa²⁺からなる群から選択される第2のメッセンジャーレベルの測定による、項目35に記載の方法。

（項目41）前記cAMPレベルが増加する、項目40に記載の方法。

（項目42）前記決定する工程が、メラニン保有細胞アッセイの使用によるか、前記GPCRを含む膜へのGTPγS結合の測定による、項目35に記載の方法。

（項目43）血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P－1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、

（a）Gタンパク質共役型受容体を、試験化合物の存在下または非存在下で、該受容体に対する必要に応じて標識された公知のリガンドと接触させる工程であって、該Gタンパク質共役型受容体が、

（i）配列番号2のアミノ酸1～335、

（ii）配列番号2のアミノ酸2～335、

（iii）配列番号2のアミノ酸2～335であって、但し、前記受容体が配列番号2のアミノ酸配列を含まない、

（iv）ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、該ヌクレオチド配列が、配列番号3および配列番号4の特異的プライマーを使用したヒトDNAサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を行う工程を含むプロセスによって得ることができる配列である、アミノ酸配列、

（v）ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、該ヌクレオチド配列が、ストリンジェントな条件下で配列番号1の相補体にハイブリダイズする、アミノ酸配列、および

（vi）（i）～（v）のいずれか1つの生物活性フラグメントからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

（b）該公知のリガンドと該受容体との間の複合体を検出する工程と、

（c）該試験化合物の非存在下よりも該試験化合物の存在下で該複合体があまり形成されないかどうかを決定する工程とを含み、

該決定は、該試験化合物が血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P－1分泌促進薬または化合物であることを示す、方法。

（項目44）血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P－1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、項目43に記載の方法の工程を含み、そしてさらに、

（d）その化合物の存在下で工程（c）において前記複合体があまり形成されない化合物を、インビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程と、

（e）該化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からのG L P－1分泌を刺激するかどうかを決定する工程とを含み、

該試験化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からのG L P－1分泌を刺激する能力は、該試験化合物が血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の予防または治療に有用なG L P－1分泌促進薬または化合物であることを示す、方法。

10

20

30

40

50

(項目４５) 血中ＧＬＰ－１レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なＧＬＰ－１分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、項目４３に記載の方法の工程を含み、そしてさらに、

(ｄ) その化合物の存在下で工程(c)において前記複合体があまり形成されない化合物を、哺乳動物に投与する工程と、

(ｅ) 該化合物が該哺乳動物における血中ＧＬＰ－１レベルを増加させるかどうかを決定する工程とを含み、

該試験化合物が該哺乳動物における血中ＧＬＰ－１レベルを増加させる能力は、該試験化合物が血中ＧＬＰ－１レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なＧＬＰ－１分泌促進薬または化合物であることを示す、方法。

10

(項目４６) 前記哺乳動物が非ヒト哺乳動物である、項目４５に記載の方法。

(項目４７) 前記受容体が組換え体である、項目４３～項目４６のいずれか１項に記載の方法。

【００１８】

発明の要旨

本発明は、一定量のＧＰＲ１１９アゴニストと一定量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ(DPP-IV)インヒビターとの組み合わせであって、その結果この組み合わせが、一定量のＧＰＲ１１９アゴニストのみまたは一定量のDPP-IVインヒビターのみによって得られる効果よりも被験体の血糖値の低下に効果がある組み合わせ、ならびに糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防のためのこのような組み合わせの使用に関する。本発明は、さらに、一定量のＧＰＲ１１９アゴニストと一定量のジペプチジルペプチダーゼＩＶ(DPP-IV)インヒビターとの組み合わせであって、その結果この組み合わせが、一定量のＧＰＲ１１９アゴニストのみまたは一定量のDPP-IVインヒビターのみによって得られる効果よりも被験体の血中ＧＬＰ－１レベルの増加に効果がある組み合わせ、ならびに血中ＧＬＰ－１レベルの増加またはＧＬＰ－１欠損被験体の血中ＧＬＰ－１レベルの増加によって改善される状態の治療または予防のためのこのような組み合わせの使用に関する。本発明はまた、ＧＬＰ－１分泌促進薬のスクリーニングのためのＧＰＲ１１９ Gタンパク質共役型受容体の使用方法に関する。

20

【００１９】

第１の態様では、本発明は、ＧＰＲ１１９アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法を特徴とする。特定の実施形態では、ＧＰＲ１１９アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量で投与する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

30

【００２０】

本発明は、さらに、ＧＰＲ１１９アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、血中ＧＬＰ－１レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、血中ＧＬＰ－１レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法を特徴とする。特定の実施形態では、ＧＰＲ１１９アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、被験体の血中ＧＬＰ－１レベルを増加させるのに十分な量で投与する。

40

【００２１】

本発明は、さらに、ＧＰＲ１１９アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物をＧＬＰ－１欠損被験体に投与する工程を含む、血中ＧＬＰ－１レベルを増加させる方法の特徴とする。特定の実施形態では、ＧＰＲ１１９アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、被験体の血中ＧＬＰ－１レベルを増加させるのに十分な量で投与する。

【００２２】

特定の実施形態では、糖尿病は２型糖尿病である。

50

【0023】

特定の実施形態では、糖尿病に関連する状態は、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵臓β細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血管疾患、代謝症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および肥満からなる群から選択される。

【0024】

特定の実施形態では、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態は、糖尿病、糖尿病に関連する状態、心筋梗塞、学習障害、記憶障害、および神経変性障害からなる群から選択される。

10

【0025】

特定の実施形態では、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態は、重症てんかん発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、脳卒中、運動ニューロン疾患、学習または記憶障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害からなる群から選択される神経変性障害である。

【0026】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0027】

第2の態様では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。

20

【0028】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0029】

第3の態様では、本発明は、療法によるヒトまたは動物の身体の治療方法で用いるための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。

30

【0030】

本発明は、さらに、療法によるヒトまたは動物の身体の糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法で用いるための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

40

【0031】

本発明は、さらに、療法によるヒトまたは動物の身体の血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法で用いるための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。

【0032】

50

本発明は、さらに、療法によるヒトまたは動物の身体のGLP-1欠損を治療または予防する方法で用いるための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが、被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する組成物の投薬形態に関する。

【0033】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0034】

第4の態様では、本発明は、GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に混合する工程を含むか本質的にこの工程からなる、薬学的組成物を調製する方法を特徴とする。特定の実施形態では、本方法は、さらに、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態を調製する工程を含む。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。特定の実施形態では、本方法は、さらに、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態を調製する工程を含む。

10

【0035】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0036】

第5の態様では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態に関する。

20

【0037】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0038】

第6の態様では、本発明は、治療有効量の第5の態様に従う薬学的組成物を、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法を特徴とする。特定の実施形態では、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、被験体の血糖値の低下に十分な量で投与する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

30

【0039】

本発明は、さらに、治療有効量の第5の態様に従う薬学的組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法を特徴とする。特定の実施形態では、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で投与する。

40

【0040】

本発明は、さらに、治療有効量の第5の態様に従う薬学的組成物をGLP-1欠損被験体に投与する工程を含む、血中GLP-1レベルを増加させる方法を特徴とする。特定の実施形態では、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、被験体の血中GLP-1レベルを増加させるのに十分な量で投与する。

【0041】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0042】

第7の態様では、本発明は、糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防する

50

ための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物の使用を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する医薬の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

【0043】

本発明は、さらに、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防するための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物の使用を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する医薬の投薬形態に関する。

10

【0044】

本発明は、さらに、GLP-1欠損を治療または予防するための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物の使用を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する医薬の投薬形態に関する。

【0045】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0046】

20

第8の態様では、本発明は、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、

(a) 試験化合物を、Gタンパク質共役型受容体を発現する宿主細胞または宿主細胞膜と接触させる工程であって、前記Gタンパク質共役型受容体が、

(i) 配列番号2のアミノ酸1～335、

(ii) 配列番号2のアミノ酸2～335、

(iii) 配列番号2のアミノ酸2～335であって、但し、前記受容体が配列番号2のアミノ酸配列を含まない、

(iv) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、前記ヌクレオチド配列が、配列番号3および配列番号4の特異的プライマーを使用したヒトDNAサンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を行う工程を含むプロセスによって得ることができる配列である、アミノ酸配列、

30

(v) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、前記ヌクレオチド配列が、ストリンジェントな条件下で配列番号1の相補体にハイブリダイズする、アミノ酸配列、および

(vi) (i)～(v)のいずれか1つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

(b) 前記試験化合物が前記受容体の機能性を刺激する能力を決定する工程とを含み、前記試験化合物が前記受容体の機能性を刺激する能力は、前記試験化合物が血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の予防または治療に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物であることを示す、方法を特徴とする。

40

【0047】

本発明は、さらに、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、第8の態様の工程(a)および(b)の工程を含み、

(c) 工程(b)で受容体の機能性を刺激する化合物を、インビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程と、

(d) 化合物が哺乳動物腸内分泌細胞からのGLP-1分泌を刺激するかどうかを決定する工程とをさらに含み、

50

試験化合物が哺乳動物腸内分泌細胞からのG L P-1分泌を刺激する能力は、試験化合物が血中G L P-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P-1分泌促進薬または化合物であることを示す方法を特徴とする。

【0048】

本発明は、さらに、血中G L P-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P-1分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、第8の態様の工程(a)および(b)の工程を含み、

(c)工程(b)で受容体の機能性を刺激する化合物を哺乳動物に投与する工程と、

(d)化合物が哺乳動物における血中G L P-1レベルを増加させるかどうかを決定する工程とをさらに含み、

試験化合物が哺乳動物における血中G L P-1レベルを増加させる能力は、試験化合物が血中G L P-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なG L P-1分泌促進薬または化合物であることを示す方法を特徴とする。特定の実施形態では、哺乳動物は非ヒト哺乳動物である。

【0049】

特定の実施形態では、血中G L P-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な同定されたG L P-1分泌促進薬または同定された化合物は、受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、アゴニストは部分アゴニストである。

【0050】

特定の実施形態では、受容体は、Gタンパク質に共役する。特定の実施形態では、Gタンパク質はGsである。

【0051】

特定の実施形態では、ヒトDNAサンプルはヒトゲノムDNAである。

【0052】

特定の実施形態では、上記プロセスは、R T-P C R（逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応）である。R T-P C R技術は、当業者に周知である。

【0053】

特定の実施形態では、ヒトDNAサンプルはヒトcDNAである。特定の実施形態では、cDNAは、G P R 1 1 9を発現するヒト組織に由来する。いくつかの実施形態では、G P R 1 1 9を発現するヒト組織は、膵臓、膵島、結腸、小腸、または胎児肝臓である。特定の実施形態では、cDNAは、G P R 1 1 9を発現するヒト細胞型に由来する。いくつかの実施形態では、cDNAは、膵臓β細胞株または腸内分泌細胞株に由来する。

【0054】

特定の実施形態では、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、50%ホルムアルデヒド、5×SSC（150mM NaCl、15mMクエン酸三ナトリウム）、50mMリン酸ナトリウム（pH7.6）、5×Denhardt液、10%硫酸デキストラン、および20μg/mL変性剪断サケ精子DNAを含む42℃の溶液中でのハイブリダイゼーション、ならびにその後の0.1×SSCを含む65℃の溶液での洗浄を含む。ハイブリダイゼーション技術は、当業者に周知である。

【0055】

特定の実施形態では、ヌクレオチド配列（このヌクレオチド配列がストリンジェントな条件下で配列番号1の相補体にハイブリダイズする）を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体は、細胞内cAMPレベルの増加およびG P R 1 1 9の公知のリガンドの結合からなる群から選択される生物活性を示す。特定の実施形態では、コードされたGタンパク質共役型受容体は、細胞内cAMPレベルを増加し、G P R 1 1 9の公知のリガンドに結合する。

【0056】

いくつかの実施形態では、Gタンパク質共役型受容体は、Gタンパク質を含む融合タンパク質の一部である。G P C R：G融合構築物の作製技術は、当業者に周知である（例えば、国際出願WO 02/42461号を参照のこと）。

10

20

30

40

50

【0057】

いくつかの実施形態では、Gタンパク質共役型受容体は組み換え体である。

【0058】

特定の実施形態では、宿主細胞は発現ベクターを含み、この発現ベクターはGタンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、発現ベクターはpCMVである。このベクターを、特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブタペスト条約の条項の下、1998年10月13日にAmerican Type Culture Collection (ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA)に寄託した。ATCCによってDNAが試験され、生存可能であると判断された。ATCCは、以下の寄託番号をpCMVに割り当てた：ATCC#203351。他の適切な発現ベクターが当業者に容易に明らかであり、広範な種々の発現ベクターが市販されている（例えば、Clontech, Palo Alto, CA; Stratagene, La Jolla, CA; および Invitrogen, Carlsbad, CA）。

10

【0059】

いくつかの実施形態では、宿主細胞はヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物宿主細胞は、293、293T、CHO、MCB3901、およびCOS-7からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、宿主細胞はメラニン保有細胞である。いくつかの実施形態では、宿主細胞は腸内分泌細胞である。いくつかの実施形態では、腸内分泌細胞はGLUTag-Fro細胞株である。他の適切な宿主細胞は、当業者に容易に明らかであり、広範な種々の細胞株が、American Type Culture Collection (10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209)から利用可能である。

20

【0060】

特定の実施形態では、決定は、Gタンパク質共役型受容体がGs共役型受容体であることと一致する。

【0061】

いくつかの実施形態では、決定は、Gタンパク質共役型受容体が不規則なGタンパク質（Gα15またはGα16など）を介してホスホリパーゼC経路に共役することと一致する。不規則なGタンパク質は、当業者に周知である（例えば、Offermanns et al., J Biol Chem (1995) 270:15175-15180を参照のこと）。いくつかの実施形態では、決定は、Gタンパク質共役型受容体がキメラGタンパク質を介してホスホリパーゼC経路に共役することと一致する。キメラGタンパク質は、当業者に周知である（例えば、Milligan et al., Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20:118-124; and WO 02/42461を参照のこと）。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、決定は、サイクリックAMP (cAMP)、サイクリックGMP (cGMP)、イノシトール1, 4, 5-三リン酸 (IP3)、ジアシルグリセロール (DAG)、MAPキナーゼ活性、MAPK/ERKキナーゼキナーゼ1 (MEKK1) 活性、およびCa²⁺からなる群から選択される第2のメッセンジャーレベルの測定による。いくつかの好ましい実施形態では、第2のメッセンジャーはcAMPである。特定の好ましい実施形態では、cAMPレベルが上昇する。

40

【0063】

特定の実施形態では、Gタンパク質共役型受容体を含む膜を使用して決定を行う。

【0064】

特定の実施形態では、決定は、メラニン保有細胞アッセイの使用による。いくつかの好ましい実施形態では、色素分散レベルが上昇する。

【0065】

いくつかの実施形態では、決定は、細胞内cAMPレベルの上昇によって媒介された活

50

性の測定による。いくつかの実施形態では、活性は、G L P - 1 分泌の刺激である。

【0066】

いくつかの実施形態では、決定は、C R E - L u c レポーターアッセイによる。いくつかの好ましい実施形態では、ルシフェラーゼ活性レベルが上昇する。

【0067】

いくつかの実施形態では、決定は、G タンパク質共役型受容体を含む膜への G T P γ S 結合の測定による。いくつかの好ましい実施形態では、G T P γ S を、[³⁵S] で標識する。いくつかの好ましい実施形態では、G P C R を含む膜への G T P γ S 結合が上昇する。

【0068】

いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子である。特定の実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子はポリペプチドではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子は、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子は、脂質ではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子は、ポリペプチドや脂質ではない。いくつかの実施形態では、試験化合物はポリペプチドである。いくつかの実施形態では、試験化合物はポリペプチドであるが、但し、ポリペプチドは、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は脂質である。いくつかの実施形態では、試験化合物は、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は、抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【0069】

いくつかの実施形態では、上記方法は、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を合成する工程をさらに含む。

【0070】

いくつかの実施形態では、上記方法は、さらに、必要に応じて、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物の構造を決定する工程と、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を提供する工程と、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物の名称または構造を提供する工程とを含む。

【0071】

いくつかの実施形態では、上記方法は、さらに、必要に応じて、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物の構造を決定する工程と、必要に応じて、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物の名称または構造を提供する工程と、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を生成または合成する工程とを含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、上記方法は、さらに、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を薬学的組成物に処方する工程を含む。

【0073】

第9の態様では、本発明は、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、

(a) G タンパク質共役型受容体を、試験化合物の存在下または非存在下で、必要に応じて標識されたその受容体に対する公知のリガンドと接触させる工程であって、G タンパク質共役型受容体が、

(i) 配列番号2のアミノ酸1〜335、

10

20

30

40

50

(i i) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ～ 3 3 5、

(i i i) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ～ 3 3 5 であって、但し、受容体が配列番号 2 のアミノ酸配列を含まない、

(i v) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる G タンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、ヌクレオチド配列が、配列番号 3 および配列番号 4 の特異的プライマーを使用したヒト DNA サンプルに対するポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) を行う工程を含むプロセスによって得ることができる配列である、アミノ酸配列、

(v) ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによってコードされる G タンパク質共役型受容体のアミノ酸配列であって、ヌクレオチド配列が、ストリンジェントな条件下で配列番号 1 の相補体にハイブリダイズする、アミノ酸配列、および

(v i) (i) ～ (v) のいずれか 1 つの生物活性フラグメントからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

(b) 公知のリガンドと受容体との間の複合体を検出する工程と、

(c) 試験化合物の非存在下よりも試験化合物の存在下で前記複合体があまり形成されないかどうかを決定する工程とを含み、

決定は、試験化合物が血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物であることを示す方法の特徴とする。

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、必要に応じて標識された公知のリガンドは、標識された公知のリガンドである。特定の実施形態では、標識された公知のリガンドは、放射性標識された公知のリガンドである。化合物の放射性標識技術 (本発明の G タンパク質共役型受容体の公知のリガンドの標識など) は、当業者に周知である。例えば、国際出願 W O 0 4 / 0 6 5 3 8 0 号を参照のこと。

【 0 0 7 5 】

G タンパク質共役型受容体と、G タンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物との間の複合体は、当業者に周知である。例えば、国際出願 W O 0 4 / 0 6 5 3 8 0 号を参照のこと。

【 0 0 7 6 】

本発明は、さらに、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、第 9 の態様の工程 (a) から (c) を含み、

(d) その化合物の存在下で工程 (c) において前記複合体があまり形成されない化合物を、インビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程と、

(e) 前記化合物が前記哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激するかどうかを決定する工程とをさらに含み、

前記試験化合物が前記哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激する能力は、前記試験化合物が血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物であることを示す、方法の特徴とする。

【 0 0 7 7 】

本発明は、さらに、血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、第 9 の態様の工程 (a) から (c) を含み、

(d) その化合物の存在下で工程 (c) において前記複合体があまり形成されない化合物を、哺乳動物に投与する工程と、

(e) 前記化合物が前記哺乳動物における血中 G L P - 1 レベルを増加させるかどうかを決定する工程とをさらに含み、

前記試験化合物が前記哺乳動物における血中 G L P - 1 レベルを増加させる能力は、前記試験化合物が血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物であることを示す方法の特徴とする。特定の実施形態では、哺乳動物は非ヒト哺乳動物である。

10

20

30

40

50

【0078】

特定の実施形態では、受容体は組換え体である。

【0079】

いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子である。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子はポリペプチドではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子は、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子は、脂質ではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は低分子であるが、但し、低分子は、ポリペプチドや脂質ではない。いくつかの実施形態では、試験化合物はポリペプチドである。いくつかの実施形態では、試験化合物はポリペプチドであるが、但し、ポリペプチドは、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は脂質である。いくつかの実施形態では、試験化合物は、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は、抗体またはその抗原結合フラグメントである。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、上記方法は、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を合成する工程をさらに含む。

【0081】

いくつかの実施形態では、上記方法は、さらに、必要に応じて、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物の構造を決定する工程と、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を提供する工程と、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物の名称または構造を提供する工程とを含む。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、上記方法は、さらに、必要に応じて、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物の構造を決定する工程と、必要に応じて、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物の名称または構造を提供する工程と、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を生成または合成する工程とを含む。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、上記方法は、さらに、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用なGLP-1分泌促進薬または化合物を薬学的組成物に処方する工程を含む。

【0084】

本出願は、米国速達郵便を介して、米国特許商標庁に以下の日付で出願した以下の仮出願（2005年1月10日出願の米国特許仮出願番号60/643,086号、2005年5月19日提出の米国特許仮出願番号60/683,172号、および2005年10月14日提出の米国特許仮出願番号60/726,880号）の優先権の利益を主張する。上記各出願の開示全体が本明細書中で参考として援用される。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0085】

本発明を、添付の図面に関連して説明する。

【0086】

発明の詳細な説明

本発明は、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防のための、特定の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の組み合わせに関する。本発明は、さらに、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防のための、特定の化合物ま

50

たはその薬学的に許容可能な塩の組み合わせに関する。本出願人は、一定量のDPP-IVインヒビターと組み合わせた一定量のGPR119アゴニストが、一定量のGPR119アゴニストのみまたは一定量のDPP-IVインヒビターのみによって得られる効果を超えて被験体の血糖値の低下に予期せぬ相乗効果をもたらす得ることを見出した。出願人は、さらに、一定量のDPP-IVインヒビターと組み合わせた一定量のGPR119アゴニストが、一定量のGPR119アゴニストのみまたは一定量のDPP-IVインヒビターのみによって得られる効果を超えて被験体の血中GLP-1レベルの増加に予期せぬ相乗効果をもたらす得ることを見出した。本出願人は、さらに、GPR119がGLP-1分泌促進薬受容体であることを発見した。

【0087】

本発明のGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターとの組み合わせの使用により、現在糖尿病および糖尿病に関連する状態の療法での使用が意図される用量よりも実質的に低い用量のDPP-IVインヒビターを使用して糖尿病および糖尿病に関連する状態が治療または予防され、それにより、DPP-IV活性の阻害に関連する望ましくない副作用を引き起こす可能性が減少し得る。本発明のGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターとの組み合わせの使用により、現在血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の療法での使用が意図される用量よりも実質的に低い用量のDPP-IVインヒビターを使用して血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態が治療または予防され、それにより、DPP-IV活性の阻害に関連する望ましくない副作用を引き起こす可能性が減少し得る。さらに、本発明のGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターとの組み合わせの使用により、現在糖尿病および糖尿病に関連する状態の療法での使用が意図される用量よりも実質的に低い用量のGPR119を使用して糖尿病および糖尿病に関連する状態が治療または予防され、それにより、GPR119受容体の活性化に関連することが見出されている任意の望ましくない副作用を引き起こす可能性が減少し得る。本発明は、被験体の血糖値を低下させることに対する新規で予想外の有利なアプローチを提供する。本発明は、さらに、被験体の血中GLP-1レベルを増加させることに対する新規で予想外の有利なアプローチを提供する。

【0088】

本明細書中で使用される、用語「リガンド」は、GPCRに特異的に結合する分子を意味するものとする。リガンドは、例えば、ポリペプチド、脂質、低分子、抗体であり得る。内因性リガンドは、天然のGPCRの内因性の天然のリガンドである。リガンドは、GPCR「アンタゴニスト」、「アゴニスト」、「部分アゴニスト」、または「逆アゴニスト」などであり得る。

【0089】

本明細書中で使用される、用語「アゴニスト」は、GPCRへの結合によってGPCRが活性化されてGPCRによって媒介される細胞内応答を誘発する因子（例えば、リガンド、候補化合物）を意味するものとする。

【0090】

本明細書中で使用される、用語「部分アゴニスト」は、GPCRへの結合によってGPCRが活性化されてGPCRによって媒介される細胞内応答を誘発するが、完全なアゴニストよりはるその範囲または程度が小さい因子（例えば、リガンド、候補化合物）を意味するものとする。

【0091】

用語「アンタゴニスト」は、アゴニストまたは部分アゴニストとほぼ同一の部位でGPCRに結合し、好ましくは競合的に結合するが、GPCRの活性形態によって開始される細胞内反応を活性化せず、それにより、アゴニストまたは部分アゴニストによる細胞内反応を阻害することができる因子（例えば、リガンド、候補化合物）を意味するものとする。アンタゴニストは、典型的には、アゴニストまたは部分アゴニストの非存在下でベースライン細胞内反応を減少させない。

【0092】

用語「逆アゴニスト」は、GPCRに結合し、受容体の活性形態によって開始されるベースライン細胞内反応を、アゴニストまたは部分アゴニストの非存在下で認められる通常のベースレベルの活性未満に阻害する因子（例えば、リガンド、候補化合物）を意味するものとする。

【0093】

本明細書中で使用される、用語「GPR119アゴニスト」は、GPR119受容体に結合してアゴニストとして作用する化合物をいう。

【0094】

本明細書中で使用される、用語「選択的GPR119アゴニスト」は、1つまたは複数の密接に関連する受容体（副腎皮質刺激ホルモン放出因子1（CRF-1）受容体など）よりも高いGPR119受容体の選択性を有するGPR119アゴニストをいう。

10

【0095】

本明細書中で使用される、用語「DPP-IVインヒビター」は、DPP-IVに結合してDPP-IVジペプチジルペプチダーゼ活性を阻害する化合物をいう。

【0096】

本明細書中で使用される、用語「選択的DPP-IVインヒビター」は、密接に関連するペプチダーゼ（1つまたは複数のポストプロリン切断酵素（PPE）、ジペプチジルペプチダーゼII（DPP-II）、ジペプチジルペプチダーゼ8（DPP-8）、およびジペプチジルペプチダーゼ9（DPP-9）など）よりも高いDPP-IVの選択性を有するDPP-IVインヒビターをいう。

20

【0097】

用語「血糖値」または「血中GLP-1レベル」は、それぞれ、血糖濃度または血中GLP-1濃度を意味するものとする。特定の実施形態では、血中GLP-1レベルは生物活性GLP-1の血中レベルであり、GLP-1Rでのアゴニスト活性を有するGLP-1は生物学的に活性である。特定の実施形態では、血糖値または血中GLP-1レベルは、血漿グルコースレベルまたは血漿GLP-1レベルである。

【0098】

用語「血糖値の上昇」は、臨床的に不適切な基礎高血糖および食後高血糖を示す被験体または経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）において被験体で見出された血糖値の上昇などの血糖値の上昇を意味するものとする。

30

【0099】

本明細書中で使用される、用語「被験体」は、哺乳動物（マウス、ラット、ウサギ、ブタ、イヌ、ネコ、非ヒト霊長類、およびヒトが含まれるが、これらに限定されない）、より好ましくは、マウスまたはラット、最も好ましくは、ヒトをいうものとする。

【0100】

本明細書中で使用される、用語「予防または治療を必要とする」は、被験体が治療を必要とするか治療によって利益を得るという介護者（例えば、ヒトの場合、医師、看護師、臨床看護師、非ヒト哺乳動物の場合、獣医）による判断をいう。

【0101】

用語「治療有効量」または「治療有効用量」は、所望の生物学的または医学的反応を誘発する薬物の量を意味することを意図する。特定の実施形態では、治療有効用量は、マウスOGTTアッセイにおいて約30%のAUC阻害が得られる薬物の量である。

40

【0102】

用語「治療無効量」または「治療無効用量」は、薬物の治療有効量よりも低い薬物の量を意味することを意図する。特定の実施形態では、治療無効量は、マウスOGTTアッセイにおいて30%以下のAUC阻害が得られる薬物の量である。

【0103】

用語「予防有効量」は、予防しようと努めるべき生物学的な事象または医学的事象の発生リスクを予防または減少させる薬物の量をいう。多くの例では、予防有効量は、治療有効量と同一である。

50

【0104】

用語「組成物」は、少なくとも1つの成分を含む物質を意味するものとする。

【0105】

用語「活性成分」は、疾患の診断、治癒、緩和、治療、または予防における薬理学的活性または他の直接的効果が得られる任意の成分を意味するものとする。

【0106】

用語「薬学的組成物」は、少なくとも1つの有効成分を含み、それによって哺乳動物において検査および治療に従う組成物を意味するものとする。

【0107】

用語「投薬形態」は、薬物が生成され調剤される物理的形態（錠剤、カプセル、または注射可能物質など）を意味するものとする。

10

【0108】

本明細書中で使用される、用語「糖尿病」は、インスリン依存性真性糖尿病（1型糖尿病としても公知）およびインスリン非依存性真性糖尿病（2型糖尿病としても公知）の両方を含む。

【0109】

用語「糖尿病に関連する状態」は、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵臓β細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血管疾患、代謝症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および肥満が含まれるが、これらに限定されないことが意図され、糖尿病に関連する状態が個別または任意の組み合わせで実施形態に含まれ得ると理解される。

20

【0110】

用語「血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態」は、糖尿病、糖尿病に関連する状態、心筋梗塞、学習障害、記憶障害、および神経変性障害が含まれるが、これらに限定されないことが意図され、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態が個別または任意の組み合わせで実施形態に含まれ得ると理解される。

【0111】

本明細書中で使用される、用語「アテローム性動脈硬化症」は、大動脈壁および中動脈壁の最も内側の層におけるコレステロールおよび脂質を含む粥状斑の沈着によって特徴づけられる血管疾患型をいう。

30

【0112】

本明細書中で定義の用語「代謝症候群」は、Adult Treatment Panel III (ATP III; National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary; Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH pub. No 01-3670)によれば、肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧、および高空腹時血糖に関連する5つの基準のうちの3つまたはそれ以上を満たす場合に起こる。

40

【0113】

用語「神経変性障害」は、重症てんかん発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、脳卒中、運動ニューロン疾患、学習または記憶障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害（これらに限定されない）が含まれることを意図する。

【0114】

50

本明細書中で使用される、用語「肥満」は、WHOの体重分類によって30.0またはそれを超えるボディマスインデックス（BMI）と定義される（Kopelman, Nature（2000）404：635－643（その開示全体が本明細書中で参考として援用される））。

【0115】

用語「C₁～₅アシル」は、カルボニルに結合したC₁～₅アルキルラジカルを示し、アルキルの定義は、本明細書中に記載の定義と同一であり、いくつかの例には、アセチル、プロピオニル、n-ブタノイル、イソブタノイル、sec-ブタノイル、t-ブタノイル（すなわち、ピバロイル）、およびペンタノイルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0116】

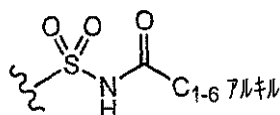
用語「C₁～₅アシルオキシ」は、酸素原子に結合したアシルラジカルを示し、アシルの定義は、本明細書中に記載の定義と同一であり、いくつかの例には、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、sec-ブタノイルオキシ、およびt-ブタノイルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0117】

用語「C₁～₆アシルスルホンアミド」は、スルホンアミドの窒素に直接結合したC₁～₆アシルをいい、C₁～₆アシルおよびスルホンアミドの定義は、本明細書中に記載の意味と同一であり、C₁～₆アシルスルホンアミドを、以下の式で示すことができる。

【0118】

【化1】



本発明のいくつかの実施形態は、アシルスルホンアミドがC₁～₅アシルスルホンアミドの場合であり、いくつかの実施形態はC₁～₄アシルスルホンアミドであり、いくつかの実施形態はC₁～₃アシルスルホンアミドであり、いくつかの実施形態はC₁～₂アシルスルホンアミドである。アシルスルホンアミドの例には、アセチルスルファモイル（-S（=O）₂NHC（=O）Me）、プロピオニルスルファモイル（-S（=O）₂NHC（=O）Et）、イソブチルスルファモイル、ブチルスルファモイル、2-メチルブチルスルファモイル、3-メチルブチルスルファモイル、2,2-ジメチルプロピオニルスルファモイル、ペンタノイルスルファモイル、2-メチルペンタノイルスルファモイル、3-メチルペンタノイルスルファモイル、および4-メチルペンタノイルスルファモイルなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0119】

用語「C₂～₆アルケニル」は、2～6個の炭素を含み、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合が存在するラジカルを示し、いくつかの実施形態は2～4個の炭素を含み、いくつかの実施形態は2～3個の炭素を含み、いくつかの実施形態は2個の炭素を含む。E異性体およびZ異性体の両方が、用語「アルケニル」に含まれる。さらに、用語「アルケニル」には、ジアルケニルおよびトリアルケニルが含まれる。したがって、1つを超える二重結合が存在する場合、結合は、全て、EまたはZであるか、EとZとの混合物であり得る。アルケニルの例には、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキサニル、および2,4-ヘキサジエニルなどが含まれる。

40

【0120】

本明細書中で使用される、用語「C₁～₄アルコキシ」は、本明細書中で定義されるように、酸素原子に直接結合したラジカルアルキルを示す。例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシ、およびsec-ブトキシなどが含まれる。

50

【0121】

用語「 $C_1 \sim 8$ アルキル」は、1～8個の炭素を含む直鎖または分枝炭素ラジカルを示し、いくつかの実施形態は1～6個の炭素を含み、いくつかの実施形態は1～3個の炭素を含み、いくつかの実施形態は1個または2個の炭素を含む。アルキルの例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、イソペンチル、 t -ペンチル、 neo -ペンチル、1-メチルブチル（すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチルブチル（すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、および n -ヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。

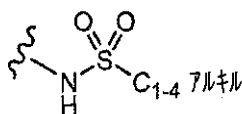
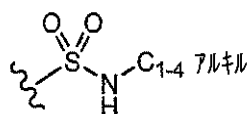
【0122】

10

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド (alkyl carboxamido)」または「 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド (alkyl carboxamide)」は、アミド基の窒素に結合した単一の $C_1 \sim 4$ アルキル基を示し、アルキルは、本明細書中に見出される定義と同一である。 $C_1 \sim 5$ アルキルカルボキサミドを、以下の式で示すことができる。

【0123】

【化2】



20

例には、 N -メチルカルボキサミド、 N -エチルカルボキサミド、 N - n -プロピルカルボキサミド、 N -イソプロピルカルボキサミド、 N - n -ブチルカルボキサミド、 N - sec -ブチルカルボキサミド、 N -イソブチルカルボキサミド、および N - t -ブチルカルボキサミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0124】

用語「 $C_1 \sim 3$ アルキレン」は、2価の $C_1 \sim 3$ 直鎖炭素基をいう。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-$ などをいう。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 $-CH-$ 、 $-CHCH_2-$ 、および $-CHCH_2CH_2-$ などをいい、これらの例は、一般に、「A」に関連する。

30

【0125】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル」は、式： $-S(O)-$ のスルホキシドラジカルに結合した $C_1 \sim 4$ アルキルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 n -プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、 n -ブチルスルフィニル、 sec -ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、および t -ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

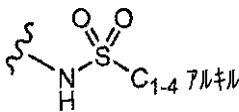
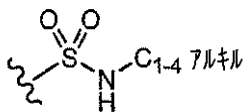
【0126】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド」は、基：

40

【0127】

【化3】



(式中、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である)をいう。

【0128】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2$ のスルホンラジカルに結合した $C_1 \sim 4$ アルキルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一であ

50

る。例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、および*t*-ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0129】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ」は、式： $-S-$ のスルフィドに結合した $C_1 \sim 4$ アルキルラジカルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、メチルスルファニル（すなわち、 CH_3S- ）、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、および*t*-ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0130】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド (alkylthiocarboxamide)」は、以下の式：

【0131】

【化4】



(式中、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である) のチオアミドを示す。

20

【0132】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル」は、式： $-NC(S)N-$ (式中、両窒素のうちの1つが同一または異なる $C_1 \sim 4$ アルキル基と置換され、アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である) の基を示す。アルキルチオウレイルの例には、 $CH_3NHC(S)NH-$ 、 $NH_2C(S)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(S)NH-$ 、および $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3-$ などが含まれるが、これらに限定されない。

【0133】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル」は、式： $-NC(O)N-$ (式中、両窒素のうちの1つが同一または異なる $C_1 \sim 4$ アルキル基と置換され、アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である) の基を示す。アルキルウレイルの例には、 $CH_3NHC(O)NH-$ 、 $NH_2C(O)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NH-$ 、および $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3-$ などが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0134】

用語「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」は、2～6個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含むラジカルを示し、いくつかの実施形態は2～4個の炭素を含み、いくつかの実施形態は2～3個の炭素を含み、いくつかの実施形態は2個の炭素を含む。アルキニルの例には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、および5-ヘキシニルなどが含まれるが、これらに限定されない。用語「アルキニル」には、ジインおよびトリインが含まれる。

40

【0135】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$ を示す。

【0136】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ」は、アミノラジカルに結合した1つのアルキルラジカルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の意味と同一である。いくつかの例には、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチ

50

ルアミノ、sec-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、およびt-ブチルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態は、「C₁~₂アルキルアミノ」である。

【0137】

用語「アリール」は、6~10個の環炭素 (ring carbon) を含む芳香環ラジカルを示す。例には、フェニルおよびナフチルが含まれる。

【0138】

用語「アリールアルキル」は、さらにアリール基と置換されるC₁~C₄アルキレン (—CH₂—および—CH₂CH₂—など) と定義する。「アリールアルキル」の例には、ベンジルおよびフェネチレンなどが含まれる。

10

【0139】

用語「アリールカルボキサミド (arylcaboxamido)」は、アミド基の窒素に結合した単一のアリール基を示し、アリール基は、本明細書中で見出される定義と同一である。例は、N-フェニルカルボキサミドである。

【0140】

用語「アリールウレイル」は、窒素の1つがアリールと置換される—NC(O)N—基を示す。

【0141】

用語「ベンジル」は、—CH₂C₆H₅基を示す。

【0142】

20

用語「カルボ—C₁~₆—アルコキシ」は、カルボン酸のC₁~₆アルキルエステルをいい、アルキル基は本明細書中で定義の通りである。いくつかの実施形態では、カルボ—C₁~₆—アルコキシ基は、窒素原子に結合し、カルバメート基 (例えば、N—COO—C₁~₆—アルキル) を形成する。いくつかの実施形態では、カルボ—C₁~₆—アルコキシ基は、エステル (例えば、—COO—C₁~₆—アルキル) である。例には、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボイソプロポキシ、カルボブトキシ、カルボsec-ブトキシ、カルボイソブトキシ、カルボt-ブトキシ、カルボn-ペントキシ、カルボイソペントキシ、カルボt-ペントキシ、カルボネオ-ペントキシ、およびカルボn-ヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0143】

30

用語「カルボキサミド (carboxamide)」は、—CONH₂基をいう。

【0144】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、—CO₂H基を示し、カルボン酸基ともいう。

【0145】

用語「シアノ」は、—CN基を示す。

【0146】

用語「C₃~₇シクロアルケニル」は、3~6個の環炭素および少なくとも1つの二重結合を含む非芳香環ラジカルを示し、いくつかの実施形態は3~5個の炭素を含み、いくつかの実施形態は3~4個の炭素を含む。例には、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルなどが含まれる。

40

【0147】

用語「C₃~₇シクロアルキル」は、3~6個の環炭素を含む飽和環ラジカルを示し、いくつかの実施形態は3~5個の炭素を含み、いくつかの実施形態は3~4個の炭素を含む。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルなどが含まれる。

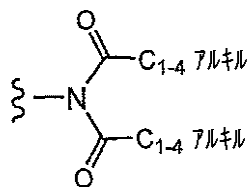
【0148】

用語「C₄~₈ジアシルアミノ」は、本明細書中で定義された2つのアシル基に結合したアミノを示し、アシル基は同一でも異なってもよい (例えば、

【0149】

50

【化 5】



）。 $C_4 \sim 8$ ジアルキルアミノ基の例には、ジアセチルアミノ、ジプロピオニルアミノ、およびアセチルプロピオニルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0150】

10

用語「 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ」は、2つの同一または異なるアルキルラジカルと置換されたアミノを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。いくつかの例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、エチルイソプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、およびプロピルイソプロピルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態は、「 $C_2 \sim 4$ ジアルキルアミノ」である。

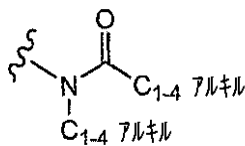
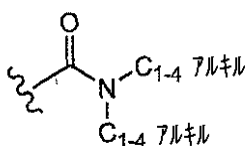
【0151】

用語「 $C_1 \sim 4$ ジアルキルカルボキサミド (dialkylcarboxamido)」または「 $C_1 \sim 4$ ジアルキルカルボキサミド (dialkylcarboxamide)」は、アミド基に結合した同一または異なる2つのアルキルラジカルを示し、アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である。 $C_1 \sim 4$ ジアルキルカルボキサミドを、以下の基：

20

【0152】

【化 6】



(式中、 $C_1 \sim 4$ は、本明細書中に記載の定義と同一である) によって示すことができる。ジアルキルカルボキサミドの例には、N, N-ジメチルカルボキサミド、N-メチル-N-エチルカルボキサミド、N, N-ジエチルカルボキサミド、およびN-メチル-N-イソプロピルカルボキサミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

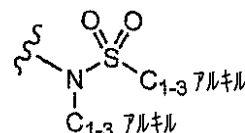
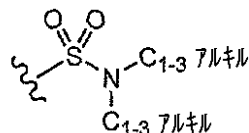
30

【0153】

用語「 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド」は、以下に示す以下の基：

【0154】

【化 7】



40

(式中、 $C_1 \sim 3$ は、本明細書中に記載の定義と同一であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルなどが含まれるが、これらに限定されない) の1つをいう。

【0155】

用語「 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカボキシアミド (dialkylthiocarboxamido)」または「 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカボキシアミド (dialkylthiocarboxamide)」は、チオアミド基に結合した同一または異なる2つのアルキルラジカルを示し、アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である。 $C_1 \sim 4$ ジアルキルチオカボキシアミドを、以下の基：

50

【0156】

【化8】



によって示すことができる。

【0157】

ジアルキルチオカルボキサミドの例には、N、N-複素環カルボキサミドおよびN-メチル-N-エチルチオカルボキサミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0158】

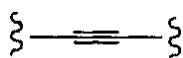
用語「C₂～₆ジアルキルスルホニルアミノ」は、本明細書中で定義のC₁～₃アルキルスルホニル基に結合したアミノ基をいう。

【0159】

用語「エチニレン」は、以下に示す炭素-炭素三重結合基をいう。

【0160】

【化9】



20

用語「ホルミル」は、-CHO基をいう。

【0161】

用語「C₁～₄ハロアルコキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書中で定義されるようなハロアルキルを示す。例には、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0162】

用語「C₁～₄ハロアルキル」は、アルキルが1つのハロゲンで置換されているものからすべてハロゲンで置換されている、本明細書中に定義されるC₁～₄アルキル基を示し、全置換C₁～₄ハロアルキルを、式C_nL_{2n+1}（式中、Lはハロゲンであり、「n」は1、2、3、または4であり、1つを超えるハロゲンが存在する場合、ハロゲンは同一であっても異なっているいてもよく、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され、好ましくはFである）によって示すことができる。C₁～₄ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0163】

用語「C₁～₄ハロアルキルカルボキサミド(haloalkylcarboxamide)」は、アルキルが1つのハロゲンで置換されているものからすべてハロゲンで置換されている、本明細書中に定義されるアルキルカルボキサミド基を示し、式C_nL_{2n+1}（式中、Lはハロゲンであり、「n」は1、2、3、または4である）で示される。1つを超えるハロゲンが存在する場合、ハロゲンは同一であっても異なっているいてもよく、F、Cl、Br、およびIからなる群から選択され、好ましくはFである。

40

【0164】

用語「C₁～₄ハロアルキルスルフィニル」は、式：-S(O)-のスルホキシド基に結合したハロアルキルラジカルを示し、ハロアルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、トリフルオロメチルスルフィニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルフィニル、および2, 2-ジフルオロエチルスルフィニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0165】

50

用語「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2-$ のスルホン基に結合したハロアルキルラジカルを示し、ハロアルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、トリフルオロメチルスルホニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル、および2, 2-ジフルオロエチルスルホニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0166】

用語「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ」は、硫黄に直接結合したハロアルキルラジカルを示し、ハロアルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、トリフルオロメチルチオ（すなわち、 CF_3S- ）、1, 1-ジフルオロエチルチオおよび2, 2, 2-トリフルオロエチルチオなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0167】

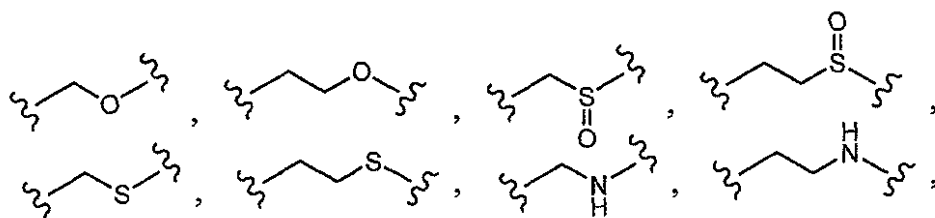
用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、またはヨード基を示す。

【0168】

用語「 $C_1 \sim 2$ ヘテロアルキレン」は、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、およびNHから選択されるヘテロ原子に結合した $C_1 \sim 2$ アルキレンをいう。いくつかの代表的な例には、以下の式：

【0169】

【化10】



20

などの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0170】

用語「ヘテロアリール」は、単一の環、2つの縮合環、または3つの縮合環であり得る芳香環系であって、少なくとも1つの環炭素がO、S、およびN（これらに限定されない）から選択されるヘテロ原子に置き換えられ、Nを、必要に応じて、H、 $C_1 \sim 4$ アシル、または $C_1 \sim 4$ アルキルで置換することができる、芳香環系を示す。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ベンゾフラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、1H-ベンズイミダゾール、イソキノリン、キナゾリン、およびキノキサリンなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール原子は、O、S、NHであり、例には、ピロール、インドール、およびなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0171】

用語「複素環」は、非芳香族炭素環（すなわち、本明細書中に定義されるようなシクロアルキルまたはシクロアルケニル）であって、1つ、2つ、または3つの環炭素が、O、S、N（これらに限定されない）から選択されるヘテロ原子に置き換えられ、Nを、必要に応じて、H、 $C_1 \sim 4$ アシル、または $C_1 \sim 4$ アルキルで置換することができ、環炭素原子を、必要に応じて、オキソまたはチオオキソで置換してカルボニル基またはチオカルボニル基を形成する、非芳香族炭素環を示す。複素環基は、3、4、5、6、または7員環である。複素環基の例には、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-3-イル、および[1, 3]-ジオキサラン-2-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

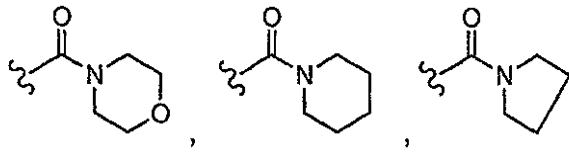
【0172】

50

用語「複素環カルボニル」は、カルボニル基（すなわち、 $C=O$ ）の炭素に直接結合した、本明細書中に定義されるような複素環基を示す。いくつかの実施形態では、複素環基の環窒素がカルボニル基に結合してアミドを形成する。例には、

【0173】

【化11】



10

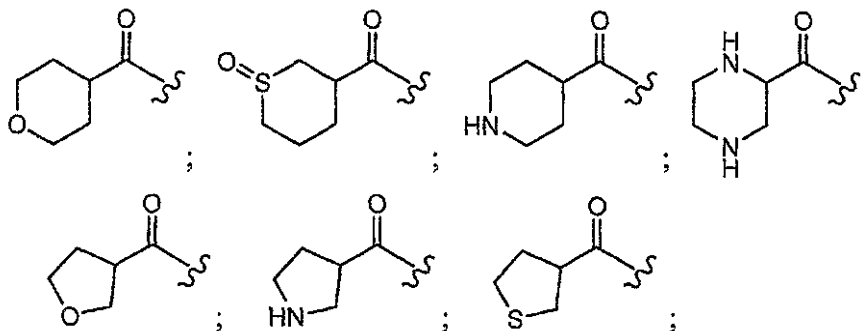
などが含まれるが、これらに限定されない。

【0174】

いくつかの実施形態では、環炭素がカルボニル基に結合してケトン基を形成する。例には、

【0175】

【化12】



20

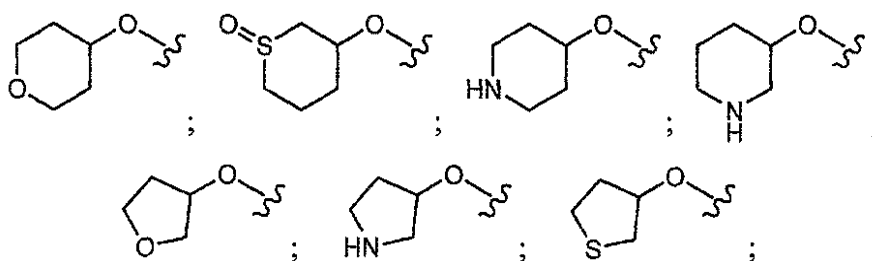
などが含まれるが、これらに限定されない。

【0176】

用語「複素環オキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書中に定義されるような複素環基をいう。例には、以下：

【0177】

【化13】



30

などが含まれる。

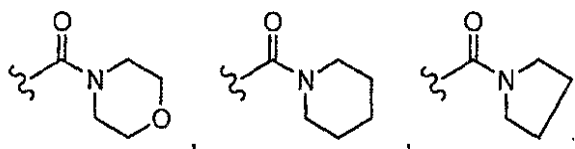
40

【0178】

用語「複素環カルボキサミド (heterocyclic carboxamido)」は、環窒素を有する、本明細書中に定義されるような複素環基であって、環窒素がカルボニルに直接結合してアミドを形成する、複素環基を示す。例には、以下：

【0179】

【化 1 4】



などが含まれるが、これらに限定されない。

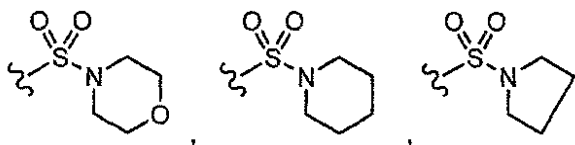
【0180】

用語「複素環スルホニル」は、環窒素有する、本明細書中に定義されるような複素環基であって、環窒素が SO_2 基に直接結合してスルホンアミドを形成する、複素環基を示す。例には、以下：

10

【0181】

【化 1 5】



などが含まれるが、これらに限定されない。

【0182】

20

用語「ヒドロキシル」は、 $-\text{OH}$ 基をいう。

【0183】

用語「ヒドロキシルアミノ」は、 $-\text{NHOH}$ 基をいう。

【0184】

用語「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ 基をいう。

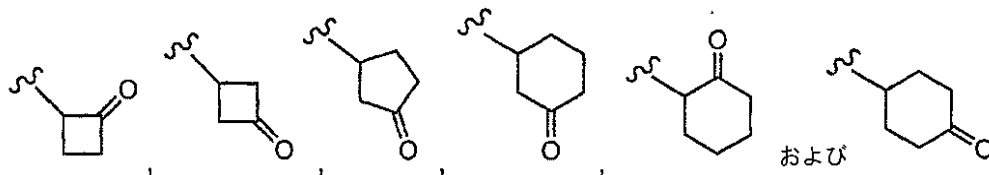
【0185】

用語「 $\text{C}_4 \sim 7$ オキソーシクロアルキル」は、環炭素の 1 つがカルボニルに置換された、本明細書中に定義されるような $\text{C}_4 \sim 7$ シクロアルキルをいう。 $\text{C}_4 \sim 7$ オキソーシクロアルキルの例には、2-オキソーシクロブチル、3-オキソーシクロブチル、3-オキソーシクロペンチル、および 4-オキソーシクロヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されず、以下の構造によってそれぞれ示される：

30

【0186】

【化 1 6】



用語「ペルフルオロアルキル」は、式 $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ の基を示し、別の表現としては、ペルフルオロアルキルは、アルキルがフッ素原子で完全に置換され、それにより、ハロアルキルの小集団と見なされる、本明細書中に定義されるようなアルキルである。ペルフルオロアルキルの例には、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、および $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ などが含まれる。

40

【0187】

用語「フェノキシ」は、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ 基をいう。

【0188】

用語「フェニル」は、 C_6H_5- 基をいう。

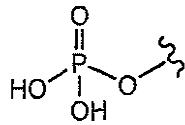
【0189】

用語「ホスホノオキシ」は、以下の化学構造：

50

【0190】

【化17】



を有する基をいう。

【0191】

用語「スルホンアミド」は、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 基をいう。

【0192】

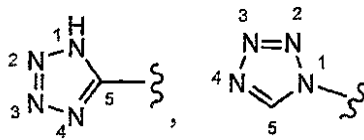
用語「スルホン酸」は、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基をいう。

【0193】

用語「テトラゾリル」は、以下の式：

【0194】

【化18】



の5員環のヘテロアリアルをいう。

【0195】

いくつかの実施形態では、テトラゾリル基は、1～5位のいずれかで、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim3}$ ハロアルキル、および $\text{C}_{1\sim3}$ アルコキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換される。

【0196】

用語「チオール」は、 $-\text{SH}$ 基を示す。

【0197】

用語「GLP-1分泌促進薬」は、細胞（例えば、腸内分泌細胞）からのGLP-1分泌を促進する薬剤（例えば、化合物）を意味するものとする。

【0198】

用語「内因性」は、哺乳動物が天然に産生する物質を意味するものとする。

【0199】

用語「Gタンパク質共役型受容体の生物活性フラグメント」は、天然に存在するGPCRの構造および生化学的機能を有するGPCRのフラグメントを意味するものとする。特定の実施形態では、生物活性フラグメントはGタンパク質に共役する。特定の実施形態では、生物活性フラグメントは、GPCRの公知のリガンドに結合する。

【0200】

用語「プライマー」は、本明細書中で、標的ヌクレオチド配列に相補的であり、標的ヌクレオチド配列とハイブリダイズするために使用される特異的オリゴヌクレオチド配列を示すために使用される。プライマーは、DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、または逆転写酵素によって触媒されるヌクレオチド重合の開始点としての役割を果たす。

【0201】

用語「発現ベクター」は、発現ベクターのための組換えに適切な宿主細胞中でクローン化DNAの転写および転写mRNAの翻訳に必要なDNA配列を意味するものとする。適切に構築された発現ベクターは、宿主細胞中での自律複製のための複製起点、選択マーカー、少数の有用な制限酵素部位、高コピー数を得る能力（potential）、および活性プロモーターを含むべきである。転写されるべきクローン化DNAは、発現ベクター内で構成性または条件付きで活性なプロモーターに作動可能に連結される。

【0202】

用語「候補化合物」または「試験化合物」は、スクリーニング可能な化合物（例えば、

10

20

30

40

50

化学的な化合物 (chemical compound) であるが、これに限定されない) を意味するものとする。

【0203】

用語「接触」または「接触すること」は、少なくとも2つの部分を引き合わせることを意味するものとする。

【0204】

用語「調整する(modulate)」または「修飾する(modify)」は、特定の活性、機能、または分子の量、質、または効果の増減をいうと解釈するものとする。例として、Gタンパク質共役型受容体のアゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、およびアンタゴニスト(これらに限定されない)は、受容体のモジュレーターである。

10

【0205】

用語「低分子」は、1モルあたりの分子量が約10,000未満の化合物(ペプチド、ペプチド模倣物、アミノ酸、アミノ酸アナログ、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドアナログ、ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、有機化合物または無機化合物(すなわち、ヘテロオーガニック(heterorganic)化合物または有機金属化合物)、ならびにその塩、エステル、および他の薬学的に許容可能な形態が含まれる)を意味すると解釈される。特定の好ましい実施形態では、低分子は、1モルあたりの分子量が約5,000gの有機化合物または無機化合物である。特定の好ましい実施形態では、低分子は、1モルあたりの分子量が約1,000g未満の有機化合物または無機化合物である。特定の好ましい実施形態では、低分子は、1モルあたりの分子量が約800g未満の有機化合物または無機化合物である。特定の好ましい実施形態では、低分子は、1モルあたりの分子量が約600g未満の有機化合物または無機化合物である。特定の好ましい実施形態では、低分子は、1モルあたりの分子量が約500g未満の有機化合物または無機化合物である。

20

【0206】

用語「ポリヌクレオチド」は、一本鎖または二重鎖のいずれかの形態の1つを超えるヌクレオチドのRNA、DNA、またはRNA/DNAハイブリッド配列をいうものとする。本発明のポリヌクレオチドを、任意の公知の方法(合成、組換え、エキソビボ生成、またはその組み合わせ、ならびに当該分野で公知の任意の精製方法の使用が含まれる)によって調製することができる。

30

【0207】

用語「ポリペプチド」は、ポリマーの長さに無関係のアミノ酸のポリマーをいうものとする。したがって、ペプチド、オリゴペプチド、およびタンパク質は、ポリペプチドの定義内に含まれる。この用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾を特定も排除もしない。例えば、グリコシル基、アセチル基、リン酸基、および脂質基などの共有結合を含むポリペプチドは、用語「ポリペプチド」に明確に含まれる。

【0208】

用語「抗体」は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むことが本明細書中で意図される。

【0209】

40

用語「第2のメッセンジャー」は、受容体活性化の結果として産生された細胞内反応を意味するものとする。第2のメッセンジャーには、例えば、イノシトール1,4,5-三リン酸(IP3)、ジアシルグリセロール(DAG)、サイクリックAMP(cAMP)、サイクリックGMP(cGMP)、MAPキナーゼ活性、MAPK/ERKキナーゼキナーゼ1(MEKK1)活性、およびCa²⁺が含まれる。受容体活性化の決定のために第2のメッセンジャーの反応を測定することができる。

【0210】

用語「受容体機能性」は、細胞中での刺激を受けて効果を調整するための受容体の通常的作用をいうものとし、遺伝子転写の調節、イオンの流入または流出の調節、触媒反応の実施、および/またはGタンパク質を介した活性の調整(第2のメッセンジャーの反応の

50

誘発など)が含まれるが、これらに限定されない。

【0211】

用語「反応」または「受容体の機能性」に関する用語「刺激する」または「刺激」は、化合物の非存在下とは対照的に化合物の存在下で反応または受容体の機能性が増加することを意味するものとする。

【0212】

用語「反応」または「受容体の機能性」に関する用語「阻害する」または「阻害」は、化合物の非存在下とは対照的に化合物の存在下で反応または受容体の機能性が減少または妨げられることを意味するものとする。

【0213】

一定範囲の値を示す場合、範囲の上限と下限との間のそれぞれの介在する値 (intervening value) (他で明確に示さない限り、下限の $1/10$ まで) および記載の範囲の任意の他で記載した値またはその介在する値が本発明の範囲内に含まれると理解される。これらのより狭い範囲の上限および下限は、独立して、より狭い範囲内に含めることができ、記載の範囲の任意の特に排除された限度を条件として、これらも本発明の範囲内に含まれる。記載の範囲が一方または両方の限度を含む場合、限度を含む範囲のいずれかまたは両方を排除した範囲も本発明に含まれる。

【0214】

GPR119アゴニスト

好ましくは、GPR119は、哺乳動物GPR119である。より好ましくは、GPR119は、げっ歯類または霊長類GPR119である。最も好ましくは、GPR119は、ヒトGPR119である。

【0215】

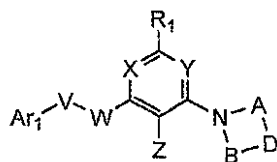
本発明の新規の治療的組み合わせで有用なGPR119アゴニストクラスには、GPR119受容体に対して許容可能に高い親和性を示す化合物が含まれる。GPR119アゴニストまたは薬学的に許容可能な塩は、任意のアゴニスト、より好ましくは、選択的GPR119アゴニストであり得る。

【0216】

GPR119アゴニストの例は、国際出願番号PCT/US2004/001267号 (WO04/065380号として公開) (その開示全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。GPR119アゴニストとして国際出願番号PCT/US2004/001267号に開示の化合物は、式(I)：

【0217】

【化19】



(I)

(式中、

AおよびBは、独立して、必要に応じて1～4個のメチル基と置換された C_{1-3} アルキレンであり、

Dは、O、S、S(O)、S(O)₂、CR₂R₃、またはN-R₂であり、

Vは、 C_{1-3} アルキレン、エチニレン、および C_{1-2} ヘテロアルキレンからなる群から選択され、ここで、それぞれ、必要に応じて、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1～4個の置換基と置換されるか、

Vは存在せず、

Wは、 NR_4 、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、または $\text{S}(\text{O})_2$ であるか、

Wは存在せず、

XはNまたは CR_5 であり、

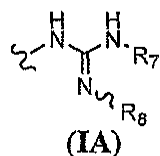
YはNまたは CR_6 であり、

Zは、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシル、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキ
ル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $\text{C}_1 \sim 4$
アルキルスルホンアミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルホニル
、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルウレイル、
アミノ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルアミノ、 $\text{C}_2 \sim 4$ ジアルキルアミノ、カルボ- $\text{C}_1 \sim 6$ -アル
コキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $\text{C}_4 \sim 8$ ジアシルアミノ、 $\text{C}_2 \sim 6$ ジア
ルキルカルボキサミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $\text{C}_2 \sim 6$ ジアルキルス
ルホンアミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ ジアルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルコキ
シ、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ヘテロアルキルカルボキサミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアル
キルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロ
ゲン、アリール、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ
、およびテトラゾリルからなる群から選択され、ここで、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルおよび $\text{C}_1 \sim$
5 アシルは、それぞれ、必要に応じて、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシル、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 \sim$
4 アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 C_1
~ 4 アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルチオ、 C_1
~ 4 アルキルウレイル、アミノ、 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキルアミノ、 $\text{C}_2 \sim 4$ ジアルキルアミノ
、カルボ- $\text{C}_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ホルミル、 C_1
~ 4 ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルスル
ホニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、お
よびニトロからなる群から選択される1、2、3、または4個の基と置換されるか、

Zは、式 (IA) :

【0218】

【化20】



(式中、

R_7 は、H、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル、または $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R_8 は、H、ニトロ、またはニトリルである)の基であり、

Ar_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、それぞれ、必要に応じて、
 $\text{R}_9 \sim \text{R}_{13}$ で置換されており、

R_1 は、H、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 C_1
~ 8 アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキ
ルスルホンアミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 C_1
~ 4 アルキルチオ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 C_2
~ 8 ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ジ
アルキルカルボキサミド、 $\text{C}_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロ
アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロ
アルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、およびヒドロキシルからなる群から選
択され、

R_2 は、H、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシル、 $\text{C}_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 8$
アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 C_1
~ 4 アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルチオ、ア
ミノ、カルボ- $\text{C}_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $\text{C}_3 \sim 6$

ーシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、およびフェニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 8$ アルキル、ヘテロアリール、およびフェニルは、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

10

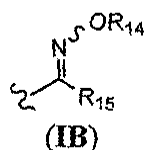
R_2 は、 $-Ar_2-Ar_3$ であり、ここで、 Ar_2 および Ar_3 は、独立して、それぞれ、必要に応じて、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、アミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されたアリールまたはヘテロアリールであるか、

20

R_2 は、式 (I B) :

【0219】

【化21】



30

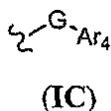
(式中、

R_{14} は、 $C_1 \sim 8$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R_{15} は、F、Cl、Br、またはCNである)の基であるか、

R_2 は、式 (I C) :

【0220】

【化22】



40

(式中、

Gは、 $C=O$ 、 $CR_{16}R_{17}$ 、O、S、S(O)、S(O)₂であり、ここで、 R_{16} および R_{17} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim 8$ アルキルであり、

Ar_4 は、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボ

50

キシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1～5個の置換基と置換されたフェニルまたはヘテロアリールである)の基であり、

R_3 は、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロゲン、またはヒドロキシルであり、

R_4 は、Hまたは $C_1 \sim 8$ アルキルであり、

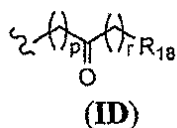
R_5 および R_6 は、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、またはハロゲンであり、

R_9 は、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、複素環、複素環スルホニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_4 \sim 7$ オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、およびスルホン酸からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基と置換されるか、

R_9 は、式 (ID) :

【0221】

【化23】



(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、

R_{18} は、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで、ヘテロアリールおよびフェニルは、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基と置換される)の基であり、

$R_{10} \sim R_{13}$ は、独立して、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、カルボキシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

2つの隣接した $R_{10} - R_{11}$ 基が Ar_1 と共に5、6、または7員環のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または複素環基を形成し、ここで、5、6、または7員環は、必要に応じて、ハロゲンと置換される)である。

【0222】

本発明はまた、本発明の特定の化合物中の構造的非対称の結果として生じるジアステレオマー、光学異性体 (例えば、鏡像異性体の混合物 (ラセミ混合物が含まれる))、ならびに個別の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。各異性体の分離または各異性体の選択的合成を、当業者に周知の種々の方法の適用によって行う。

【0223】

国際出願番号PCT/US2004/001267号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(I)に従う以下の化合物 (本明細書中でA1群と呼ぶ) が含まれる
 : [6-(4-ベンゼンスルホニル-ピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; {4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-酢酸エチルエステル; (2-フルオロ-フェニル)-{5-ニトロ-6-[4-(ピリジン-2-イルスルファニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; 1-[6-(4-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 1-[5-ニトロ-6-(4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; {6-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; {6-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; {6-[4-(3-シクロプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル)-(5-ニトロ-6-{4-[3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン; {6-[4-(3-エチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(2-フルオロ-フェニル)-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-アミン; {6-[4-(3-エチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル)-{5-ニトロ-6-[4-(3-プロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; {6-[4-(3-シクロプロピルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル)-{5-ニトロ-6-[4-(ピリジン-4-イルオ

10

20

30

40

50

キシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル} - アミン; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル} - アミン; 1 - [6 - (4 - カルバモイルメチル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - {6 - [4 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - フェノキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル} - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 4' - [4 - (2 - メトキシカルボニル - アセチル) - フェノキシ] - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル; {6 - [4 - (2 - メトキシ - フェニルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル} - (4 - [1, 2, 4] - トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン; 4' - (2 - アミノ - 4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル; 4' - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェノキシ) - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] - ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル; (4 - メトキシ - 2 - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - フェニル - メタノン; 4 - {4 - [6 - (4 - シクロプロピルメトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ブタン - 2 - オン; 4 - {4 - [5 - ニトロ - 6 - (4 - プロポキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ブタン - 2 - オン; 4 - {4 - [6 - (4 - ブトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ブタン - 2 - オン; 4 - {4 - [6 - (4 - イソブトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ブタン - 2 - オン; {1 - [6 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル} - (4 - フルオロ - フェニル) - メタノン; (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル} - アミン; (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル} - アミン; 1 - {2 - ニトロ - 3 - [4 - (3 - オキソ - ブチル) - フェノキシ] - フェニル} - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (4 - アセチル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 3' - ニトロ - 2' - [4 - (3 - オキソ - ブチル) - フェノキシ] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 4'] - ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル; 4 - (4 - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ブタン - 2 - オン; 4 - (4 - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ブタン - 2 - オン; 4 - (4 - {6 - [4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ブタン - 2 - オン; 4 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン; 4 - (4 - {6 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ブタン - 2 - オン; 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - シクロヘキシル] - ピリミジン; 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) - シクロヘキシル] - ピリミジン; 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6 - (4 - フェニルスルファニル - シクロヘキシル) - ピリミジン; 1 - {6 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 -

10

20

30

40

50

イル} - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - { 6 - [4 - (1, 1 - ジオキソ - 1 □⁶ - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - フェニルアミノ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (4 - ジメチルスルファモイル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (2 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - { 6 - [4 - (2 - メトキシカルボニル - アセチル) - フェノキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (2 - アミノ - 4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (2, 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; (4 - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - フェニル) - フェニル - メタノン; 1 - [6 - (4 - シクロヘキシル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [5 - ニトロ - 6 - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [5 - ニトロ - 6 - (4 - トリフルオロメタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [5 - ニトロ - 6 - (4 - [1, 2, 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; [6 - (4 - エトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン; [5 - ニトロ - 6 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン; { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン; (2 - フルオロ - フェニル) - { 6 - [4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - { 6 - [4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; { 6 - [4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; (3 - メトキシ - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; 1 - [6 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [6 - (

3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン - 7 - イルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - { 6 - [4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニルアミノ] - 5 - ニトロ - ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-4-イル} -ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; ベンゾ [1, 3] ジオ
 キソール-5-イル- [5-ニトロ-6- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル) -ピ
 リミジン-4-イル] -アミン; (4-フルオロ-フェニル) - {1- [5-ニトロ-6-
 - (4- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-
 イル] -ピペリジン-4-イル} -メタノン; [5-ニトロ-6- (4-フェニルスルファ
 ニル-ピペリジン-1-イル) -ピリミジン-4-イル] - (4- [1, 2, 4] トリ
 アゾール-1-イル-フェニル) -アミン; (4-フルオロ-フェニル) - {1- [6-
 (2-フルオロ-フェニルアミノ) -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] -ピペリジン
 -4-イル} -メタノン; (4-メタンスルホニル-フェニル) - [5-ニトロ-6- (4-
 フェニルスルファニル-ピペリジン-1-イル) -ピリミジン-4-イル] -アミン
 ; (4-メタンスルホニル-フェニル) - {5-ニトロ-6- [4- (ピリジン-2-イル
 オキシ) -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -アミン; (4-メタン
 スルホニル-フェニル) - {5-ニトロ-6- [4- (ピリジン-4-イルスルファニル)
 -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -アミン; (4-メタンスルホニ
 ル-フェニル) - {6- [4- (4-メトキシ-フェニルスルファニル) -ピペリジン-
 1-イル] -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} -アミン; 2-メトキシ-フェニル)
 - {5-ニトロ-6- [4- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピペリジン-1-イル]
 -ピリミジン-4-イル} -アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル) - (5-
 ニトロ-6- {4- [3- (3-トリフルオロメチル-フェニル) - [1, 2, 4] オキ
 サジアゾール-5-イル] -ピペリジン-1-イル} -ピリミジン-4-イル) -アミン
 ; {6- [4- (3-エチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジ
 ン-1-イル] -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} - (4-メタンスルホニル-フェ
 ニル) -アミン; (6- {4- [5- (4-フルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] オキ
 サジアゾール-2-イル] -ピペリジン-1-イル} -5-ニトロ-ピリミジン-4-イ
 ル) - (4-メタンスルホニル-フェニル) -アミン; (4-メタンスルホニル-フェ
 ニル) - [5-ニトロ-6- (4-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-1-イル) -
 ピリミジン-4-イル] -アミン; 1- {6- [4- (2, 5-ジオキソ-イミダゾリジ
 ン-4-イル) -フェノキシ] -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} -ピペリジン-4-
 カルボン酸エチルエステル; 1- [5-ニトロ-6- (4-プロピオニル-フェノキシ)
 -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 1- [5-
 ニトロ-6- (4- [1, 2, 3] チアジダゾール-4-イル-フェノキシ) -ピリミジ
 ン-4-イル] -ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 1- [6- [4- (3-
 オキソ-ブチル) -フェノキシ] -5- (2, 2, 2-トリフルオロ-アセチルアミノ)
 -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 1- [6- (2-
 ベンゾイル-5-メトキシ-フェノキシ) -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] -
 ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 3'-ニトロ-4'- [4- (3-オキソ
 -ブチル) -フェノキシ] -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ピピリ
 ジニル-4-カルボン酸エチルエステル; 1- [6- (4-ジメチルスルファモイル-
 フェニルアミノ) -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-4-カルボン酸
 エチルエステル; 1- {6- [4- (4, 5-ジクロロ-イミダゾール-1-イル) -フェ
 ニルアミノ] -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} -ピペリジン-4-カルボン酸エチ
 ルエステル; ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル- {5-ニトロ-6- [4- (ピ
 リジン-2-イルスルファニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -
 アミン; (4-フルオロ-フェニル) - {1- [6- (2-フルオロ-フェニルアミノ)
 -5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-4-イル} -メタノン; (2, 5-
 ジフルオロ-フェニル) - {5-ニトロ-6- [4- (ピリジン-2-イルスルファニ
 ル) -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -アミン; 1- {5-ニトロ-
 6- [4- (3-オキソ-ブチル) -フェノキシ] -ピリミジン-4-イル} -ピペリジ
 ン-4-カルボン酸エチルエステル; 4- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オ
 キサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-1-イル] -6- (4-メタンスルホニル-

10

20

30

40

50

フェノキシ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル; 5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ピリミジン; 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド; 5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1, 2, 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキシ) - ピリミジン; 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1, 2, 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキシ) - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド; 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1, 2, 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキシ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸; [4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1, 2, 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキシ) - ピリミジン - 5 - イル] - メタノール; [4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1, 2, 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキシ) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - ジメチル - アミン; 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル; 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - メタンスルフィニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - {5 - ニトロ - 6 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル} - アミン; 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル; 1 - {1 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル} - ヘキサン - 1 - オン; 1 - {1 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル} - ヘキサン - 1 - オン; {6 - [4 - (3 - tert - ブチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル} - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン; {6 - [4 - (3 - tert - ブチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル} - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン; [6 - (4 - ベンゾフラン - 2 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン、および 5 - ニトロ - 4 - (5 - フェニル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン。

【0224】

GPR119 アゴニストの例は、国際出願番号 PCT/US2004/005555 号 (WO04/076413 号として公開) (その開示全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。GPR119 アゴニストとして国際出願番号 PCT/US2004/005555 号に開示の化合物は、式 (I I) :

【0225】

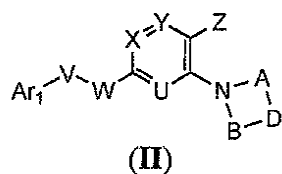
10

20

30

40

【化 2 4】



(式中、

A および B は、独立して、必要に応じて 1 ～ 4 個のメチル基と置換される $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

U は、N または CR_1 であり、

D は、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 CR_2R_3 、または NR_2 であり、

V は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される 1 ～ 4 個の置換基と必要に応じて置換される $C_1 \sim 3$ アルキレン、エチニレン、および $C_1 \sim 2$ ヘテロアルキレンからなる群から選択されるか、V は存在せず、

W は、 $-S(O)_2NR_4-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ であるか、W は存在せず、

X は N または CR_5 であり、

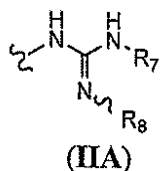
Y は N または CR_6 であり、

Z は、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_4 \sim 8$ ジアシルアミノ、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヘテロアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびテトラゾリルからなる群から選択されるか、

Z は、式 (IIA) :

【0 2 2 6】

【化 2 5】



(式中、

R_7 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、

R_8 は、H、ニトロ、またはシアノである) の基であり、

Ar_1 は、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、および R_{13} で必要に応じて置換されるアリールまたはヘテロアリールであり、

R_1 、 R_5 、および R_6 は、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 $C_3 \sim$

₆ シクロアルキル、C₂ ~ ₆ ジアルキルカルボキサミド、C₂ ~ ₆ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、C₁ ~ ₄ ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ ₄ ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ ₄ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択され、

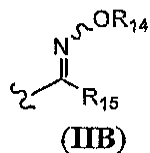
R₂ は、H、C₁ ~ ₅ アシル、C₁ ~ ₅ アシルオキシ、C₁ ~ ₄ アルコキシ、C₁ ~ ₈ アルキル、C₁ ~ ₄ アルキルカルボキサミド、C₁ ~ ₄ アルキルチオカルボキサミド、C₁ ~ ₄ アルキルスルフィニル、C₁ ~ ₄ アルキルスルホニル、C₁ ~ ₄ アルキルチオ、アミノ、カルボ- C₁ ~ ₆ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ ₆ -シクロアルキル、C₂ ~ ₆ ジアルキルカルボキサミド、C₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、およびフェニルからなる群から選択され、ここで、C₁ ~ ₈ アルキル、ヘテロアリール、およびフェニルは、必要に応じて、C₁ ~ ₅ アシル、C₁ ~ ₅ アシルオキシ、C₁ ~ ₄ アルコキシ、C₁ ~ ₈ アルキル、C₁ ~ ₄ アルキルアミノ、C₁ ~ ₄ アルキルカルボキサミド、C₁ ~ ₄ アルキルチオカルボキサミド、C₁ ~ ₄ アルキルスルホンアミド、C₁ ~ ₄ アルキルスルフィニル、C₁ ~ ₄ アルキルスルホニル、C₁ ~ ₄ アルキルチオ、C₁ ~ ₄ アルキルチオウレイル、C₁ ~ ₄ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- C₁ ~ ₆ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ ₆ -シクロアルキル、C₃ ~ ₆ -シクロアルキル- C₁ ~ ₃ -ヘテロアルキレン、C₂ ~ ₈ ジアルキルアミノ、C₂ ~ ₆ ジアルキルカルボキサミド、C₁ ~ ₄ ジアルキルチオカルボキサミド、C₂ ~ ₆ ジアルキルスルホンアミド、C₁ ~ ₄ アルキルチオウレイル、C₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、C₁ ~ ₄ ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ ₄ ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、C₁ ~ ₄ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1 ~ 5個の置換基と置換されるか、

R₂ は、-Ar₂-Ar₃であり、ここで、Ar₂ および Ar₃ は、独立して、必要に応じて、H、C₁ ~ ₅ アシル、C₁ ~ ₅ アシルオキシ、C₁ ~ ₄ アルコキシ、C₁ ~ ₈ アルキル、C₁ ~ ₄ アルキルカルボキサミド、C₁ ~ ₄ アルキルチオカルボキサミド、C₁ ~ ₄ アルキルスルフィニル、C₁ ~ ₄ アルキルスルホニル、C₁ ~ ₄ アルキルチオ、アミノ、カルボ- C₁ ~ ₆ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ ₆ -シクロアルキル、C₂ ~ ₆ ジアルキルカルボキサミド、C₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される1 ~ 5個の置換基と置換されるアリールまたはヘテロアリールであるか、

R₂ は、式 (I I B) :

【0227】

【化26】



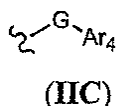
(式中、

R₁₄ は、C₁ ~ ₈ アルキルまたは C₃ ~ ₆ シクロアルキルであり、R₁₅ は、F、Cl、Br、または CN である) 基であるか、

R₂ は、式 (I I C) :

【0228】

【化27】



(式中、

10

20

30

40

50

Gは、C=O、 $CR_{16}R_{17}$ 、O、S、S(O)、S(O)₂であり、ここで、R₁₆およびR₁₇は、独立して、HまたはC₁～8アルキルであり、

Ar₄は、必要に応じて、C₁～5アシル、C₁～5アシルオキシ、C₁～4アルコキシ、C₁～8アルキル、C₁～4アルキルカルボキサミド、C₁～4アルキルチオカルボキサミド、C₁～4アルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルスルフィニル、C₁～4アルキルスルホニル、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルキルチオウレイル、C₁～4アルキルウレイル、アミノ、カルボ-C₁～6-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～6-シクロアルキル、C₂～6ジアルキルカルボキサミド、C₁～4ジアルキルチオカルボキサミド、C₂～6ジアルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルチオウレイル、C₁～4ハロアルコキシ、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルスルフィニル、C₁～4ハロアルキルスルホニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1～5個の置換基と置換されるフェニルまたはヘテロアリールである)の基であり、

R₃は、H、C₁～8アルキル、C₁～4アルコキシ、またはヒドロキシルであり、

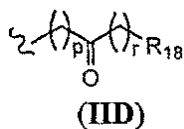
R₄は、HまたはC₁～8アルキルであり、

R₉は、C₁～5アシル、C₁～5アシルオキシ、C₂～6アルケニル、C₁～4アルコキシ、C₁～8アルキル、C₁～4アルキルカルボキサミド、C₂～6アルキニル、C₁～4アルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルスルフィニル、C₁～4アルキルスルホニル、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルボ-C₁～6-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～6シクロアルキル、C₂～6ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、C₁～4ハロアルコキシ、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルスルフィニル、C₁～4ハロアルキルスルホニル、C₁～4ハロアルキルチオ、複素環、複素環スルホニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、C₄～7オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、およびスルホン酸からなる群から選択され、ここで、C₁～5アシル、C₁～4アルコキシ、C₁～8アルキル、C₁～4アルキルスルホンアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、必要に応じて、C₁～5アシル、C₁～5アシルオキシ、C₂～6アルケニル、C₁～4アルコキシ、C₁～8アルキル、C₁～4アルキルカルボキサミド、C₂～6アルキニル、C₁～4アルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルスルフィニル、C₁～4アルキルスルホニル、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルキルウレイル、カルボ-C₁～6-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～6シクロアルキル、C₂～6ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、C₁～4ハロアルコキシ、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルスルフィニル、C₁～4ハロアルキルスルホニル、C₁～4ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される1～5個の置換基と置換されるか、

R₉式(III)：

【0229】

【化28】



(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、

R₁₈は、H、C₁～5アシル、C₂～6アルケニル、C₁～8アルキル、C₁～4アルキルカルボキサミド、C₂～6アルキニル、C₁～4アルキルスルホンアミド、カルボ-C₁～6-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～6シクロアルキル、C₂～6ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリール、またはフェニル

であり、ここで、ヘテロアリールまたはフェニルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から選択される1～5個の置換基と置換され、

$R_{10} \sim R_{13}$ は、独立して、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボキシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

2つの隣接した $R_{10} - R_{11}$ 基が Ar_1 と共に5、6、または7員環のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または複素環基を形成し、ここで、5、6、または7員環は、必要に応じて、ハロゲンと置換される)である。

【0230】

本発明はまた、本発明の特定の化合物中の構造的非対称の結果として生じるジアステレオマー、光学異性体(例えば、鏡像異性体の混合物(ラセミ混合物が含まれる))、ならびに個別の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。各異性体の分離または各異性体の選択的合成を、当業者に周知の種々の方法の適用によって行う。

【0231】

国際出願番号PCT/US2004/005555号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(II)に従う以下の化合物(本明細書中でB1群と呼ぶ)が含まれる：6'-[4-(2-メトキシカルボニル-アセチル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；1-[4-(4-アセチル-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-6'-イルオキシ)-フェニル]-エタノン；6'-[4-(4-ヒドロキシ-ベンゼンスルホニル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(4-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(4-ベンゾイル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(2-メトキシ-エチル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(シクロペンチル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4'-シアノ-フェニル-4-イルオキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-[4-スルホ-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-[4-ピロール-1-イル-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-カルバモイル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-[4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[2-アミノ-4-エタンスルホニル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-[4-(4-オキソ-シクロヘキシル)

ーフェノキシ]ー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-4
 ーカルボン酸エチルエステル; 6'- (4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルオキシ)
 ー3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-4
 ーカルボン酸エチルエステル; 3'-ニトロ-6'- (4- [1, 2, 3] チアジダゾ
 ル-4-イル-フェノキシ)ー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビ
 ピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル; 6'- [4- (1, 3-ジオキソ-1, 3-
 ジヒドロ-イソインドール-2-イル)ーフェノキシ]ー3'-ニトロ-3, 4, 5, 6
 -テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル; 6
 'ー [4- (2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)ーフェノキシ]ー3'-ニ
 トロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン
 酸エチルエステル; 3'-ニトロ-6'- [4- (3-オキソ-ブチル)ーフェノキシ]
 ー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン酸エ
 チルエステル; 3- [4- (3'-ニトロ-4-プロピル-3, 4, 5, 6-テトラヒド
 ロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-6'-イルオキシ)ーフェニル]ー3-オキソ
 プロピオン酸メチルエステル; 4- [4- (3'-ニトロ-4-プロピル-3, 4, 5,
 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-6'-イルオキシ)ーフェニル]
 ーブタン-2-オン; 4- {4- [3'-ニトロ-4- (ピリジン-2-イルスルファニ
 ル)ー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-6'-イルオ
 キシ]ーフェニル}ーブタン-2-オン; および 3'-ニトロ-4- (ピリジン-2-イ
 ルスルファニル)ー6'- (4- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェノキシ)
 ー3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル。

10

20

【0232】

国際出願番号 PCT/US 2004/005555 号に開示の GPR119 アゴニスト
 の特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B2 群と呼ぶ) が含まれ
 る: 1- [5- (4-ベンゾイル-フェノキシ)ー2-ニトロ-フェニル]ーピペリジン
 ー4-カルボン酸エチルエステル; 1- {5- [4- (2-メトキシカルボニル-アセチ
 ル)ーフェノキシ]ー2-ニトロ-フェニル}ーピペリジン-4-カルボン酸エチルエス
 テル; 1- [5- (2-アミノ-4-エタンスルホニル-フェノキシ)ー2-ニトロ-フェ
 ニル]ーピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 1- {2-ニトロ-5- [4-
 (3-オキソ-ブチル)ーフェノキシ]ーフェニル}ーピペリジン-4-カルボン酸エチ
 ルエステル; 4- {4- [4-ニトロ-3- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル)ー
 フェノキシ]ーフェニル}ーブタン-2-オン; 1- {4- [4-ニトロ-3- (4-プ
 ロピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニル}ーエタノン; 3- {4- [4-
 ニトロ-3- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニル}
 ー3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル; 5-エタンスルホニル-2- [4-ニトロ
 -3- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニルアミン; {4-
 [4-ニトロ-3- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニ
 ル}ーフェニル-メタノン; 1- {4-ニトロ-3- [4- (3-オキソ-ブチル)ーフ
 ェノキシ]ーフェニル}ーピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 4- {4- [2
 -ニトロ-5- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニル}ー
 ブタン-2-オン; 1- [3- (4-ベンゾイル-フェノキシ)ー4-ニトロ-フェニル]
 ーピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; {4- [2-ニトロ-5- (4-プロ
 ピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニル}ーフェニル-メタノン; 1-
 {5- [4- (2-カルボキシ-エチル)ーフェノキシ]ー2-ニトロ-フェニル}ーピ
 ペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 1- {5- [4- (2-カルボキシ-2-オ
 キソ-エチル)ーフェノキシ]ー2-ニトロ-フェニル}ーピペリジン-4-カルボン酸
 エチルエステル; 1- [2-ニトロ-5- (4-ビニル-フェノキシ)ーフェニル]ーピ
 ペリジン-4-カルボン酸エチルエステル; 3- {4- [4-ニトロ-3- (4-プロピ
 ル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニル}ープロピオン酸; 3- {4- [4-
 ニトロ-3- (4-プロピル-ピペリジン-1-イル)ーフェノキシ]ーフェニル}

30

40

50

- 2 - オキソ - プロピオン酸 ; 1 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - ビニル - フェノキシ) - フェニル] - 4 - プロピル - ピペリジン ; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ブタン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ペンタン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ヘキサン - 1 - オン ; 4 - { 4 - [3 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン ; 1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - フェニル } - エタノン ; { 4 - [3 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - フェニル } - フェニル - メタノン ; 2 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - エタノン ; 4 - (4 - { 3 - [4 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ニトロ - フェノキシ } - フェニル) - ブタン - 2 - オン ; 4 - (4 - { 4 - ニトロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェノキシ } - フェニル) - ブタン - 2 - オン ; 2 - { 1 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシ) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イルスルファニル } - ピリジン ; 2 - メチル - 5 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - 2 H - ピラゾール - 3 - オール ; 2 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン ; 5 - ブロモ - 2 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - ピリジン ; 1 - (4 - { 4 - ニトロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェノキシ } - フェニル) - エタノン ; 2 - { 1 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ニトロ - フェニル] - ピペリジン - 4 - イルスルファニル } - ピリジン ; 1 - { 5 - [4 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - 4 - プロピル - ピペリジン ; 1 - { 5 - [3 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - 4 - プロピル - ピペリジン。

【0233】

国際出願番号 PCT/US 2004/005555 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B3 群と呼ぶ) が含まれる : 5 - ブロモ - 1 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン。

【0234】

国際出願番号 PCT/US 2004/005555 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B4 群と呼ぶ) が含まれる : 6' - ベンゼンスルホニルアミノ - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6' - (ベンゼンスルホニル - メチル - アミノ) - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6' - (ベンゼンスルホニル - ブチル - アミノ) - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6' - (5 - エタンスルホニル - 2 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6' - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホニルアミノ) - 3' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; { 4 - [3' - ニトロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 6' - イルアミノ] - フェニル } - フェニル - メタノン、および [3' - ニトロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 3, 4,

10

20

30

40

50

5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピペリジニル-6'-イル]-(4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-アミン。

【0235】

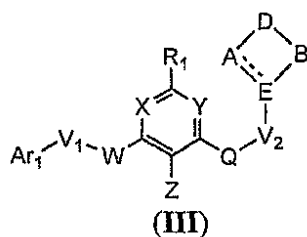
国際出願番号PCT/US2004/005555号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(II)に従う以下の化合物(本明細書中でB5群と呼ぶ)が含まれる: 1-[5-(4-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-ニトロ-フェニル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルおよび{4-[4-ニトロ-3-(4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-フェニルアミノ]-フェニル}-フェニル-メタノン。

【0236】

GPR119アゴニストの例は、国際出願番号PCT/US2004/022327号(WO05/007647号として公開)(その開示全体が本明細書中で参考として援用される)に記載されている。GPR119アゴニストとして国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示の化合物は、式(III) :

【0237】

【化29】



(式中、

AおよびBは、それぞれ、独立して、C₁~3アルキル、C₁~4アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁~3ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1~4個の置換基と必要に応じて置換されるC₁~3アルキレンであり、

Dは、O、S、S(O)、S(O)₂、CR₂R₃、またはN-R₂であり、

Eは、N、C、またはCR₄であり、

【0238】

【化30】

は、EがNまたはCR₄である場合、単結合であるか、またはEがCの場合、二重結合であり、

V₁は、C₁~3アルキル、C₁~4アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁~3ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1~4個の置換基と必要に応じて置換されるC₁~3アルキレン、エチニレン、およびC₁~2ヘテロアルキレンからなる群から選択されるか、V₁は結合であり、

V₂は、C₃~6シクロアルキレンおよびC₁~3アルキレンであり、ここで、それぞれ、必要に応じて、C₁~3アルキル、C₁~4アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁~3ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1~4個の置換基と置換されるか、V₂は結合であり、

Wは、NR₅、O、S、S(O)、またはS(O)₂であるか、Wは存在せず、

Qは、NR₆、O、S、S(O)、またはS(O)₂であり、

Xは、NまたはCR₇であり、

Yは、NまたはCR₈であり、

Zは、C₁~5アシル、C₁~5アシルオキシ、C₂~6アルケニル、C₁~4アルコキシ、C₁~8アルキル、C₁~4アルキルカルボキサミド、C₂~6アルケニル、C₁~4アルキルチオカルボキサミド、C₁~4アルキルスルホンアミド、C₁~4アルキルスルフィニル、C₁~4アルキルスルホニル、C₁~4アルキルチオ、C₁~4アルキル

10

20

30

40

50

チオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 2$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 4$ ジアルキルアミノ、カルバムイミドイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ ジアシルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヘテロアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、アリール、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシカルバムイミドイル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびテトラゾリルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、および複素環は、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 2$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 4$ ジアルキルアミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ホルミル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1、2、3、または4個の基と置換され、 $C_1 \sim 7$ アルキルは、必要に応じて、アミノと置換されるか、

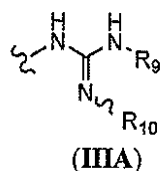
10

Zは、式 (I I I A) :

20

【0 2 3 9】

【化 3 1】



(式中、

R_9 は、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、

30

R_{10} は、H、ニトロ、またはニトリルである) の基であり、

$A r_1$ は、それぞれ、必要に応じて、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} と置換されるアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、 R_{11} は、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルスルホンアミド、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカボキシアミド、グアニジニル、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、複素環、複素環オキシ、複素環スルホニル、複素環カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_4 \sim 7$ オキソーシクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、複素環、

40

50

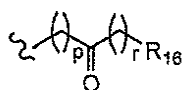
複素環カルボニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、フェニル、およびホスホノオキシからなる群から独立して選択される1~5個の置換基と置換され、 $C_1 \sim 7$ アルキルおよび $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミドは、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

10

R_{11} は、式 (I I I B) :

【0 2 4 0】

【化 3 2】



(IIB)

20

(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、 R_{16} は、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリール、またはフェニルであり、ここで、ヘテロアリールまたはフェニルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から選択される1~5個の置換基と置換される)の基であり、

30

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} は、独立して、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} からなる群から選択される2つの隣接した基がこれらが結合する原子と共に Ar_1 と縮合した5、6、または7員環のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または複素環基を形成し、ここで、5、6、または7員環は、必要に応じて、ハロゲンと置換され、

40

R_1 、 R_7 、および R_8 は、それぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$

50

ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、およびヒドロキシルからなる群から選択され、

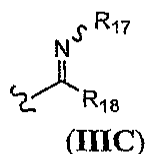
R_2 は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、アミノ、アリール、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルからなる群から選択される、ここで、 $C_1 \sim 8$ アルキル、アリール、またはヘテロアリールは、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基と置換されるか、

R_2 は、 $-Ar_2 - Ar_3$ であり、ここで、 Ar_2 および Ar_3 は、それぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基と必要に応じて置換されるアリールまたはヘテロアリールであるか、

R_2 は、式 (III C) :

【0241】

【化33】



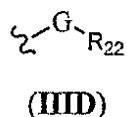
(式中、

R_{17} は、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または OR_{19} であり、 R_{18} は、F、Cl、Br、CN、または $NR_{20}R_{21}$ であり、 R_{19} は、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、 R_{20} および R_{21} は、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである) の基であるか、

R_2 は、式 (III D) :

【0242】

【化34】



(式中、

G は、

10

20

30

40

50

i) Dが CR_2R_3 である場合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{23}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR_{23}-$ 、 $-NR_{23}C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)NR_{23}-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$ 、 $-CR_{23}R_{24}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、もしくは $-S(O)_2-$ であるか、または

ii) Dが NR_2 の場合、 $-CR_{23}R_{24}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}-$ 、 $-C(O)NR_{23}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)NR_{23}-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-CR_{23}R_{24}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、もしくは結合であり、

ここで、 R_{23} 、 R_{24} 、および R_{25} は、それぞれ、独立して、Hまたは $C_{1\sim 8}$ アルキルであり、 R_{22} は、 $C_{1\sim 5}$ アシル、 $C_{1\sim 5}$ アシルオキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホンアミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオウレイル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim 8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{2\sim 6}$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2\sim 6}$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_{2\sim 6}$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオウレイル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、フェニル、フェノキシ、およびスルホン酸からなる群から選択される1~5個の置換基とそれぞれ必要に応じて置換されるH、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、または複素環であり、 $C_{1\sim 7}$ アルキル、ヘテロアリール、フェニル、およびフェノキシは、それぞれ、必要に応じて、 $C_{1\sim 5}$ アシル、 $C_{1\sim 5}$ アシルオキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホンアミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオウレイル、 $C_{1\sim 4}$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_{1\sim 6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim 8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{2\sim 6}$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2\sim 6}$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_{2\sim 6}$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオウレイル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換され、

R_3 は、H、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、またはヒドロキシルであり、

R_4 、 R_5 、および R_6 は、それぞれ、独立して、H、 $C_{1\sim 8}$ アルキル、または $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{1\sim 8}$ アルキルは、必要に応じて、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、またはヘテロアリールと置換される)である。

【0243】

本発明はまた、本発明の特定の化合物中の構造的非対称の結果として生じるジアステレオマー、光学異性体(例えば、鏡像異性体の混合物(ラセミ混合物が含まれる))、ならびに個別の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。各異性体の分離または各異性体の選択的合成を、当業者に周知の種々の方法の適用によって行う。

【0244】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(III)に従う以下の化合物(本明細書中でC1群と呼ぶ)が含まれる: 3-[6-(4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-5-ニトロピリジン-4-イルオキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(6-メチルスルファニルピリジン-3-イルアミノ)-ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; [6-(1-ヘキシル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] - (4-メタンスルホニル-フェニル) -アミン; [6-(1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] - (4-メタンスルホニル-フェニル) -アミン; 4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシルエステル; {4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -ピリジン-3-イル-メタノン; (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - {4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; {4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -ピリジン-2-イル-メタノン; (4-メタンスルホニル-フェニル) - [6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル] -アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル) - {5-ニトロ-6-[1-(プロパン-1-スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -ピリミジン-4-イル} -アミン; {6-[1-(ブタン-1-スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} - (4-メタンスルホニル-フェニル) -アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル) - {5-ニトロ-6-[1-(チオフエン-2-スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -ピリミジン-4-イル} -アミン; (4-メタンスルホニル-フェニル) - {6-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} -アミン; {6-[1-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル} - (4-メタンスルホニル-フェニル) -アミン; 4-[5-シアノ-6-(3-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[5-アセチル-6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[5-アミノ-6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-シアノ-6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; 4-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-6-[1-(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -ピリミジン-5-カルボニトリル; 4-[1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-ブチル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル; 4-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-6-[1-(ピリジン-3-カルボニル)-ピペ

10

20

30

40

50

リジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-5-カルボニトリル；4-(1-ホルミル-ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、および4-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-6-[1-(ピリジン-2-カルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-5-カルボニトリル。

【0245】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(III)に従う以下の化合物(本明細書中でC2群と呼ぶ)が含まれる：4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；(4-メタンスルホニル-フェニル)-[5-ニトロ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミン；1-{4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-ブタン-1-オン；(4-メタンスルホニル-フェニル)-[5-ニトロ-6-(1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミン；(4-メタンスルホニル-フェニル)-[5-ニトロ-6-(1-ピリジン-3-イルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミン；{6-[1-(3,3-ジメチル-ブチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン；(4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[1-(3-メチル-ブチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-アミン；(4-メタンスルホニル-フェニル)-[5-ニトロ-6-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']-ビピリジニル-4-イルオキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミン；4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル；1-{4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オン；{6-[1-(2-エトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン；4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシメチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4-{2-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-エチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；3-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、および3-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。

【0246】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(III)に従う以下の化合物(本明細書中でC3群と呼ぶ)が含まれる：4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；N-(4-メタンスルホニル-フェニル)-5-ニトロ-N'-ピペリジン-4-イル-ピリミジン-4,6-ジアミン；1-{4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-エタノン、および1-{4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン。

【0247】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニスト

10

20

30

40

50

の特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 4 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [6- (4-シアノ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5-エチニル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [5-エチニル-6- (2-フルオロ-4- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {5-エチニル-6- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-フルオロ-ベンゾニトリル; {5-エチニル-6- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-4-イル}- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; 4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (2-メタンスルホニル-エチル)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-スルファモイル-エチル)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [6- (2-フルオロ-エチル)-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {2- [4-フルオロ-6- (2-イソプロポキシ-エチル)-ピリジン-3-イルアミノ]-3-メチル-ピリジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (2- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-エチル)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {5-エチニル-6- [2-フルオロ-4- (4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-プロピオニル-スルファモイル-エチル)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-メタンスルホニル-エチル)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; および 4- {6- [2, 3-ジフルオロ-4- (2-メタンスルホニル-エチル)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル。

【0248】

国際出願番号 PCT/US 2004/022327 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 5 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [5-アセチル-6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; 1- [4- (1-ベンジル-アゼチジン-3-イルオキシ)-6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-5-イル]-エタノン; 4- [5-シアノ-6- (6-プロピルアミノ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [5-シアノ-6- (2-フルオロ-4-イソプロピルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [5-シアノ-6- (2-フルオロ-4-プロピルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [5-シアノ-6- (2-フルオロ-4-プロポキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [5-シアノ-6- (6-プロピル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {5-シアノ-6- [4- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-2-フルオロ-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {5-シアノ-6- [4- (2-ジメ

チルアミノ-エタンスルホニル)-2-フルオロ-フェニルアミノ]-3-オキシ-ピリ
 ミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{
 5-シアノ-6-[2-フルオロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニ
 ルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピル
 エステル; 4-{5-シアノ-6-[2-フルオロ-4-(3-メチル-ブチルアミノ)-
 フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソ
 プロピルエステル; 4-[5-シアノ-6-(2-フルオロ-4-モルホリン-4-イル
 -フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソ
 プロピルエステル; 4-{5-シアノ-6-[4-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ
)-2-フルオロ-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1
 -カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-シアノ-6-(4-ジメチルアミノ-2
 -フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸イソプロピルエステル; 4-{5-シアノ-6-[2-フルオロ-4-(2-ピロ
 リジン-1-イル-エチルアミノ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}
 -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-
 メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピ
 ペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{5-シアノ-6-[2-フルオ
 ロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-フェニルアミノ]-ピリミジン
 -4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(
 2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ
]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-シアノ-6-(2
 -フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]
 -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-
 モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]
 -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ
 -4-プロポキシ-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピ
 ペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-プロ
 ピルアミノ-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジ
 ン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{6-[2-フルオロ-4-(2-メト
 キシ-エチルアミノ)-フェニルアミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}
 -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-(6-{2-フルオロ-4-
 [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-フェニルアミノ}-5-メチ
 ル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステ
 ル; 4-{6-[2-フルオロ-4-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-フェニル
 アミノ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イ
 ソプロピルエステル; 4-(6-{2-フルオロ-4-[(2-メタンスルホニル-エチ
 ル)-メチル-アミノ]-フェニルアミノ}-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ
)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-ブromo-2,
 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペ
 リジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-シアノ-2-フルオロ
 -フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-シアノ-2, 5-ジフルオロ-フェニ
 ルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸
 イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イル-
 フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-イ
 ルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸
 イソプロピルエステル; 4-[5-メチル-6-(2-メチル-6-モルホリン-4-イ
 ル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-

2-イル) - 6 - (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) - {6 - [1 - (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イル} - アミン; 4 - [6 - (2-フルオロ-4-プロポキシ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (2-メタンスルホニル-エトキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (2-イソプロポキシ-エトキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (6-クロロ-4-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) - 5 - (N-ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [5-カルバムイミドイル-6 - (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [5-メチル-6 - (4-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [6 - (2-メトキシ-エトキシ) - 2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [6 - (2-メトキシ-エトキシ) - 4-メチル-ピリジン-3-イルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2, 5-ジフルオロ-4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (2-イソプロポキシ-エチルスルファモイル) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2, 5-ジフルオロ-4 - (N-ヒドロキシカルバムイミドイル) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (4-カルバモイル-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) - (2-メトキシ-エチル) - アミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (4-カルバムイミドイル-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [4 - (2-エトキシ-エトキシ) - 2-フルオロ-フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (テトラヒドロピラン-4-イルオキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2-フルオロ-4 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニルアミノ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 1 - {4 - [6 - (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - ブタン-1-オン; 1 - {4 - [6 - (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルア

10

20

30

40

50

ミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - ペンタン - 1 - オン; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (6 - クロロ - 4 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シアノ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; および 4 - [5 - アミノ - 6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホ

10

ニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル。

【0249】

国際出願番号 PCT/US 2004/022327 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 6 群と呼ぶ) が含まれる: 4 - ({ [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - イソプロピル - 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。

20

【0250】

国際出願番号 PCT/US 2004/022327 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 7 群と呼ぶ) が含まれる: 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 6 - [1 - (3 - メトキシ - プロピル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 3 - メトキシ - プロパン - 2 - オール; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - イソプロポキシメチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [6 - (2 - シクロプロポキシ - エチルアミノ) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - カルボニル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メタンスルホニルアミノ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (4 - メトキシ - 6' - メチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 5' - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ) - プロパン - 1 - オン; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ) - エタノン; N - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - アセトアミド; N - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル

30

40

50

} - アセトアミド; N - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - {4 - [6 - (2 - フル
 オロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - イル} - アセトアミド; 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メ
 タンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル} - N - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド; 2 - {4
 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - N - フェニル - アセトアミド; 2 - {
 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - N - (4 - イソプロピル - フェニル)
) - アセトアミド; 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) 10
 - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - N - (4
 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド; 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタン
 スルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - イル} - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド; 4 - {6 - [2 -
 フルオロ - 4 - (3 - メトキシ - プロパン - 1 - スルホニル) - フェノキシ] - 5 -
 メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエス
 テル; 4 - {6 - [6 - (2 - イソプロポキシ - エチル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 -
 イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン
 酸イソプロピルエステル; 4 - {5 - メチル - 6 - [2 - メチル - 6 - (2 - ピリジン -
 2 - イル - エトキシ) - ピリジン - 3 - イルオキシ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ} -
 ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [2 - フルオロ - 4 - (20
 チオフェン - 2 - カルボニル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ
 } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - (6 - {6 - [(2 - イ
 ソプロポキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ
 - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロ
 ピルエステル; 4 - {6 - [6 - (2 - イソプロポキシ - エタンスルホニル) - 2 - メチル
 - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジ
 ン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - {6 - [6 - (2 - ヒドロキシ - エタン
 スルホニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4
 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (6 -
 アミノ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル
 オキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - (2 - フルオロ - 4
 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - 6 - [1 - (3 - メチル - ブチル) -
 ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン; 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メ
 タンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル} - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン; 1 - (3, 4 - ジクロロ - フェ
 ニル) - 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 -
 メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタノン; 1 - (3
 - クロロ - フェニル) - 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタ
 ノン; 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メ
 チル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 1 - チオフェン - 3 -
 イル - エタノン; 2 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ)
 - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 1 - フェニ
 ル - エタノン; 1 - (2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - {4 - [6 - (2 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ]
 - ピペリジン - 1 - イル} - エタノン; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フ
 ェノキシ) - 5 - メチル - 6 - [1 - (4 - メチル - ペンチル) - ピペリジン - 4 - イル
 オキシ] - ピリミジン; 1 - {4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 3 -
 50

10

20

30

40

50

イソプロポキシプロパン-1-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -4-イソプロポキシブタン-1-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -3-ヒドロキシプロパン-1-オン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -1- (5-ピリジン-2-イルチオフエン-2-イル)-エタノン; 4- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-6- [1- (5-メチルヘキシル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン; 3- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -3-オキソプロパン-1-スルホン酸; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -1-チオフエン-2-イル-エタノン; 4- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-6- (1-ペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン; 4- (1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン; 4- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -シクロヘキサカルボン酸-1- (4-ジエチルアミノフェニル)-2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -エタノン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -1- (2-メチル-4-フェニルフラン-3-イル)-エタノン; 4- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-6- (1-ヘキシルピペリジン-4-イルオキシ)-5-メチルピリミジン; 4- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -酪酸; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -ペンタン-2-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -ヘキサン-2-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -ヘキサン-2-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -4-メチルペンタン-2-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -5-メチルヘキサン-2-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -6-メチルヘプタン-2-オン; 5- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -4-オキソペンタン酸; 5- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -4-オキソペンタニトリル; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -2-ピリジン-2-イル-エタノン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル} -1-ピリジン-4-イル-エタノン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチルピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イルメチル} -アクリル酸; 1- [1, 4] ジオキサ

10

20

30

40

50

ン-2-イル-2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)
 -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 1
 - (2, 3-ジヒドロ- [1, 4] ジオキシ-2-イル) -2- {4- [6- (2-フル
 オロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキ
 シ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタ
 ンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジ
 ン-1-イル} -1-p-トリル-エタノン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタ
 ンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジ
 ン-1-イル} -1- (4-メトキシ-フェニル) -エタノン; 1- (2-クロロ-フェニ
 ル) -2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メ
 チル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 3- (2-
 {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリ
 ミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -アセチル) -ベンゾニトリル; 1
 - (2, 4-ジメチル-フェニル) -2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスル
 ホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-
 イル} -エタノン; 1- (4-クロロ-3-メチル-フェニル) -2- {4- [6- (2-
 フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イル
 オキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 1- (4-ジフルオロメトキシ-フェニ
 ル) -2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メ
 チル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 1- (2,
 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル) -2- {4- [6- (2-フル
 オロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ
] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 2- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタン
 スルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジ
 ン-1-イル} -1- (5-フェニル-チオフェン-2-イル) -エタノン; 2- {4- [6-
 (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-
 イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -1-チオフェン-2-イル-エタノン; {4-
 [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジ
 ン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -酢酸エチルエステル; 1- {4- [6
 - (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジン-4-
 イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -3-メトキシ-プロパン-2-オール; 4-
 (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -6- [1- (4-メトキシ-シ
 クロヘキシル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -5-メチル-ピリミジン; 1- {4-
 [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -5-メチル-ピリミジ
 ン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -ヘキサン-1-オン; 4- {6- [2-
 フルオロ-4- (2-イソブトキシ-エトキシ) -フェノキシ] -5-メチル-ピリミジ
 ン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6-
 [4- (2-シクロプロポキシ-エトキシ) -2-フルオロ-フェノキシ] -5-メチル
 -ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエス
 テル; 4- {6- [4- (2-エトキシ-エトキシ) -2-フルオロ-フェノキシ] -5-メ
 チル-ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピル
 エステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (3-メトキシ-プロポキシ) -フェノキシ] -5-
 メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピ
 ルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -フェ
 ノキシ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン
 酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (テトラヒドロ-ピラン-4-
 イルオキシ) -フェノキシ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリ
 ジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [4- (2-tert-ブトキシ-
 エトキシ) -2-フルオロ-フェノキシ] -5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ} -ピ

10

20

30

40

50

ペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-スルホフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-5-エチニル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-5-プロパ-1-イニル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-エチニル-6-(6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{5-エチニル-6-[6-(2-イソプロポキシ-エチル)-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)-5-エチニル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-[1, 2, 4] トリアゾール-4-イルフェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イルフェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 1-{4-[5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イルフェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3-ピリジン-2-イル-プロパン-1-オン; 4-{5-エチニル-6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-3-フルオロベンゾニトリル; 5-エチニル-4-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン; 4-[1-(3-エチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-ピリミジン; 4-[1-(3-エチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン; 4-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-6-[1-(3-メチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン; 4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; *cis*-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-シクロヘキシル}-カルバミン酸イソプロピルエステル; *trans*-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-シクロヘキシル}-カルバミン酸イソプロピルエステル; *N*-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-シクロヘキシル}-3-メチル-ブチルアミド; *N*-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-シクロヘキシル}-イソブチルアミド; 4-{6-[2, 5-ジフルオロ-4-(2-メタンスルホニルエチル)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{6-[4-フルオロ-6-(2-メタンスルホニルエチル)-ピリジン-3-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{5-シクロプロピル-6-[2, 5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-フェノキシ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-(5-シクロプロピル-6-{2, 5-ジフルオロ-4-[2-(4-

10

20

30

40

50

30

50

イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 5 - エチニル - 6 - [2 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - (6 - { 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エチル] - フェノキシ} - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; および 4 - (6 - { 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エチル] - フェノキシ} - 5 - エチニル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル。

10

【0251】

国際出願番号 PCT/US 2004/022327 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (III) に従う以下の化合物 (本明細書中で C8 群と呼ぶ) が含まれる: 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - [6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン; (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; 4 - [5 - エチル - 6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [6 - (2 - イソプロポキシ - エチルアミノ) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [6 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [5 - メチル - 6 - (2 - メチル - 6 - ペンチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - エタノン; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - 6 - [1 - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エタノン; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン; 4 - { 6 - [6 - (2 - メトキシ - エタンスルホニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - ヒドロキシ - エチルカルバモイル) - メチル] - フェノキシ} - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (5 - ヨード - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [N - (2 - イソプロポキシ - エチル) - カルバミドイル] - フェノキシ} - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) -

20

30

40

50

ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[6-(4-カルボキシ-2-フルオロ-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェノキシ)-6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン；4-[6-(5-メタンシルホニル-ピリジン-2-イルオキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-{6-[6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[5-シクロプロピル-6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-{6-[6-(2-メタンシルホニル-エチルアミノ)-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-4-オキソ-酪酸；2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノン；4-{6-[6-(2-メトキシ-エチルシルファニル)-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；1-(2, 5-ジメトキシ-フェニル)-2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-エタノン；2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-ピリジン-2-イル-エタノン；4-[6-(6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン；2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノン；1-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3, 3-ジメチル-ブタン-2-オン；2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-ピリジン-3-イル-エタノン；1-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ブタン-2-オン；4-(6-{2-フルオロ-4-[(2-イソプロポキシ-エチルカルバモイル)-メチル]-フェノキシ}-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-(4-メタンシルホニル-フェニル)-エタノン；1-(4-クロロ-フェニル)-2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-エタノン；4-(2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-アセチル)-ベンゾニトリル；1-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-2-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-エタノン；4-{6-[2-フルオロ-4-(2-イソプロポキシ-エチルカルバモイル)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；

10

20

30

40

50

1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ブタン-1-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ペンタン-1-オン; 4- [6- (2, 4-ジフルオロ-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3-メチル-ブタン-1-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-4-メチル-ペンタン-1-オン; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-ヘキサン-1-オン; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-メトキシ-エチルカルバモイル)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [6- (4-ブロモ-2-フルオロ-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (メトキシ-メチル-カルバモイル)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 1- {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3-メトキシ-プロパン-1-オン; 4- [6- (4-シアノ-2-フルオロ-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [5- (5-アミノメチル-4, 5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [6- (2-メトキシ-エチルアミノ)-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [6- (3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル)-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [6- (6-ベンジルアミノ-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [6- (4-カルバモイル-2-フルオロ-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-イソプロポキシ-エチルアミノ)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- (6- {2-フルオロ-4- [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-フェノキシ}-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- (6- {6- [(2-メタンスルホニル-エチル)-メチル-アミノ]

10

20

30

40

-2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ}-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [6- (2-フルオロ-4-ヒドロキシカルバモイル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (2-ピロリジン-1-イル-エチルカルバモイル)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {6- [2-フルオロ-4- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソ

50

プロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2-メタンスルホニル-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2-ヒドロキシ-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (4-カルボキシメチル-2-フルオロ-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (4-ジメチルカルバモイルメチル-2-フルオロ-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-フルオロ-4-スルファモイル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-フルオロ-4-プロピオニル-スルファモイル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [5-エチニル-6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2-ホスホノオキシ-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [5-ブromo-6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- (6- { 2-フルオロ-4- [2- (2-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] -フェノキシ } - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (4-カルバモイルメチル-2-フルオロ-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-フルオロ-4- { [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -カルバモイル] -メチル } -フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-フルオロ-3-スルファモイル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； C- { 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル } -C- (4-フルオロ-フェニル) -メチレンアミン； 3-tert-ブトキシ-1- { 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル } -プロパン-1-オン； 2-エトキシ-1- { 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル } -エタノン； { 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル } - (テトラヒドロフラン-2-イル) -メタノン； (S) -1- { 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェノキシ) - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル } -3-メチル-2-メチルアミノ-ブタン-1-オン； 4- (6- { 2-フルオロ-4- [2- (3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] -フェノキシ } - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2-イミダゾール-1-イル-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2-フルオロ-4- (2- [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル-エチル) -フェノキシ] - 5-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； (R) -1- { 4- [6- (2

10

20

30

40

50

ーフルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ）－5－メチル－ピリミジン－4－イル
 オキシ]－ピペリジン－1－イル}－3－メチル－2－メチルアミノ－ブタン－1－オン
 ；(S)－1－{4－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5
 －メチル－ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－イル}－3－ヒドロキシ
 ブタン－1－オン；(R)－N－(1－{4－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホ
 ニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－カル
 ボニル}－2－メチル－プロピル)－アセトアミド；(S)－N－(1－{4－[6－
 (2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－
 イルオキシ]－ピペリジン－1－カルボニル}－2－メチル－プロピル)－アセトアミド
 ；(R)－N－(2－{4－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ) 10
)－5－メチル－ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－イル}－1－メチル
 －2－オキソ－エチル)－アセトアミド；(S)－N－(2－{4－[6－(2－フルオ
 ロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イルオキシ]
 －ピペリジン－1－イル}－1－メチル－2－オキソ－エチル)－アセトアミド；4－[
 6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－
 4－イルオキシ]－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；4－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メ
 チル－ピリミジン－4－イルオキシ]－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；4－[6－(2－アミノ－4－エタンスルホニル－フェ
 ノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－カルボン酸 20
 イソプロピルエステル；4－[6－(4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル
 －ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－カルボン酸イソプロピルエステル；(1
 －{4－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル
 －ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－カルボニル}－2－メチル－プロピル
)－カルバミン酸tert－ブチルエステル；4－{6－[2－フルオロ－4－(6－メ
 トキシ－ピリジン－3－イル)－フェノキシ]－5－メチル－ピリミジン－4－イルオキ
 シ}－ピペリジン－1－カルボン酸イソプロピルエステル；3－アミノ－1－{4－[6
 －(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4
 －イルオキシ]－ピペリジン－1－イル}－4－メチル－ペンタン－1－オン；2－アミ
 ノ－1－{4－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチ 30
 ル－ピリミジン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－イル}－3－メチル－ブタン－1
 －オン；4－{6－[2－フルオロ－4－(2－イソプロポキシ－エトキシ)－フェノキ
 シ]－5－メチル－ピリミジン－4－イルオキシ}－ピペリジン－1－カルボン酸イソ
 プロピルエステル；および4－[5－メチル－6－(4－スルホ－フェノキシ)－ピリミジ
 ン－4－イルオキシ]－ピペリジン－1－カルボン酸イソプロピルエステル。

【0252】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニスト
 の特定の例には、式(III)に従う以下の化合物(本明細書中でC9群と呼ぶ)が含ま
 れる：4－({シクロプロピル－[6－(2－フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノ
 キシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イル]－アミノ}－メチル)－ピペリジン－1－ 40
 カルボン酸tert－ブチルエステル；4－({シクロプロピル－[6－(2－フルオ
 ロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イル]－アミノ
 }－メチル)－ピペリジン－1－カルボン酸イソプロピルエステル；4－({ [6－(2
 －フルオロ－4－メタンスルホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イル
]－イソプロピル－アミノ}－メチル)－ピペリジン－1－カルボン酸イソプロピルエ
 ステル；および4－({シクロプロピルメチル－[6－(2－フルオロ－4－メタンスル
 ホニル－フェノキシ)－5－メチル－ピリミジン－4－イル]－アミノ}－メチル)－ピ
 ペリジン－1－カルボン酸イソプロピルエステル。

【0253】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニスト

10

20

30

40

50

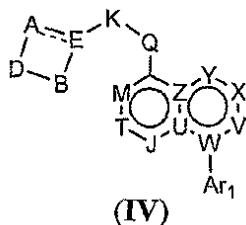
の特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 1 0 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-メチル-ピリミジン-4-イルスルファニル]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル。

【0254】

G P R 1 1 9 アゴニストの例は、国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号 (W O 0 5 / 0 0 7 6 5 8 号として公開) (その開示全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。G P R 1 1 9 アゴニストとして国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の化合物は、式 (I V) :

【0255】

【化35】



(式中、

A および B は、それぞれ、独立して、C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁ ~ 3 ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基と必要に応じて置換される C₁ ~ 3 アルキレンであり、

D は、O、S、S (O)、S (O)₂、C R₁ R₂、または N-R₂ であり、ここで、R₁ は、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルからなる群から選択され、

E は、N、C、または C R₃ であり、ここで、R₃ は、H または C₁ ~ 8 アルキルであり、

【0256】

【化36】

は、E が N または C R₃ である場合、単結合であるか、または E が C である場合、二重結合であり、

K は、C₃ ~ 6 シクロアルキレンまたは C₁ ~ 3 アルキレンであり、ここで、それぞれ、必要に応じて、C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁ ~ 3 ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基と置換されるか、K は結合であり、

Q は、N R₄、O、S、S (O)、または S (O)₂ であり、ここで、R₄ は H または C₁ ~ 8 アルキルであり、C₁ ~ 8 アルキルは、必要に応じて、C₂ ~ 8 ジアルキルアミンで置換され、

T は、N または C R₅ であり、

M は、N または C R₆ であり、

J は、N または C R₇ であり、

U は、C または N であり、

V は、N、C R₈ であるか、V は結合であり、

W は、N または C であり、

X は、O、S、N、C R₉、または N R₁₁ であり、

Y は、O、S、N、C R₁₀、または N R₁₂ であり、

Z は、C または N であり、

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、および R₁₀ は、それぞれ、独立して、H、C₁ ~ 5

10

20

30

40

50

アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボキ $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

20

R_{11} および R_{12} は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボキ $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ必要に応じて置換される $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

30

Ar_1 は、それぞれ、必要に応じて、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} で置換されるアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 R_{13} は、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルスルホンアミド、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、カルボキ $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカルボキサミド、グアニジニル、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、複素環、複素環オキシ、複素環スルホニル、複素環カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_4 \sim 7$ オキソシクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から選択され、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アル

40

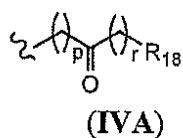
50

コキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、アリールスルホニル、カルバマイミドイル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、複素環、複素環カルボニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 7$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルオキシ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、フェニル、およびホスホノオキシからなる群から選択される1~5個の置換基と置換され、 $C_1 \sim 7$ アルキルおよび $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミドは、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

R_{13} は、式 (IVA) :

【0257】

【化37】



(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、

R_{18} は、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリール、またはフェニルであり、ここで、ヘテロアリールまたはフェニルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、およびヒドロキシルから独立して選択される1~5個の置換基と置換される)の基であり、

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} は、それぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

2つの隣接した R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がこれらが結合する原子と共に Ar_1 と縮合した5、6、または7員環のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または複素環基を形成し、ここで、5、6、または7員環は、必要に応じて、ハロゲンと置換され、

R_2 は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アミノ、アリール、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルからなる群から選択され

、ここで、 $C_1 \sim 8$ アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

10

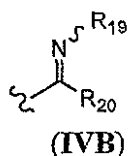
R_2 は、 $Ar_2 - Ar_3$ であり、ここで、 Ar_2 および Ar_3 は、それぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、カルボ- $C_1 \sim 6$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基とそれぞれ必要に応じて置換されるアリールまたはヘテロアリールであるか、

20

R_2 は、式 (IVB) :

【0258】

【化38】



30

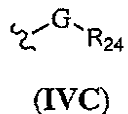
(式中、

R_{19} は、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または OR_{21} であり、 R_{20} は、F、Cl、Br、CN、または $NR_{22}R_{23}$ であり、 R_{21} は、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、 R_{22} および R_{23} は、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである) の基であるか、

R_2 は、式 (IVC) :

【0259】

【化39】



40

(式中、

G は、

i) Dが CR_2R_3 である場合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR_{25}-$ 、 $-NR_{25}C(O)-$ 、 $-NR_{25}-$ 、 $-NR_{25}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR_{25}-$ 、 $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$ 、 $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)NR_{25}-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-OC(S)-$

50

—、—C R_{2 5} R_{2 6}—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—もしくは結合であるか、または

i i) DがN R₂である場合、—C R_{2 5} R_{2 6} C(O)—、—C(O)—、—C R_{2 5} R_{2 6} C(O) N R_{2 7}—、—C(O) N R_{2 5}—、—C(O) O—、—C(S)—、—C(S) N R_{2 5}—、—C(S) O—、—C R_{2 5} R_{2 6}—、—S(O)₂—、もしくは結合であり、

ここで、R_{2 5}、R_{2 6}、およびR_{2 7}は、それぞれ、独立して、HまたはC₁～8アルキルであり、R_{2 4}は、C₁～5アシル、C₁～5アシルオキシ、C₂～6アルケニル、C₁～4アルコキシ、C₁～7アルキル、C₁～4アルキルアミノ、C₁～4アルキルカルボキサミド、C₁～4アルキルチオカルボキサミド、C₁～4アルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルスルフィニル、C₁～4アルキルスルホニル、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルキルチオウレイル、C₁～4アルキルウレイル、アミノ、カルボ—C₁～6—アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～7シクロアルキル、C₂～8ジアルキルアミノ、C₂～6ジアルキルカルボキサミド、C₂～6ジアルキルチオカボキシアミド、C₂～6ジアルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルチオウレイル、C₁～4ハロアルコキシ、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルスルフィニル、C₁～4ハロアルキルスルホニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、フェニル、フェノキシ、およびスルホン酸からなる群から選択される1～5個の置換基とそれぞれ必要に応じて置換されるH、C₁～8アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、または複素環であり、C₁～4アルコキシ、C₁～7アルキル、C₁～4アルキルアミノ、ヘテロアリール、フェニル、およびフェノキシは、それぞれ、必要に応じて、C₁～5アシル、C₁～5アシルオキシ、C₁～4アルコキシ、C₁～8アルキル、C₁～4アルキルアミノ、C₁～4アルキルカルボキサミド、C₁～4アルキルチオカルボキサミド、C₁～4アルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルスルフィニル、C₁～4アルキルスルホニル、C₁～4アルキルチオ、C₁～4アルキルチオウレイル、C₁～4アルキルウレイル、アミノ、カルボ—C₁～6—アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～7シクロアルキル、C₂～8ジアルキルアミノ、C₂～6ジアルキルカルボキサミド、C₂～6ジアルキルチオカボキシアミド、C₂～6ジアルキルスルホンアミド、C₁～4アルキルチオウレイル、C₁～4ハロアルコキシ、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルスルフィニル、C₁～4ハロアルキルスルホニル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される1～5個の置換基と置換される)の基であり、但し、ZおよびUは、両方がNではない)である。

【0260】

本発明はまた、本発明の特定の化合物中の構造的非対称の結果として生じるジアステレオマー、光学異性体(例えば、鏡像異性体の混合物(ラセミ混合物が含まれる))、ならびに個別の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。各異性体の分離または各異性体の選択的合成を、当業者に周知の種々の方法の適用によって行う。

【0261】

国際出願番号PCT/US2004/022417号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(IV)に従う以下の化合物(本明細書中でD1群と呼ぶ)が含まれる: 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチ

ルエステル；4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-3-イル-メタノン；(3-フルオロ-フェニル)-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-メタノン；(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-メタノン；(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-メタノン；4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル；フラン-2-イル-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-メタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン；2-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-ピリジン-3-イル-エタノン；2-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-ピリジン-2-イル-エタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-メタノン；2-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1-チオフェン-2-イル-エタノン；4-(1-ベンジル-アゼチジン-3-イルオキシ)-1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン；3-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；1-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-3, 3-ジメチル-ブタン-2-オン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ピラジン-2-イル-メタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-メタノン；{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン-5-イル-メタノン；{4-[1

10

20

30

40

50

- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-
 -イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - ピリダジン-4-イル-メタノン; {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - チオフェン-2-イル-メタノン; (3, 4-ジメチル-イソオキサゾール-5-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; 3-tert-ブトキシ-1- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - プロパン-1-オン; (3- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - 3-オキソ-プロピル) - メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル; {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) - メタノン; {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - シクロヘキシル} - カルバミン酸 tert-ブチルエステル; N- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - シクロヘキサン-1, 4-ジアミン; {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (4-メチル- [1, 2, 3] チアジダゾール-5-イル) - メタノン; (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (3-メチル-イソオキサゾール-5-イル) - メタノン; 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボチオ酸ピリジン-4-イルアミド; N- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - シクロヘキシル} - ニコチンアミド; 3-tert-ブトキシ-N- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - シクロヘキシル} - プロピオンアミド; {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - シクロヘキシル} - カルバミン酸 tert-ブチルエステル; (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; 4- [1- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 3- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - アゼチジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸ブチルエステル; 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸プロピルエステル; 4- [1- (3-フルオロ-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; {4- [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] - シクロヘキシル} - カルバミ

10

20

30

40

50

ン酸 *tert*-ブチルエステル； {4-[1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-シクロヘキシル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル； N-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-シクロヘキサ-1, 4-ジアミン； {3-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}- (6-メチルピリジン-3-イル)-メタノン； {3-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}- (2-メチルピリジン-3-イル)-メタノン； {3-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}- (5-メチルピリジン-3-イル)-メタノン； {3-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}- (1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-メタノン； {4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-シクロヘキシル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル； N-[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]

10

20

-シクロヘキサ-1, 4-ジアミン； {4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}- (4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-メタノン； 4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸シクロヘキシルエステル； 4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-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； 4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸シクロペンチルエステル； 4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸テトラヒドロフラン-3-イルエステル； 4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-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； 4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸シクロブチルエステル； (6-*tert*-ブチルピリジン-3-イル)-{4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-メタノン； (4-{[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-シクロヘキシル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル； N-{4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-シクロヘキシルメチル}-ニコチンアミド； N-{4-[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-シクロヘキシルメチル}-6-メチルニコチンアミド； 4-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル； 4-({[1-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-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； 4-{ [

30

40

50

1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 3- { [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 4- ({エチル- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-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;
 4- {1- [2- (2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-メタンスルホニル-フェニル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 3- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸ピリジン-3-イルメチルエステル tert-ブチルエステル;
 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸2-ピリジン-3-イル-エチルエステル;
 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸3-ピリジン-3-イル-プロピルエステル;
 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸2-ジメチルアミノ-エチルエステル;
 4- { [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-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;
 4- [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 4- ({エチル- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル;
 4- ({エチル- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-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;
 4- [6-ジメチルアミノ-1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 1- (4- { [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-3, 3-ジメチル-ブタン-2-オン;
 4- { [1- (4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸シクロブチルエステル;
 および 4- [({1- [4- (2-メタンスルホニル-エチル)-フェニル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-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。

【0262】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D2 群と呼ぶ) が含まれる:
 4- ({ [1- (2, 5-ジフルオロ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-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;
 2- {4- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1- (4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エタノン;
 2- {4- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-1- (3-フルオロ-フェニル)-エタノン;
 2- {4- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}

} - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン; (2, 5 - ジメチル - フラン - 3 - イル) - {
 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; 4 - ({ (2 - ジメチル
 アミノ - エチル) - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t
 - ブチルエステル; 4 - ({ (2 - ジメチルアミノ - エチル) - [1 - (2 - フル
 オロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステ
 ル; 4 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r
 t - ブチルエステル; 4 - (2 - {エチル - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - エチル) - ピペラ
 ジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル -
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペ
 リジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル; 4 - {2 - [1 - (4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - エ
 チル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル; 4 - {2 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] -
 プロピル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルフィ
 ニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル; 4 - [1 - (4 - メ
 タンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル
 スルホニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル; 4 - [1 - (2 -
 フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシ - エチ
 ルエステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピ
 ラ
 ゴロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
 3, 3 - ジメチル - ブチルエステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホ
 ニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] -
 ピ
 ペリジン - 1 - カルボン酸 4 - メチル - ペンチルエステル; 4 - [1 - (2 - フル
 オロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イ
 ルスル
 ファニル] - 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; 4 - [1 -
 (2 - フル
 オロ - 4 -
 メタン
 スルホ
 ニル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
] ピリ
 ミジ
 ン - 4 -
 イル
 スル
 ファ
 ニル] -
 ピペ
 リジ
 ン - 1 -
 カル
 ボン
 酸シ
 クロ
 ブチ
 ルメ
 チル
 エス
 テル;
 4 - [1 -
 (2 - フ
 ルオ
 ロ - 4 -
 メタ
 ン
 スル
 ホニ
 ル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
] ピリ
 ミジ
 ン - 4 -
 イル
 スル
 ファ
 ニル] -
 ピペ
 リジ
 ン - 1 -
 カル
 ボン
 酸2 - シ
 クロ
 プロ
 ピル -
 エチ
 ルエ
 ステ
 ル; (5 -
 ブロ
 モ -
 フラ
 ン -
 2 -
 イル) -
 {4 - [1 -
 (2 - フ
 ルオ
 ロ - 4 -
 メタ
 ン
 スル
 ホニ
 ル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
] ピリ
 ミジ
 ン - 4 -
 イル
 スル
 ファ
 ニル] -
 ピペ
 リジ
 ン - 1 -
 イル} -
 メタ
 ノン;
 {4 - [1 -
 (4 - メ
 タン
 スル
 ホニ
 ル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
] ピリ
 ミジ
 ン - 4 -
 イル
 オキ
 シ] -
 ピペ
 リジ
 ン - 1 -
 イル} -
 (5 - モ
 ルホ
 リン -
 4 - イ
 ルメ
 チル -
 フラ
 ン - 2 -
 イル) -
 メタ
 ノン;
 4 - [1 -
 (4 - メ
 タン
 スル
 ホニ
 ル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
] ピリ
 ミジ
 ン - 4 -
 イル
 オキ
 シ] -
 ピペ
 リジ
 ン - 1 -
 カル
 ボン
 酸ペ
 ンチ
 ルエ
 ステ
 ル; 4 - [1 -
 (4 - メ
 タン
 スル
 ホニ
 ル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
] ピリ
 ミジ
 ン - 4 -
 イル
 オキ
 シ] -
 ピペ
 リジ
 ン - 1 -
 カル
 ボン
 酸1 - エ
 チル -
 プロ
 ピル
 エス
 テル;
 4 - [1 -
 (4 - メ
 タン
 スル
 ホニ
 ル -
 フェ
 ニル) -
 1 H -
 ピラ
 ゴロ [3,
 4 - d]
]

4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 2-エチル-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸シクロペンチルメチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 2-ピロリジン-1-イル-エチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 2-モルホリン-4-イル-エチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 2, 2-ジメチル-プロピルエステル; (5-ブチル-ピリジン-2-イル) -{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; エチル-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-イルメチル) -アミン; エチル-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - (5'-トリフルオロメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-イルメチル) -アミン; [1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - (5'-トリフルオロメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-イル) -アミン; 4-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 5'-フルオロ-4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -5'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -6'-トリフルオロメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル; [1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - [1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) -ピロリジン-3-イル] -アミン; [1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - [1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) -ピロリジン-3-イル] -アミン; (4-エチル-ピリジン-2-イル) -{4-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; 1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) -ピロリジン-3-イルオキシ] -1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン; 1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン; (5'-フルオロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル; -4-イル) - [1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -アミン; (5-ブromo-ピリジン-3-イル) -{4-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; 3-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピロリジン-1-カル

10

20

30

40

50

ボン酸 *tert*-ブチルエステル； 3- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1
H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -ピロリジン-1-カルボン
酸 *tert*-ブチルエステル； 3- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェ
ニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -ピロリジン-1
-カルボン酸イソプロピルエステル； (6-クロロ-ピリジン-3-イル) - {4- [1
- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4
-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； (5-クロロ-ピリジン-3-イル)
- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d]
] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； {4- [1- (4-
メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル
オキシ] -ピペリジン-1-イル} - (1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イル) -メタノン； (2-クロロ-ピリジン-4-イル) - {4- [1
- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4
-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； (4-ヒドロキシ-3-メトキシ
-フェニル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3
, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； (4-
クロロ-3-ニトロ-フェニル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -
1

10

H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -
メタノン； 1- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3
, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -3-メチル-ブタ
ン-1-オン； {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3
, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} - (6-ピラゾール
-1-イル-ピリジン-3-イル) -メタノン； (2-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル)
- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d]
] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； (5, 6-ジクロ
ロ-ピリジン-3-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタ
ノン； (5-ブromo-ピリジン-3-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フ
ェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-
1-イル} -メタノン； 5- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボニル}
-ニコチン酸； (1H-イミダゾール-4-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニ
ル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリ
ジン-1-イル} -メタノン； 3- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピロリジン-1-カルボン酸 *t*
ert-ブチルエステル； {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピ
ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} - (6-
ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル) -メタノン； (6-イソブチルアミノ-ピ
リジン-3-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾ
ロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン；
(6-エチルアミノ-ピリジン-3-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フ
ェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-
1-イル} -メタノン； (6-シクロブチルアミノ-ピリジン-3-イル) - {4- [1
- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4
-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； (6-イソプロピルアミノ-ピリ
ジン-3-イル) - {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピラゾロ
[3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン； [6-
(1-エチル-プロピルアミノ) -ピリジン-3-イル] - {4- [1- (4-メタ

20

30

40

50

ンスルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ
] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-
 イル} - [6 - (1-プロピルブチルアミノ) - ピリジン-3-イル] - メタノン; 5
 -ベンジルオキシ-2 - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラ
 ゴロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボニル} - ピ
 ラン-4-オン; ベンゾ [c] イソオキサゾール-3-イル - {4 - [1 - (4-メタン
 スルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]
 - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (4-クロロ-ピリジン-2-イル) - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
 4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (4-ヨード-ピリジン-2-
 イル) - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; 1 - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
 4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - ブタン-2-オン; 2 - (5-プロモ-ピ
 リジン-3-イル) - 1 - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピ
 ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - エタノ
 ン; (6-フルオロ-ピリジン-2-イル) - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェ
 ニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-
 1-イル} - メタノン; (5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - {4 - [1 - (4-メ
 タンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (6-クロロ-ピリジン-2-イル) - {4 - [1 - (4-メ
 タンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (2-クロロ-5-フルオ
 ロ-ピリジン-3-イル) - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタ
 ノン; {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d]
] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - [5 - (2-メチル-ピロ
 リジン-1-イルメチル) - ピリジン-3-イル] - メタノン; {4 - [1 - (4-メタ
 ンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]
] - ピペリジン-1-イル} - (6-メチル-ピリジン-2-イル) - メタノン; 5 - {
 4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミ
 ジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボニル} - ニコチノニトリル; {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-
 4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (4-メトキシ-ピリジン-2-イル) -
 メタノン; (2-フルオロ-ピリジン-4-イル) - {4 - [1 - (4-メタンズルホニ
 ルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリ
 ジン-1-イル} - メタノン; (2-フルオロ-ピリジン-3-イル) - {4 - [1 - (4-
 メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル
 オキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (6-フルオロ-ピリジン-3-イル)
) - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d]
] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; {4 - [1 - (4-
 メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル
 オキシ] - ピペリジン-1-イル} - (4-メトキシ-チオフェン-3-イル) - メタノ
 ン; 2 - {4 - [1 - (4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d]
] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボニル} - ピラン-4-オン
 ; (5-エチル-ピリジン-2-イル) - {4 - [1 - (2-フルオロ-4-メタンズル
 ホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] - ピ
 ペリジン-1-イル} - メタノン; (4-エトキシ-フェニル) - {4 - [1 - (2-フ
 ルオロ-4-メタンズルホニルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン

10

20

30

40

50

-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; {4-[1-(4-メタン
 スルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -
 ピペリジン-1-イル} - (5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル) -メタノ
 ン; (5-アミノ-ピリジン-2-イル) - {4-[1-(4-メタンズルホニル-フェ
 ニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1
 -イル} -メタノン; (5-アミノ-ピリジン-2-イル) - {4-[1-(2-フルオ
 ロ-4-メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4
 -イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; {4-[1-(2-フルオロ-4
 -メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル
 オキシ] -ピペリジン-1-イル} - [5-(3-メチル-ブチルアミノ)-ピリジン-
 2-イル] -メタノン; {4-[1-(2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル)
)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イ
 ル} - (4-トリフルオロメトキシ-フェニル) -メタノン; (5-ブチル-ピリジン-
 2-イル) - {4-[1-(2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル)-1H-
 ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタ
 ノン; (5-エチルアミノ-ピリジン-2-イル) - {4-[1-(2-フルオロ-4-
 メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオ
 キシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; {4-[1-(2-フルオロ-4-メタン
 スルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]
 -ピペリジン-1-イル} - (5-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル) -メタ
 ノン; (4-ジフルオロメトキシ-フェニル) - {4-[1-(2-フルオロ-4-メタ
 ンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ
] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; {4-[1-(2-フルオロ-4-メタンズル
 ホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピ
 ペリジン-1-イル} - (5-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル) -メタノン; 5-
 {4-[1-(4-メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリ
 ミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボニル} -ピリジン-2-カルボン酸
 メチルエステル; {4-[1-(4-メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[
 3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -酢酸エチルエス
 テル; {4-[1-(2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾ
 ロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} - (3-トリ
 フルオロメトキシ-フェニル) -メタノン; 1-(2-フルオロ-4-メタンズルホニ
 ル-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-
 イル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン; 1-
 (4-クロロ-フェニル)-2-{4-[1-(4-メタンズルホニル-フェニル)-
 1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル}
 -エタノン; 2-{4-[1-(4-メタンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[
 3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -1-(3-トリ
 フルオロメチル-フェニル) -エタノン; 4-[1-(2-フルオロ-4-メタンズルホ
 ニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキシ] -5-
 -イソプロポキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル;
 1-(4-メタンズルホニル-フェニル)-4-[1-(4-トリフルオロメトキシ-フ
 エニル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン;
 1-(2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル)-4-[1-(4-トリフルオ
 ロメトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -1H-ピラゾロ[3, 4-d
]ピリミジン; 1-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-2-{4-[1-(4-メ
 タンズルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルオキ
 シ

10

20

30

40

] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 1-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-2-{

50

4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 5'-ブromo-4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル; 1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -4- [1- (3-トリフルオロメトキシ-フェニル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン; 4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -5'-トリフルオロメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル; 1- (2, 4-ジメトキシ-フェニル) -2- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 1- (4-ジフルオロメトキシ-フェニル) -2- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; 1- (4-ジエチルアミノ-フェニル) -2- {4- [1- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -エタノン; (2- {4- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -5-メチル-ピリミジン-4-イル) -ジメチル-アミン; 1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -4- [1- (5-メチル-4-ピロリジン-1-イル-ピリミジン-2-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン; 4- [1- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルスルファニル] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (2-メチル-4-プロピルアミノ-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-イソプロピルアミノ-2-メチル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (2-メチル-4-モルホリン-4-イル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {1- [4- (2-メトキシ-エチルアミノ) -2-メチル-フェニル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- (1- {4- [(2-メタンスルホニル-エチル) -メチル-アミノ] -2-メチル-フェニル} -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ) -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-ブromo-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-プロピルアミノ-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-イソプロピルアミノ-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- (1- {4- [4- (2-メタンスルホニル-エチル) -ピペラジン-1-イル] -2-メチル-フェニル} -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ) -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- (1- {2-メチル-4- [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ) -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-シクロプロピルアミノ-2-メチル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- {1- [4- (2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) -2-メチル-フェニル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ} -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [1- (4-モルホリン-4-イル-フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピ

10

20

30

40

50

ペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-({ [1-(2-フルオロ-4-
 メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル]
 -イソプロピル-アミノ} -メチル) -ピペリジンを1-カルボン酸 tert-ブチルエ
 ステル; 4-[1-(2-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1H-ピ
 ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソ
 プロピルエステル; 4-[1-(2-フルオロ-4-イソプロピルアミノ-フェニル)-
 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボ
 ン酸イソプロピルエステル; 4-(1-{4-[(2-メタンスルホニル-エチル) -メ
 チル-アミノ] -フェニル} -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ
) -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{1-[4-(2-メト
 キシ-エチルアミノ) -フェニル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル
 オキシ} -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-(1-{4-[(テ
 トラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミノ] -フェニル} -1H-ピラゾロ [3
 , 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ) -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエ
 ステル; 4-(1-{4-[4-(2-メタンスルホニル-エチル) -ピペラジンを1-
 イル] -フェニル} -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ) -ピ
 ペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[1-(4-アミノ-フェニル)
 -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カル
 ボン酸イソプロピルエステル; 4-({ [1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-
 フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] -イソプロピル-ア
 ミノ} -メチル) -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[1-(5
 -エチル-ピリミジン-2-イル) -ピペリジンを4-イルスルファニル] -1-(2-
 フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン; 4-[1-(2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3
 , 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエ
 ステル; 4-[1-(2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル-フェニル)-1
 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボ
 ン酸イソプロピルエステル; 4-[1-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-1H-
 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イ
 ソプロピルエステル; 1-(2, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-4-[4
 -(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシル
 オキシ] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン; 4-[1-(2, 5-ジフルオロ
 -4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-
 イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[1-(4-フ
 ルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[1-
 (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピ
 リミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-
 [1-(2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-1H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエス
 テル; 4-[1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジンを1-カルボン酸イソプロピルエス
 テル; 3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジア
 ザール-5-イル) -ピペリジンを4-イルオキシ] -ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-1-イル} -N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{4
 -[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジ
 ン-4-イルオキシ] -ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル} -ベンゾニトリ
 ル; 3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジア
 ザール-5-イル) -ピペリジンを4-イルオキシ] -ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジ
 ン-1-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 1-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホ

10

20

30

40

50

ニル-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 1-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 2, 5-ジフルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル}-ベンゼンスルホンアミド ; 1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド ; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル}-ベンゾニトリル ; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル}-ベンゼンスルホンアミド ; 1-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 1-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 2, 5-ジフルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロ

10

20

ル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル}-ベンゼンスルホンアミド ; 4-[1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル ; 4-[1-(4-ジフルオロメトキシ-2-フルオロ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル ; 4-[1-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル ; 4-[1-(2, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル ; 3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル}-フェノール ; 1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 1-(4-ジフルオロメトキシ-2-フルオロ-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 1-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン ; 1-(2, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-4-[1-(3-イソプロ

30

40

50

アゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル}-フェノール; 1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン; 1-(4-ジフルオロメトキシ-2-フルオロ-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン; および 1-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン。

10

【0263】

国際出願番号PCT/US2004/022417号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(IV)に従う以下の化合物(本明細書中でD3群と呼ぶ)が含まれる: 4-[9-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; {4-[9-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-3-イル-メタノン; 4-[9-(4-メタンスルホニル-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[9-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、および 4-[9-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。

20

【0264】

国際出願番号PCT/US2004/022417号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(IV)に従う以下の化合物(本明細書中でD4群と呼ぶ)が含まれる: 4-[9-(2-フルオロ-4-プロピオニル-スルファモイル-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[9-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[9-(2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 9-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-9H-プリン; 3-フルオロ-4-{6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-プリン-9-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-プリン-9-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-プリン-9-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 4-[9-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[9-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[9-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[9-(2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 9-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-9H-プリン; 9-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-6-[

30

40

50

1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -9H-プリン; 6- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -9- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) -9H-プリン; 2, 5-ジフルオロ-4- {6- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -プリン-9-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 9- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -9H-プリン; 3-フルオロ-4- {6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -プリン-9-イル} -N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4- {6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -プリン-9-イル} -ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4- {6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -プリン-9-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 9- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -9H-プリン; 9- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -9H-プリン; 6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -9- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) -9H-プリン; および 2, 5-ジフルオロ-4- {6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -プリン-9-イル} -ベンゼンスルホンアミド。

【0265】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D5 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [3- (4-メタンスルホニル-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

【0266】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D6 群と呼ぶ) が含まれる: 3- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン; 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル} -N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル} -ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 3- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン; 3-フルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル} -N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-

10

20

30

40

50

d] ピリミジン-3-イル} -ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン; 3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン; 7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] -3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン; 2, 5-ジフルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -シクロヘキシルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] } ピリミジン-3-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 4- [3- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (4-シアノ-2-フルオロ-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン; 3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン; 7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン; および 2, 5-ジフルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-3-イル} -ベンゼンスルホンアミド。

【0267】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D7 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [3- (4-メタンスルホニル-フェニル) -イソオキサゾロ [4, 5-d]] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

【0268】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニスト

10

20

30

40

50

の特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 8 群と呼ぶ) が含まれる: 4- ({エチルー [3- (4-メタンスルホニルフェニル) -イソオキサゾロ [4, 5-d] ピリミジン-7-イル] -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; 4- [3- (4-メタンスルホニルフェニル) -イソオキサゾロ [4, 5-d] ピリミジン-7-イルスルファニル] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; および 4- [3- (4-メタンスルホニルフェニル) -イソオキサゾロ [4, 5-d] ピリミジン-7-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル。

【0269】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 9 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [8- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル) - [1, 7] ナフチリジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル。

【0270】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 10 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [8- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (4-メチルスルファニルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (4-メタンスルホニルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (4-メタンスルホニルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (2-フルオロ-4-スルファモイルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (4-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [8- (2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイルフェニル) -キノリン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 2, 5-ジフルオロ-4- {4- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -キノリン-8-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 4- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -8- (6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル) -キノリン; 8- (4-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) -4- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -キノリン; 8- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルフェニル) -4- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -キノリン; 3-フルオロ-4- {4- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-4-イルオキシ] -キノリン-8-イル} -ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4- {4- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン

10

20

30

40

50

-4-イルオキシ]-キノリン-8-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン; 2, 5-ジフルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-キノリン; 8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン; 8-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン-8-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; および 8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン。

10

20

【0271】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D11 群と呼ぶ) が含まれる: 4-[8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル-フェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[8-(2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]

30

40

50

オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 2, 5-ジフルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 8-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; 4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-ピリド [3, 4-d] ピリミジン; および 2, 5-ジフルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド。

【0272】

国際出願番号 PCT/US2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D12 群と呼ぶ) が含まれる: 3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 3-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-3-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 2, 5-ジフルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンア

10

20

30

40

50

ミド； 4- [3- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピル
 エステル； 4- [3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピル
 エステル； 4- [3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピル
 エステル； 4- [3- (2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロ
 プロピルエステル； 3- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-
 イルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン； 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イ
 ルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-N-プロピオニル-ベン
 ゼンスルホンアミド； 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-
 a] ピリミジン-3-イル}-ベンゾニトリル； 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル
 オキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド；
 3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7- [1- (3-イソ
 プロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]
 -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン； 3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン
 -3-イル)-7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-
 イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン； 7- [1-
 (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-
 イルオキシ]-3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-ピラゾロ [1,
 5-a] ピリミジン； 2, 5-ジフルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル-
 [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピラゾ
 ロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド； 4- [3- (2-
 フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピ
 リミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4-
 [3- (2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル-フェニル)-2-メチル-ピ
 ラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソ
 プロピルエステル； 4- [3- (4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-2-メチル-
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イ
 ソプロピルエステル； 4- [3- (2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-2-
 メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホ
 ニル-フェニル)-2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ]-
 ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (4-フルオロ-6-メ
 トキシ-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-
 イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [3- (6-メ
 トキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-7-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- [3- (2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル) - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 2, 5-ジフルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - ベンゼンスルホンアミド; 7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル) - 7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4- {7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3- (2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル) - 7- [1- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3- (2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル) - 7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3-フルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - ベンゼンスルホンアミド; 3- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル) - 7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 3- (4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; 7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 3- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル) - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン; および 2, 5-ジフルオロ-4- {7- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル} - ベンゼンスルホンアミド。

【0273】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D13 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [3- (2-フルオロ-4-メタンズルホニル-フェニル) - 1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン

10

20

30

40

50

酸イソプロピルエステル；4-[3-(2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル
 -フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イルオキシ
]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[3-(4-シアノ-2-
 フルオロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル
 オキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[3-(2-フル
 オロ-4-スルファモイル-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピ
 リミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-
 [3-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1-メチル-1H-
 ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イ
 ソプロピルエステル；4-[3-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)
 -1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジ
 ン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[3-(6-メトキシ-2-メチル-ピ
 リジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-イル
 オキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[3-(2, 5-ジ
 フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d
]ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエス
 テル；3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[1-(3-イソプロピ
 ル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1-
 メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン；3-フルオロ-4-{7-[1-
 (3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-
 イルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-3-イル}-N-
 プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド；3-フルオロ-4-{7-[1-(3-イソ
 プロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ
]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゾニトリ
 ル；3-フルオロ-4-{7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾ
 ール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,
 3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド；3-(2, 5-ジフルオ
 ロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]
 オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-1-メチル-1H-ピ
 ラゾロ[4, 3-d]ピリミジン；3-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-
 イル)-7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-
 ピペリジン-4-イルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジ
 ン；7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピ
 ペリジン-4-イルオキシ]-3-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-
 1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン；2, 5-ジフルオロ-4-{
 7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリ
 ジン-4-イルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-3-
 イル}-ベンゼンスルホンアミド；3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-
 フェニル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-
 シクロヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン；3-
 フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-
 イル)-シクロヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミ
 ジン-3-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド；3-フルオロ-4-{
 7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロ
 ヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-3-イル}-
 ベンゾニトリル；3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]
]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-ピ
 ラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド；3-(2, 5-
 ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1,
 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-

10

20

30

40

50

ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; 3-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; 7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-3-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; および 2, 5-ジフルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド。

【0274】

国際出願番号 PCT/US 2004/022417 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (IV) に従う以下の化合物 (本明細書中で D14 群と呼ぶ) が含まれる: 4-[3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(2-フルオロ-4-プロピオニル-スルファモイル-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[3-(2, 5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; 3-フルオロ-4-{7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 3-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; 3-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; 7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-3-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-2H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン; 2, 5-ジフルオロ-4-{7-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-4-イルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン; 3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド; 3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゾニトリル; 3-フルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド; 3-(2,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン; 3-(4-フルオロ-6-メトキシーピリジン-3-イル)-7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン; 7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-3-(6-メトキシー-2-メチルピリジン-3-イル)-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン; および 2,5-ジフルオロ-4-{7-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-イル}-ベンゼンスルホンアミド。

10

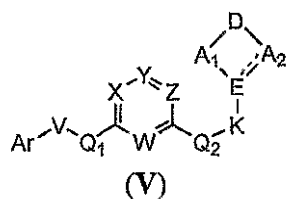
20

【0275】

GPR119アゴニストの例は、米国特許第60/577,354号(その開示全体が本明細書中で参考として援用される)に記載されている。GPR119アゴニストとして米国特許第60/577,354号に開示の化合物は、式(V)：

【0276】

【化40】



30

(式中、

A₁およびA₂は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、およびカルボキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と必要に応じて置換されるC₁~3アルキレンであり、

Dは、CR₁R₂またはNR₂であり、ここで、R₁は、H、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルからなる群から選択され、

40

Eは、N、C、またはCR₃であり、ここで、R₃は、HまたはC₁~6アルキルであり、

【0277】

【化41】

--

は、EがNまたはCR₃の場合、単結合であるか、またはEがCである場合、二重結合であり、

Kは、存在しないか、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、カルボキシ、シアノ、

50

およびハロゲンからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と必要に応じて置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキレンまたは $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

Q_1 は、 NR_4 、O、S、S(O)、またはS(O)₂であり、ここで、 R_4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

Q_2 は存在しないか、 NR_5 またはOであり、ここで、 R_5 は、H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1つまたは複数の置換と置換され、

Wは、NまたはCHであり、

Xは、NまたはCR₆であり、

Yは、NまたはCR₇であり、

Zは、NまたはCR₈であり、

Vは、存在しないか、 $C_1 \sim 3$ ヘテロアルキレンまたは $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、ここで、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

R_6 、 R_7 、および R_8 は、それぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、ジ- $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 C_1

10

20

30

40

50

～₆ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、C₂～₆ アルケニル、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルキニル、および C₃～₆ シクロアルキルは、それぞれ、必要に応じて、C₁～₆ アシル、C₁～₆ アシルオキシ、C₂～₆ アルケニル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルアミノ、C₁～₆ アルキルカルボキサミド、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルキルスルホンアミド、C₁～₆ アルキルスルフィニル、C₁～₆ アルキルスルホニル、C₁～₆ アルキルチオ、C₁～₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁～₆ アルキルチオウレイル、C₁～₆ アルキルウレイル、アミノ、ジ- C₁～₆ -アルキルアミノ、C₁～₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～₆ シクロアルキル、ジ- C₁～₆ -アルキルカルボキサミド、ジ- C₁～₆ -アルキルスルホンアミド、ジ- C₁～₆ -アルキルチオカルボキサミド、C₁～₆ ハロアルコキシ、C₁～₆ ハロアルキル、ハロゲン、C₁～₆ ハロアルキルスルフィニル、C₁～₆ ハロアルキルスルホニル、C₁～₆ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

A r は、R₉～R₁₃ と必要に応じて置換されたアリールまたはヘテロアリールであり、

R₉ は、C₁～₆ アシル、C₁～₆ アシルオキシ、C₂～₆ アルケニル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルアミノ、C₁～₆ アルキルカルボキサミド、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルキルスルホンアミド、C₁～₆ アルキルスルフィニル、C₁～₆ アルキルスルホニル、C₁～₆ アルキルチオ、C₁～₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁～₆ アルキルチオウレイル、C₁～₆ アルキルウレイル、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリールスルホニル、ジ- C₁～₆ -アルキルアミノ、カルバムイミドイル、C₁～₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～₆ シクロアルキル、ジ- C₁～₆ -アルキルカルボキサミド、ジ- C₁～₆ -アルキルスルホンアミド、ジ- C₁～₆ -アルキルチオカルボキサミド、グアニジン、C₁～₆ ハロアルコキシ、C₁～₆ ハロアルキル、ハロゲン、C₁～₆ ハロアルキルスルフィニル、C₁～₆ ハロアルキルスルホニル、C₁～₆ ハロアルキルチオ、複素環、複素環スルホニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、C₃～₆ オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から選択され、ここで、それぞれの利用可能な R₉ は、必要に応じて、C₁～₆ アシル、C₁～₆ アシルスルホンアミド、C₁～₆ アシルオキシ、C₂～₆ アルケニル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルアミノ、C₁～₆ アルキルカルボキサミド、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルキルスルホンアミド、C₁～₆ アルキルスルフィニル、C₁～₆ アルキルスルホニル、C₁～₆ アルキルチオ、C₁～₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁～₆ アルキルチオウレイル、C₁～₆ アルキルウレイル、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリールスルホニル、ジ- C₁～₆ -アルキルアミノ、C₁～₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～₆ シクロアルキル、ジ- C₁～₆ -アルキルカルボキサミド、ジ- C₁～₆ -アルキルスルホンアミド、ジ- C₁～₆ -アルキルチオカルボキサミド、C₁～₆ ハロアルコキシ、C₁～₆ ハロアルキル、ハロゲン、C₁～₆ ハロアルキルスルフィニル、C₁～₆ ハロアルキルスルホニル、C₁～₆ ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールスルホニル、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

R₁₀～R₁₃ は、独立して、C₁～₆ アシル、C₁～₆ アシルオキシ、C₂～₆ アルケニル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ アルキル、C₁～₆ アルキルアミノ、C₁～₆ アルキルカルボキサミド、C₂～₆ アルキニル、C₁～₆ アルキルスルホンアミド、C₁～₆ アルキルスルフィニル、C₁～₆ アルキルスルホニル、C₁～₆ アルキルチオ、C₁～₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁～₆ アルキルチオウレイル、C₁～₆ アルキルウレイル、アミノ、ジ- C₁～₆ -アルキルアミノ、C₁～₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～₆ シクロアルキル、ジ- C₁～₆ -アルキルカル

10

20

30

40

50

ボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルスルホンアミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびチオールからなる群から選択されるか、2つの隣接した基がこれらが結合する原子と共に5、6、または7員環のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または複素環基を形成し、ここで、5、6、または7員環は、必要に応じて、ハロゲンと置換され、

R_2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリールオキシ、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ、カルバムイミドイル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim 7$ -シクロアルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルスルホンアミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルチオカルボキサミド、グアニジン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ -アルキレン、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシ、複素環カルボキサミド、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、それぞれの利用可能な R_2 は、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、アリール、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルスルホンアミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、さらに、必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボキサミド、ジ- $C_1 \sim 6$ -アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換される) またはその窒素酸化物である。

【0278】

本発明はまた、本発明の特定の化合物中の構造的非対称の結果として生じるジアステレオマー、光学異性体（例えば、鏡像異性体の混合物（ラセミ混合物が含まれる））、ならびに個別の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。各異性体の分離または各異性体の選択的合成を、当業者に周知の種々の方法の適用によって行う。

【0279】

米国特許第60/577,354号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、

10

20

30

40

50

式 (V) に従う以下の化合物 (本明細書中で E 1 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-1-イル] -6- (4-メタンスルホニル-フェノキシ) -ピリミジン; {6- [4- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-4-イル} - (4-メタンスルホニル-フェニル) -アミン; 4- { [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2, 5-ジフルオロ-ベンジルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- [({6- [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル) -アミノ] -ピリミジン-4-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; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) - {6- [4- (3-フルオロ-フェノキシ) -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-4-イル} -アミン; 4- ({メチル- [6- (2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({メチル- [6- (2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- [(メチル- {6- [(ピリジン-3-イルメチル) -アミノ] -ピリミジン-4-イル} -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; 4- [({6- [(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル) -メチル-アミノ] -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-シアノ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- [({6- [4- (2-メタンスルホニル-エチル) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-エチルスルファニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-イソプロピルスルファニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-エチルスルファモイル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({メチル- [6- (4-メチルスルファモイル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({ [6- (4-ジメチルスルファモイル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({メチル- [6- (4-メチルスルファモイルメチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({メチル- [6- (4-スルファモイル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({メチル- [6- (4- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({メチル- [6- (4- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イルメチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -アミノ} -

10

20

30

40

50

メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4- [(メチル- {
 6- [4- (2- [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-エチル) -フェニルアミノ]
 -ピリミジン-4-イル} -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; 4- ({ [6- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルアミノ)
 -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル
 アミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (3, 5-ジメトキシ-フェニル
 アミノ) -ピリミジン-4-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; 4- [(メチル- {6- [4- (2-オキソ-オキ
 サゾリジン-4-イルメチル) -フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -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; 4- [({6- [4- (1, 1-ジオキソ-1 λ 6-チオモルホリン-4-イルメチル) -フェニルアミノ]
 -ピリミジン-4-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; 4- ({メチル- [6- (4-ピラゾール-1-イル-フェ
 ニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({ [6- (2, 2-ジフルオロ-ベンゾ [1,
 3] ジオキソール-5-イルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({メチル- [6- (4-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -
 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; 4- [(
 メチル- {6- [4- (モルホリン-4-スルホニル) -フェニルアミノ] -ピリミジン
 -4-イル} -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; 4- [(メチル- {6- [2- (ピリジン-2-カルボニル) -フェニルアミノ]
 -ピリミジン-4-イル} -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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-5-メタンスルホニル-フェニルア
 ミノ) -ピリミジン-4-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; N-エチル-3-フルオロ-4- [6- (メチル-ピ
 ペリジン-4-イルメチル-アミノ) -ピリミジン-4-イルアミノ] -ベンゼンスルホ
 ンアミド; 3-フルオロ-N-イソプロピル-4- [6- (メチル-ピペリジン-4-イル
 メチル-アミノ) -ピリミジン-4-イルアミノ] -ベンゼンスルホンアミド; 4- (
 { [6- (3, 4-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({
 [6- (2, 6-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2, 3-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({メチル
 - [6- (2, 3, 5-トリフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-4-メチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2, 4-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- [(メチ
 ル- {6- [2- (1-オキシ-ピリジン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-

10

20

30

40

50

4-イル} -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; 4- [(メチル- {6- [2- (1-オキシ-ピリジン-3-イル) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-イル} -アミノ) -メチル] -ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; 4- ({ [6- (2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -メチル-アミノ} -メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; 4- ({ [6- (4-シアノ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -メチル-アミノ} -メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; 4- [({6- [2- (2-フルオロ-フェノキシ) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-フェノキシ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ) -ピリミジン-4-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; 4- [({6- [2- (2-クロロ-フェノキシ) -エチルアミノ] -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2-クロロ-フェノキシ) -ピリミジン-4-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; 4- [({6- [2- (4-フルオロ-フェノキシ) -プロピルアミノ] -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-エチルスルファモイル-2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2-フルオロ-4-イソプロピルスルファモイル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-シアノ-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -メチル-アミノ} -

10

20

メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル; 4- ({ [6- (5-カルボキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-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; 6- {6- [(1-*tert*-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルメチル) -メチル-アミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -ニコチン酸; 4- ({ [6- (6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-シアノ-2-エチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (4-ブチル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -ピリミジン-4-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; 4- ({ [6- (3-ブromo-5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -ピリミジン-4-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

30

40

50

テル；4-（{メチル-[6-（5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ）
 -ピリミジン-4-イル]-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；4-（{[6-（4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-ピ
 リミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸te
 rt-ブチルエステル；4-（{[6-（3-カルボキシ-4-フルオロフェニルアミ
 ノ）-ピリミジン-4-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；4-（{[6-（4-エトキシカルボニル-2-フルオ
 ロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペリ
 ジン-1-カルボン酸イソブチルエステル；4-（{[6-（4-カルボキシ-2-フル
 オロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペ
 リジン-1-カルボン酸イソブチルエステル；4-（{[6-（4-シアノ-2-フルオ
 ロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペリ
 ジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-（{[6-（4-シアノ-2-フルオ
 ロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペリ
 ジン-1-カルボン酸ブチルエステル；4-（{[6-（4-シアノ-2-フルオロフェ
 ニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-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；{4-[6-（2-フルオロ-4-メタ
 ンスルホニルフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-
 酢酸エチルエステル；（2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル）-{6-[4
 -（3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル）-ピペラジ
 ン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン；4-（{[6-（2, 5-ジフルオ
 ロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-
 メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル；4-（{[6-（4-エチ
 ルカルバモイル-2-フルオロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-
 アミノ}-メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル；4-[（{6-
 [2-フルオロ-4-（N-ヒドロキシカルバミドイル）-フェニルアミノ]-ピリ
 ミジン-4-イル}-メチル-アミノ）-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸イソブ
 チルエステル；4-（{[6-（2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミ
 ノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペリジン-1-カルボン
 酸3-メチルブチルエステル；4-（{[6-（2, 5-ジフルオロ-4-メタンスル
 ホニルフェニルアミノ）-ピリミジン-4-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；4-（{[6-（2-フルオロ-
 4-メタンスルホニルフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-
 メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；（5-ブチル-ピリジ
 ン-2-イル）-[4-（{[6-（2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルア
 ミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-ピペリジン-1-イル
]-メタノン；N-（2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル）-N'-（5'
 -フルオロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-4-イル
 メチル）-N'-メチル-ピリミジン；-4, 6-ジアミン；4-（{[6-（4-カル
 バミドイル-2-フルオロフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-
 アミノ}-メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル；4-（{[6
 -（2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]
 -メチル-アミノ}-メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸シクロブチルエステル；4
 -[6-（2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ）-ピリミジン-4-
 イルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；N-（2-フル
 オロ-4-メタンスルホニルフェニル）-N'-[1-（3-イソプロピル-[1, 2
 , 4]オキサジアゾール-5-イルメチル）-ピペリジン-4-イルメチル]-N'-メ
 チル-ピリミジン；-4, 6-ジアミン；4-（{[6-（2-フルオロ-4-メタンス
 ルホニルフェニルアミノ）-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル）-
 ピペリジン-1-カルボン酸1-エチルプロピルエステル；4-（{エチル-[6-（

2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-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; 4-({エチル-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-({ [6-(4-シアノ-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-エチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-({ [6-(4-アミノ-2, 5-ジフルオロ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル]-エチル-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; 4-({ [6-(2, 5-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-エチル-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; 4-({ [6-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-エチル-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; 4-({ [6-(2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-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; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; 4-[(エチル-{6-[4-(N-エチルカルバムイミドイル)-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-({ [6-(4-ブromo-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-エチル-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; 4-[({6-[5-(2-アミノ-エチルアミノ)-4-シアノ-2-フルオロ-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-エチル-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; {1-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸メチルエステル; 3-{4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-プロピオン酸エチルエステル; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; {6-[4-(3-シクロプロピルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(3-イソブチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(4-イソプロポキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(4-イソプロポキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(5-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; {6-[4-(3-ジメチルアミノメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-(6-{4-[2-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-ピリミジン-4-イル)-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(5-イソプロポキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[4-(3-ピリジン-3-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-

10

20

30

40

50

5-イル) - ピペリジン-1-イル] - ピリミジン-4-イル} - アミン; 2, 5-ジフルオロ-4- {6- [4- (4-イソプロポキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - ピリミジン-4-イルアミノ} - ベンゾニトリル; 4- { [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルアミノ] - メチル} - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- { [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルアミノ] - メチル} - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4- ({ [6- (2-フルオロ-4-メ

タンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イル] - イソプロピルアミノ} - メチル) - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- ({ [4- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリジン-2-イル] - メチルアミノ} - メチル) - ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; および 4- ({ [2- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリジン-4-イル] - メチルアミノ} - メチル) - ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル。

【0280】

米国特許第 60 / 577, 354 号に開示の GPR119 アゴニストの特定の例には、式 (V) に従う以下の化合物 (本明細書中で E2 群と呼ぶ) が含まれる: 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル) - {6- [1- (3-イソプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) - ピペリジン-4-イルオキシ] - ピリミジン-4-イル} - アミン; 4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; (6-クロロピリジン-2-イル) - {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; (6-ブromoピリジン-2-イル) - {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (6-メチルピリジン-2-イル) - メタノン; {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (6-フルオロピリジン-2-イル) - メタノン; {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - ピリジン-2-イル - メタノン; (5-ブromoピリジン-3-イル) - {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - (5-メチルピリジン-3-イル) - メタノン; (5, 6-ジクロロピリジン-3-イル) - {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-イル} - メタノン; 4- [6- (4-シアノ-2, 5-ジフルオロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2, 5-ジフルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2, 4, 5-トリフルオロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (4-ブromo-2, 5-ジフルオロフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (3-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ) - ピリミジン-4-イルオキシ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (3-ヒドロキシ-4-メ

10

20

30

40

50

トキシーフエニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-シアノ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (3-クロロ-4-シアノ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-クロロ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (3-フルオロ-4-メトキシ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (3, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (4-シアノ-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル; 4- [6- (4-シアノ-5-エチルアミノ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (4-エトキシ-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル; 4- [6- (4-エチルスルファニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (4-イソプロピルスルファニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; (5-ブチル-ピリジン-2-イル) - {4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-イル} -メタノン; 4- [6- (5-クロロ-3-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-アセチルアミノ-4-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (5-フルオロ-4-メチル-ピリジン-2-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-メトキシ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2-クロロ-6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (4-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-フルオロ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2-クロロ-4-メチル-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (2-フルオロ-ピリジン-3-イルアミノ) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [6- (6-クロロ-5-メチ

10

20

30

40

50

ル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[6-(2-メチル-ピリジン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[6-(2-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[6-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-シアノ-3-メトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-エトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-4-イソプロポキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-[6-(5'-イソプロポキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジニル-4-イルオキシ)-ピリミジン-4-イル]-アミン; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{6-[1-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-アミン; 4-[6-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(ピリジン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 5-ジフルオロ-4-プロポキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-エチルアミノ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-プロピルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-イソプロピルアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-メチル-6-プロピルアミノ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-イソプロピルアミノ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-メチル-6-プロポキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(

10

20

30

40

4-ヨード-2-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-{6-[メチル-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2

50

H-インダゾール-3-イル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-p-トリル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-メトキシ-5-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-アセチルアミノ-3-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(3, 5-ジメトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-エチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-メチル-キノリン-6-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2-メチルスルファニル-ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-ベンゼンスルホニル-チオフェン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-ピペリジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(3-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-シアノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-ブromo-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 6-ジメチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(2, 4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

10

20

30

40

50

ル； 4- { 6- [アセチル- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (5-カルバモイル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [4- (3, 4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (5-オキソ-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (3-オキサゾール-5-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (4-クロロ-2-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [(5-ピリジン-2-イル-チオフエン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [5- (4-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (1-オキソ-インダン-5-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [5- (1-メチル-ピロリジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (5-ブromo-3-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-クロロ-6-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-エチニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (4-ブromo-2-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (3-ヨード-4-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-フルオロ-5-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [5- (4-メトキシ-フェニル)- [1, 3, 4] チアジダゾール-2-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [2- (2, 5-ジフルオロ-4-ブropoxy-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2, 5-ジフルオロ-4-ブropylアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2, 5-ジフルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- [6- (2-メチル-4-ブropylアミノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2, 5-ジフルオロ-4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [2, 5-ジフルオロ-4- (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル； 4- { 6- [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸

10

20

30

40

50

イソプロピルエステル；4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (2, 4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (2, 4, 5-トリフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- {6- [アセチル- (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；(2, 5-ジフルオロ-4-プロポキシ-フェニル)- {6- [1- (5-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ピリミジン-4-イル}-アミン；4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (モルホリン-4-イルアミノ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (2-メトキシ-エチルアミノ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- (6- {2, 5-ジフルオロ-4- [(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-フェニルアミノ}-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (4-ブチルアミノ-2, 5-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (3-メチル-ブチルアミノ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-2-メチル-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- {6- [2, 5-ジ

10

20

フ
 ルオロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- {6- [2- (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ)-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (2, 5-ジフルオロ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (4-ブromo-2-フルオロ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (2-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェノキシ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- {6- [2, 5-ジフルオロ-4- (テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-フェニルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4- [5- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-3-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4- [6- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [4- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [4- (2, 5-ジフルオロ-4-プロポキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；および4- [2- (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4- [2- (2, 5-ジフルオロ-4-プロポキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル。

30

40

50

【0281】

GPR119アゴニストの例は、国際出願番号PCT/GB2004/050046号(WO2005/061489号として公開)(その開示全体が本明細書中で参考として援用される)に記載されている。GPR119アゴニストとして国際出願番号PCT/GB2004/050046号に開示の化合物は、式(VI)：

【0282】

【化42】

R^1 -A-V-B- R^2

(VI)

10

(式中、

Vは、O、N、およびSから選択される4つまでのヘテロ原子を含み、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルキルに置換される5員環のヘテロアリアル環であり、

Aは、 $-CH=CH-$ または $(CH_2)_n$ であり、

Bは、 $-CH=CH-$ または $(CH_2)_n$ であり、ここで、 CH_2 基の1つを、O、N、 R^5 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、または $C(O)NR^{12}$ に置換することができ、

nは、独立して、0、1、2、または3であり、

mは、独立して、0、1、または2であり、

R^1 は、3-もしくは4-ピリジル、4-もしくは5-ピリミジニル、または2-ピラジニルであり、ここで、そのいずれかを、必要に応じて、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、 $S(O)_mR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^{10}COR^6$ 、 $NR^{10}SO_2R^6$ 、 $SO_2N(R^6)_2$ 、4~7員環のヘテロシクリル基、または5または6員環のヘテロアリアル基から選択される1つまたは複数の置換基に置換することができ、

20

R^2 は、 R^3 、 $C(O)OR^3$ 、 $C(O)R^3$ 、または $S(O)_2R^3$ に置換される4~7員環のシクロアルキル、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)_2R^3$ 、 $C(O)NHR^4$ 、 $P(O)(OR^{11})_2$ に置換されないか置換される1個または2個の窒素原子を含む4~7員環のヘテロシクリル、または5もしくは6員環の窒素含有ヘテロアリアル基であり、

30

R^3 は、 $C_3 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ アルケニル、または $C_3 \sim 8$ アルキニルであり、ここで、そのいずれかを、必要に応じて、5個のフルオロ原子またはクロロ原子と置換することができ、Oに置換することができる CH_2 基、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロアリアルを含むことができ、任意のいずれかを、必要に応じて、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $CO_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $N(R^6)_2$ 、および NO_2 から選択される1つまたは複数の置換基と置換することができ、

R^4 は、 $C_2 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、または $C_2 \sim 8$ アルキニルであり、ここで、そのいずれかを、必要に応じて、5個までのフルオロ原子またはクロロ原子と置換することができ、Oに置換することができる CH_2 基、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、または $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロアリアルを含むことができ、任意のいずれかを、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $CO_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $N(R^6)_2$ 、および NO_2 と置換することができ、

40

R^5 は、 OR^6 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアルに必要に応じて置換される水素、 $C(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、環状基を、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキ

50

ル、 $C_1 \sim 2$ フルオロアルキル、 OR^6 、 CN 、 $N(R^6)_2$ 、および NO_2 から選択される1つまたは複数の置換基と置換することができ、

R^6 は、独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、ここで、環状基を、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 OR^9 、 CN 、 SO_2CH_3 、 $N(R^{10})_2$ 、および NO_2 から選択される1つまたは複数の置換基と置換することができるか、 $(N(R^{10})_2)$ 基は、 O および NR^{10} から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4～7員環を形成することができ、

R^7 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^8 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^9 は、水素、 $C_1 \sim 2$ アルキル、または $C_1 \sim 2$ フルオロアルキルであり、

R^{10} は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^{11} は、フェニルであり、

R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである)である。

【0283】

本発明はまた、本発明の特定の化合物中の構造的非対称の結果として生じるジアステレオマー、光学異性体(例えば、鏡像異性体の混合物(ラセミ混合物が含まれる))、ならびに個別の鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。各異性体の分離または各異性体の選択的合成を、当業者に周知の種々の方法の適用によって行う。

【0284】

国際出願番号PCT/GB2004/050046号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(VI)に従う以下の化合物(本明細書中でF1群と呼ぶ)が含まれる: 4-(3-ピリジン-4-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; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 3-(3-ピリジン-4-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; 4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシルメチル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン; 4-(3-ピリジン-4-イルメチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; トランス-3-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン; 4-[5-(4-ブチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; 4-[5-(4-n-プロピルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; 4-[2-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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; 3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; 3-[5-(4-ブチルシクロヘキサン)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド; トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-2-カルボン酸アミド; トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-

10

20

30

40

50

2-クロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-6-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル; トランス-2-クロロ-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-6-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-メチル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-3-メチル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2, 6-ジクロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-6-メトキシ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イルピリジン; 2-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピラジン; 4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリミジン; トランス-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボニトリル; トランス-5-クロロ-2-メチルスルファニル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリミジン; トランス-2-フルオロ-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-フルオロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-イミダゾール-1-イル-5-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-3-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-4-{2-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]ビニル}ピリジン; 4-(5-ピリジン-4-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; 4-[5-(2-シアノピリジン-4-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; (E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[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; (E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[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; (E)-4-[5-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-[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; (E)-4-[5-(2-ピリジン-4-イル-ビニル)-[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; 4-[5-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-[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; 4-{5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-yl}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-{5-[2-(2-シアノピリジン-4-イル)エチル]-[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; 4-{5-[2-(2-シアノピリジン

-4-イル)エチル]-[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-(5-ピペリジン-4-イル-[1,
 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジン; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,
 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステ
 ル; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペ
 リジン-1-カルボン酸2-メトキシエチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-イル-
 [1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステ
 ル; 3, 3-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ
 アゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]ブタン-1-オン; 2-シクロペンチル-
 1-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピ
 ペリジン-1-イル]エタノン; 4-{5-[1-(ブタン-1-スルホニル)ピペリジ
 ン-4-イル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-yl}ピリジン; 4-(3-ピ
 リジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カル
 ボン酸プロピルアミド; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾ
 ール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルアミド; 4-(3-ピリジ
 ン-4-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-
 カルボン酸シクロペンチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸ベンジルエステ
 ル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸イソブチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸エチルエ
 ステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸シクロヘプチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-
 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
 酸メチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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2-メトキシーエチルエステル; 4-(
 3-ピリジン-4-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-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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4-メトキシ
 フェニルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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2, 2, 2-トリクロロエチルエステ
 ル; 4-(3-ピリジン-4-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4-クロロフェニルエステル; 4-(3-ピリジン-
 4-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
 ボン酸フェニルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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2-エチルヘキシルエステ
 ル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸プロピルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸ヘキシル
 エステル; 4-(3-ピリジン-4-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(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メ
 チルシクロヘキシルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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(1S, 2R, 5S)-2-
 イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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2, 2-
 ジメチルプロピルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸ナフタレン-1-イルエ
 ステル; 4-(3-ピリジン-4-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2-メトキシーフェニルエステル; 4-(3-ピリジ
 ン-4-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

10

20

30

40

50

ル

ボン酸 3-トリフルオロメチルフェニルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸プロパー
 2-イニルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸ブター-2-イニルエステル; 4-(3-
 10 3-ピリジン-4-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-カルボン酸ペンチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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 p-トリルエステル
 ; 4-(3-ピリジン-4-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 2-クロロフェニルエステル; 4-(3-ピリジン-4-
 1-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-カルボン酸ナフタレン-2-イルエステル; 4-(3-ピリジン-4-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-カルボン酸ブチルエステル; 4-
 (3-ピリジン-4-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 4-メトキシカルボニルフェニルエステル; 4-(3-ピリジ
 ン-4-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 4-フルオロフェニルエステル; 3-メチル-1-[4-(3-ピリジン-
 4-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-イル
]-ブタン-1-オン; フェニル-[4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4] オ
 20 キサジアゾール-5-イルメトキシ) ピペリジン-1-イル] メタノン; 1-[4-(3-
 ピリジン-4-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-イル] ブタン-1-オン; 2, 2-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-
 1-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-イル] プ
 ロパン-1-オン; シクロペンチル-[4-(3-ピリジン-4-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-イル] メタノン; [4-(3-
 ピリジン-4-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-イル]-p-トリルメタノン; 3, 3-ジメチル-1-[4-(3-ピリジン-4-
 1-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-イル]
 30 ブタン-1-オン; 4-{5-[1-(ブタン-1-スルホニル) 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-3-yl} ピリジン; 4-{5-[
 1-(プロパン-1-スルホニル) 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-3-yl} ピリジン; 4-(3-ピリジン-4-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
 ルアミド; 4-(3-ピリジン-4-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 o-トリルアミド; トランス-4-(3-ピリジ
 ン-4-イル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) シクロヘキサンカルボン酸
 プロピルエステル; トランス-4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4] オキサジ
 アゾール-5-イル) シクロヘキサンカルボン酸ブチルエステル; トランス-4-(3-
 40 ピリジン-4-イル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) シクロヘキサンカル
 ボン酸イソブチルエステル; トランス-4-[5-(4-プロポキシメチルシクロヘキシ
 ル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] ピリジン; トランス-4-[5-(
 4-ブトキシメチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] ピ
 リジン; cis-4-[5-(3-ブトキシメチルシクロペンチル)-[1, 2, 4] オ
 キサジアゾール-3-イル] ピリジン; cis-4-[5-(3-プロポキシメチルシク
 ロペンチル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] ピリジン; cis-4-[
 5-(3-ブトキシメチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イ
 ル] ピリジン; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-
 50 1-イルメトキシ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 3'] ビピリジニル; 2-
 [4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメトキシ)

シ) ピペリジン-1-イル] ピラジン; 2- [4- (3-ピリジン-4-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-イル] ピリミジン; (4-ペンチルシクロヘキシル) - (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) アミン; (4-ペンチルシクロヘキシル-メチル) - (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) アミン; 4- [(3-ピリジン-4-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; 4- { [3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-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; 4- { [5- (2-シアノピリジン-4-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; メチル- (4-ペンチルシクロヘキシル) - (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) アミン; メチル- (4-ペンチルシクロヘキシルメチル) - (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) アミン; 4- [メチル- (3-ピリジン-4-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; 4- [エチル- (3-ピリジン-4-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; 4- [プロピル- (3-ピリジン-4-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; 4- [シクロプロピルメチル- (3-ピリジン-4-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; 4- [ブチル- (3-ピリジン-4-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; 4- { [メチル- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-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; 4- { [エチル- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-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; 4- { [5- (2-シアノピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルメチル] エチルアミノ} - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- [メチル- (3-ピリジン-4-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-カルボン酸シクロペンチルエステル; 4- { [メチル- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) アミノ] メチル} - ピペリジン-1-カルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル; 4- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメトキシメチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメチルスルファニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- (3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イルメタンスルホニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4- (5-ピリジン-4-イル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-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; 3-ピリジン-4-イル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-カルボン酸 (4-ペンチルシクロヘキシル) アミド; [4- (3-ピリジン-4-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-イル] ホスホン酸ジフェニルエステル; 4- (4-ピリジン-4-イル-チアゾール-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; 4- (2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-イルメチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; トランス-4- [5- (4-ペンチル-シクロヘキシル) - [1, 3, 4] チアジダゾール-2-イル] ピリジン; 4- (5-ピリジン-4-イル- [1, 3, 4] チアジダゾール-2-イルメトキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 t

10

20

30

40

50

tert-ブチルエステル；4-（5-ピリジン-4-イル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-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；4-[2-（5-ピリジン-4-イル-イソオキサゾール-3-イル）エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4-（5-ピリジン-4-イル-イソオキサゾール-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；4-（5-ピリジン-4-イル-イソオキサゾール-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-[2-（1-メチル-5-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル）エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4-[2-（2-メチル-5-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾール-3-イル）エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；(E)-4-
 10 {5-[2-（2-シアノピリジン-4-イル）ビニル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-yl}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；4-{5-[2-（2H-テトラゾール-5-イル）ピリジン-4-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；4-[5-（2-シアノピリジン-4-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-カルボン酸イソプロピルエステル；および4-[5-（2-シアノピリジン-4-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-カルボン酸フェニルエステル。

【0285】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(I)の化合物である。

20

【0286】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(II)の化合物である。

【0287】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(III)の化合物である。

【0288】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(IV)の化合物である。

【0289】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(V)の化合物である。

【0290】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(VI)の化合物である。

30

【0291】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(VI)の化合物であり、但し、化合物は、4-（5-ピペリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル）ピリジン，4-（3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル）ピペリジン-1-カルボン酸ブチルエステル，4-[5-（4-ブチルシクロヘキシル）-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン，3-[5-（4-ブチルシクロヘキシル）-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン，または3-[5-（4-プロピルシクロヘキシル）-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジンではない。

【0292】

40

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、A1群、B1群、B2群、B3群、B4群、B5群、C1群、C2群、C3群、C4群、C5群、C6群、C7群、C8群、C9群、C10群、D1群、D2群、D3群、D4群、D5群、D6群、D7群、D8群、D9群、D10群、D11群、D12群、D13群、D14群、E1群、E2群、またはF1群から選択される。

【0293】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表Bの左側の列から選択される。

【0294】

GPR119アゴニストの特定の例には、欧州特許第1338651号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示の2-（ピリジン-4-イル）エチルチオベン

50

ゾエートおよびL- α -リゾホスファチジルコリンオレオイルが含まれる。

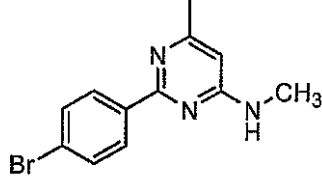
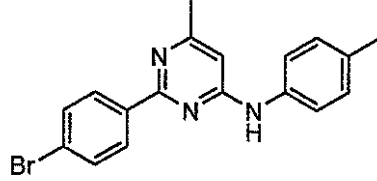
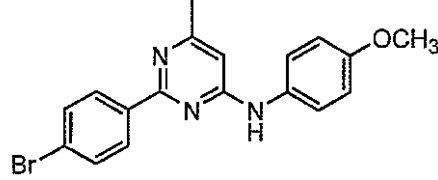
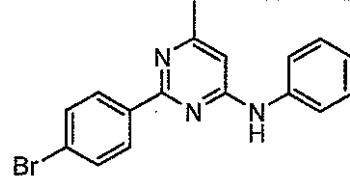
【0295】

GPR119アゴニストの例を、国際出願WO03/026661号（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）に見出すことができる。WO03/026661号に開示のGPR119アゴニストには、表C中の化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0296】

【化43】

表 C

化合物 番号	化学構造	化学名
1C		[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-メチル-アミン
2C		[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-p-トリル-アミン
3C		[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-(4-メトキシフェニル)-アミン
4C		[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-フェニル-アミン

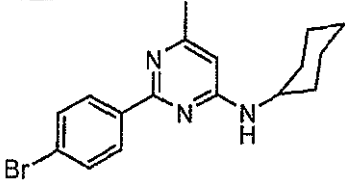
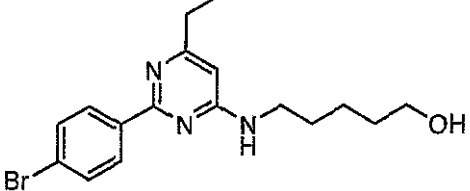
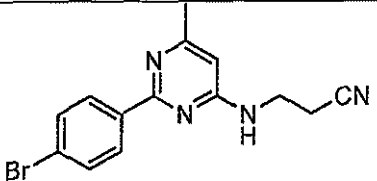
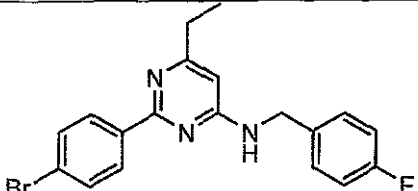
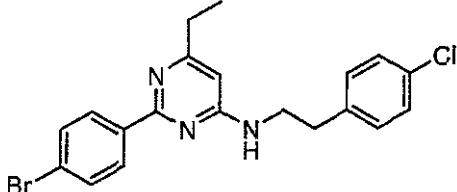
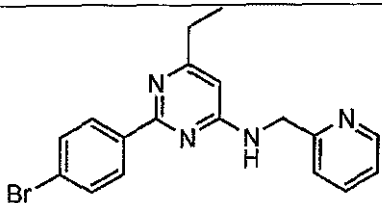
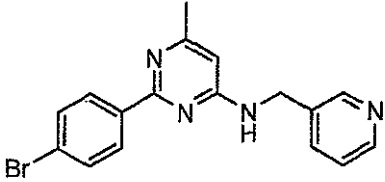
【0297】

10

20

30

【化 4 4】

化合物 番号	化学構造	化学名
5C		[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-メチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-シクロヘキシル-アミン
6C		5-[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-エチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-ヘ ^o ンタン-1-オール
7C		3-[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-メチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-フ ^o ロヒ ^o オニトリル
8C		[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-エチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-[4-フルオロ-ヘ ^o ンジ ^o ル]-アミン
9C		[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-エチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-[2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミン
10C		[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-エチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-ヒ ^o リジ ^o ン-2-イルメチル-アミン
11C		[2-(4-ブ ^o ロモ-フェニル)-6-メチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-ヒ ^o リジ ^o ン-3-イルメチル-アミン

【 0 2 9 8 】

【化 4 5】

化合物 番号	化学構造	化学名
12C		3-[[2-(4-ブ ^o ロモ ^o -フェニル)-6-メチ ル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-メチル]- 1H-ヒ ^o リジ ^o ン-2-オン
13C		4-[[2-(4-ブ ^o ロモ ^o -フェニル)-6-エ チル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-メチ ル]-1H-ヒ ^o リジ ^o ン-2-オン
14C		4-{2-[2-(4-ブ ^o ロモ ^o -フェニル)-6- メチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチ ル}-1H-ヒ ^o リジ ^o ン-2-オン
15C		[2-(3-クロ ^o ロ-4-フル ^o オ ^o -フェニル)-6- エチル-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル)-(1,1- ジ ^o オキソ ^o -ヘキサヒド ^o ロ-1,6-チオ ^o ピ ^o ラン -4-イル)-アミン
16C		[6-メチル-2-(3,4,5-トリフル ^o オ ^o - フェニル)-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-[2- (1-オキシ ^o -ヒ ^o リジ ^o ン-3-イル)-エチル] -アミン
17C		[6-エチル-2-(3,4,5-トリフル ^o オ ^o - フェニル)-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-[2- (1-オキシ ^o -ヒ ^o リジ ^o ン-3-イル)-エチル] -アミン
18C		[6-メチル-2-(2,4,5-トリフル ^o オ ^o - フェニル)-ヒ ^o リミジ ^o ン-4-イル]-[2- (1-オキシ ^o -ヒ ^o リジ ^o ン-3-イル)-エチル] -アミン

10

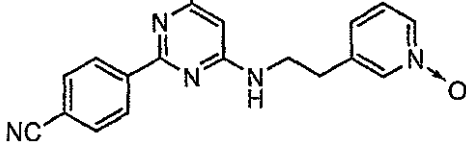
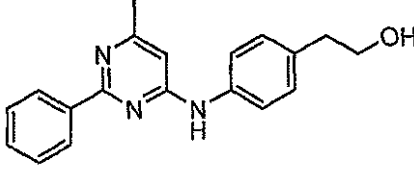
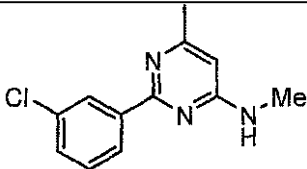
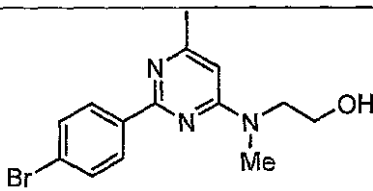
20

30

40

【0299】

【化 4 6】

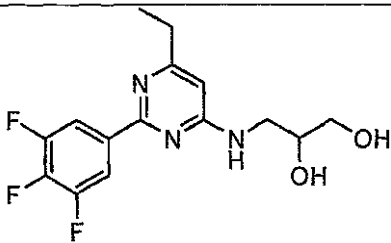
化合物 番号	化学構造	化学名
19C		4-[4-メチル-6-[2-(1-オキシ-ピリジン-3-イル)-エチルアミノ]-ピリジン-2-イル]-ベンゾニトリル
20C		2-[4-(6-メチル-2-フェニル-ピリジン-4-イルアミノ)-フェニル]-エタノール
21C		[2-(3-クロロ-フェニル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-メチルアミン
22C		2-{[2-(4-ブロモ-フェニル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-メチルアミノ}-エタノール; メタンを含む化合物

GPR119アゴニストの例を、国際出願JP2004269468号（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）に見出すことができる。JP2004269468号に開示のGPR119アゴニストには、表D中の化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0300】

【化 4 7】

表 D

化合物 番号	化学構造	化学名
1D		3-[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール

【0301】

【化 4 8】

化合物 番号	化学構造	化学名
2D		(S)-3-[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-7-ピリジン-4-イルアミノ]-7-ピロパ-ン-1,2-ジ-オール
3D		(S)-3-[2-(4-ブ-ロモ-3-フルオロフェニル)-6-メチル-7-ピリジン-4-イルアミノ]-7-ピロパ-ン-1,2-ジ-オール
4D		(R)-3-[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-7-ピリジン-4-イルアミノ]-7-ピロパ-ン-1,2-ジ-オール
5D		(R)-3-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-7-ピリジン-4-イルアミノ]-7-ピロパ-ン-1,2-ジ-オール
6D		(R)-3-[2-(4-ブ-ロモ-2,5-ジ-フルオロフェニル)-5-フルオロ-6-メチル-7-ピリジン-4-イルアミノ]-7-ピロパ-ン-1,2-ジ-オール
7D		(R)-3-[2-(4-クロロ-2,5-ジ-フルオロフェニル)-6-ジ-フルオロメチル-7-ピリジン-4-イルアミノ]-7-ピロパ-ン-1,2-ジ-オール

GPR119アゴニストの例を、国際出願JP2004269469号（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）に見出すことができる。JP2004269469号に開示のGPR119アゴニストには、表E中の化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0302】

【化 4 9】

表 E

化合物 番号	化学構造	化学名
1E		5-[2-[2-(4-ブ ^o ロモ ^o フェニル)-6- -エチル-ヒ ^o リジ ^o ン-4-イルアミノ]-エ チル]-1H-ヒ ^o リジ ^o ン-2-オン
2E		5-[2-[6-メチル-2-(2,4,5-トリフ ルオ ^o ロフェニル)-ヒ ^o リジ ^o ン-4-イルアミ ノ]-エチル]-1H-ヒ ^o リジ ^o ン-2-オン
3E		4-[2-[2-(4-クロ ^o ロ-2,5-ジ ^o フル オ ^o ロフェニル)-6-エチル-ヒ ^o リジ ^o ン- 4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^o リジ ^o ン -2-オン
4E		6-クロ ^o ロ-4-[2-[6-メチル-2- (2,4,5-トリフルオ ^o ロフェニル)-ヒ ^o リミ ジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^o リ ジ ^o ン-2-オン
5E		4-[1-ヒド ^o ロキシ-2-[6-メチル-2- (2,4,5-トリフルオ ^o ロフェニル)-ヒ ^o リミ ジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^o リ ジ ^o ン-2-オン
6E		4-[1-メチル-2-[6-メチル-2- (2,4,5-トリフルオ ^o ロフェニル)-ヒ ^o リ ミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H- ヒ ^o リジ ^o ン-2-オン

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、A1群、B1群、B2群、B3群、B4群、B5群、C1群、C2群、C3群、C4群、C5群、C6群、C7群、C8群、C9群、C10群、D1群、D2群、D3群、D4群、D5群、D6群、D7群、D8群、D9群、D10群、D11群、D12群、D13群、D14群、E1群、E2群、またはF1群を含む化合物である。

10

20

30

40

50

【0303】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表Bの左の列に含まれる化合物と同一ではない。

【0304】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、国際出願番号PCT/US2004/001267号に開示の化合物と同一ではない。

【0305】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、国際出願番号PCT/GB2004/050046号に開示の化合物と同一ではない。

【0306】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(I)の化合物と同一ではない。

【0307】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、A1群を含む化合物と同一ではない。

【0308】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、国際出願番号PCT/US2004/005555号に開示の化合物と同一ではない。

【0309】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(II)の化合物と同一ではない。

【0310】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、B1群、B2群、B3群、B4群、またはB5群を含む化合物と同一ではない。

【0311】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、個々に見て、B1群、B2群、B3群、B4群、またはB5群のいずれか1つを含む化合物と同一ではない。

【0312】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、B1群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、B2群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、B3群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、B4群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、B5群を含む化合物と同一ではない。

【0313】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、国際出願番号PCT/US04/022327に開示の化合物と同一ではない。

【0314】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(III)の化合物と同一ではない。

【0315】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、C1群、C2群、C3群、C4群、C5群、C6群、C7群、C8群、C9群、またはC10群を含む化合物と同一ではない。

【0316】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、個々に見て、C1群、C2群、C3群、C4群、C5群、C6群、C7群、C8群、C9群、またはC10群のいずれか1つを含む化合物と同一ではない。

【0317】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、C1群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、C2群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、C3群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、C4群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、C5群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、C6群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、C7群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、GPR11

10

20

30

40

50

9 アゴニストは、C 8 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、C 9 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、C 1 0 群を含む化合物と同一ではない。

【0 3 1 8】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、国際出願番号 P C T / U S 0 4 / 0 2 2 4 1 7 に開示の化合物と同一ではない。

【0 3 1 9】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (I V) の化合物と同一ではない。

【0 3 2 0】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 群、D 2 群、D 3 群、D 4 群、D 5 群、D 6 群、D 7 群、D 8 群、D 9 群、D 1 0 群、D 1 1 群、D 1 2 群、D 1 3 群、または D 1 4 群を含む化合物と同一ではない。 10

【0 3 2 1】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、個々に見て、D 1 群、D 2 群、D 3 群、D 4 群、D 5 群、D 6 群、D 7 群、D 8 群、D 9 群、D 1 0 群、D 1 1 群、D 1 2 群、D 1 3 群、または D 1 4 群のいずれか 1 つを含む化合物と同一ではない。

【0 3 2 2】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 2 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 3 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 4 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 5 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 6 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 7 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 8 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 9 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 0 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 1 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 2 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 3 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、D 1 4 群を含む化合物と同一ではない。 20 30

【0 3 2 3】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、米国特許出願番号 6 0 / 5 7 7 , 3 5 4 号に開示の化合物と同一ではない。

【0 3 2 4】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (V) の化合物と同一ではない。

【0 3 2 5】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、E 1 群または E 2 群を含む化合物と同一ではない。

【0 3 2 6】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、E 1 群を含む化合物と同一ではない。1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、E 2 群を含む化合物と同一ではない。 40

【0 3 2 7】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (V I) の化合物と同一ではない。

【0 3 2 8】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、F 1 群を含む化合物と同一ではない。

【0 3 2 9】

1つの態様では、G P R 1 1 9 アゴニストは、欧州特許第 1 3 3 8 6 5 1 号に開示の化合物と同一ではない。

【0 3 3 0】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、2-(ピリジン-4-イル)エチルトリベンゾエートと同一ではない。

【0331】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、L- α -リソホスファチジルコリンオイルと同一ではない。

【0332】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、WO03/026661号に開示の化合物と同一ではない。

【0333】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表C中の化合物と同一ではない。

10

【0334】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、JP2004269468号に開示の化合物と同一ではない。

【0335】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表D中の化合物と同一ではない。

【0336】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、JP2004269469号に開示の化合物と同一ではない。

【0337】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表E中の化合物と同一ではない。

20

【0338】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、WO2005/061489号に開示の化合物と同一ではない。

【0339】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、4-(5-ピペリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)ピリジンと同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、4-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ブチルエステルと同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、4-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジンと同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、3-[5-(4-ブチルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジンと同一ではない。1つの態様では、GPR119アゴニストは、3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジンと同一ではない。

30

【0340】

本発明の1つの態様では、任意の1つまたは複数のGPR119アゴニストを、本発明の任意の実施形態から排除することができる。

【0341】

本発明の1つの態様では、A1群、B1群、B2群、B3群、B4群、B5群、C1群、C2群、C3群、C4群、C5群、C6群、C7群、C8群、C9群、C10群、D1群、D2群、D3群、D4群、D5群、D6群、D7群、D8群、D9群、D10群、D11群、D12群、D13群、D14群、E1群、E2群、またはF1群を含む任意の1つまたは複数のGPR119アゴニストを、本発明の任意の実施形態から排除することができる。

40

【0342】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストのEC50は、約10 μ M未満、約1 μ M未満、約100 nM未満、約75 nM未満、約50 nM未満、約25 nM未満、約20 nM未満、約15 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、約4 nM未満、約3 nM未満、約2 nM未満、約1 nM未満である。好ましくは、GPR119アゴニストのEC50は、約50 nM未満、約25 nM未満、約20 nM未満、約15 nM未満、約10

50

nM未満、約5nM未満、約4nM未満、約3nM未満、約2nM未満、または約1nM未満である。

【0343】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、選択的GPR119アゴニストであり、この選択的GPR119アゴニストは、副腎皮質ホルモン放出因子1（CRF-1）受容体よりもGPR119アゴニストに対する選択性が少なくとも約100倍である。

【0344】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは経口で有効である。

【0345】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは、ヒトGPR119のアゴニストである。

【0346】

DPP-IVインヒビター

本発明の新規の治療薬の組み合わせで有用なDPP-IVクラスには、DPP-IVに対して許容可能な高い親和性を示す化合物が含まれる。DPP-IVインヒビターまたは薬学的に許容可能な塩は、任意のDPP-IVインヒビター、より好ましくは、選択的ジペプチジルペプチダーゼインヒビター、最も好ましくは、選択的DPP-IVインヒビターであり得る。

【0347】

DPP-IVインヒビターの例は、Villhauer et al., J Med Chem (2003) 46:2774-2789 (LAF237について); Ahren et al., J Clin Endocrinol Metab (2004) 89:2078-2084; Villhauer et al., J Med Chem (2002) 45:2362-2365 (NVP-DPP728について); Ahren et al., Diabetes Care (2002) 25:869-875 (NVP-DPP728について); Peters et al., Bioorg Med Chem Lett (2004) 14:1491-1493; Caldwell et al., Bioorg Med Chem Lett (2004) 14:1265-1268; Edmondson et al., Bioorg Med Chem Lett (2004) 14:5151-5155; および Abe et al., J Nat Prod (2004) 67:999-1004 (各開示全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。

【0348】

DPP-IVインヒビターの特定の例には、例えば、米国特許第6,303,661号（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）に記載のジペプチド誘導体またはジペプチド模倣物（アラニン-ピロリジド、イソロイシン-チアゾリジド、および偽基質（pseudosubstrate）N-バリルプロリル、O-ベンゾイルヒドロキシルアミンなど）が含まれるが、これらに限定されない。

【0349】

DPP-IVインヒビターの例を、

【0350】

【化50】

米国特許番号 6,869,947, 6,867,205,

6,861,440, 6,849,622, 6,812,350, 6,803,357, 6,800,650, 6,727,261, 6,716,843, 6,710,040, 6,706,742, 6,645,995, 6,617,340, 6,699,871, 6,573,287, 6,432,969, 6,395,767, 6,380,398, 6,303,661, 6,242,422, 6,166,063, 6,100,234, 6,040,145,

（その各開示全体が本明細書中で参考として援用される）に見出すことができる。DPP-IVインヒビターの例を、

【 0 3 5 1 】

【 化 5 1 】

米国特許出願番号 2005059724,
2005059716, 2005043292, 2005038020, 2005032804, 2005004205, 2004259903, 2004259902,
2004259883, 2004254226, 2004242898, 2004229926, 2004180925, 2004176406, 2004138214,
2004116328, 2004110817, 2004106656, 2004097510, 2004087587, 2004082570, 2004077645,
2004072892, 2004063935, 2004034014, 2003232788, 2003225102, 2003216450, 2003216382,
2003199528, 2003195188, 2003162820, 2003149071, 2003134802, 2003130281, 2003130199,
2003125304, 2003119750, 2003119738, 2003105077, 2003100563, 2003087950, 2003078247,
2002198205, 2002183367, 2002103384, 2002049164, 2002006899,

10

(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。

【 0 3 5 2 】

D P P - I V インヒビターの例を、

【 0 3 5 3 】

【化 5 2】

国際公開番号 WO

2005/087235, WO 2005/082348, WO 2005/082849, WO 2005/079795, WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/049022, WO 2005/047297, WO 2005/044195, WO 2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/037828, WO 2005/037779, WO 2005/034940, WO 2005/033099, WO 2005/032590, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 05/19168, WO 05/12312, WO 05/12308, WO 05/12249, WO 05/11581, WO 05/09956, WO 05/03135, WO 05/00848, WO 05/00846, WO 04/112701, WO 04/111051, WO 04/111041, WO 04/110436, WO 04/110375, WO 04/108730, WO 04/104216, WO 04/104215, WO 04/103993, WO 04/103276, WO 04/99134, WO 04/96806, WO 04/92128, WO 04/87650, WO 04/87053, WO 04/85661, WO 04/85378, WO 04/76434, WO 04/76433, WO 04/71454, WO 04/69162, WO 04/67509, WO 04/64778, WO 04/58266, WO 04/52362, WO 04/52850, WO 04/50022, WO 04/50658, WO 04/48379, WO 04/46106, WO 04/43940, WO 04/41820, WO 04/41795, WO 04/37169, WO 04/37181, WO 04/33455, WO 04/32836, WO 04/20407, WO 04/18469, WO 04/18468, WO 04/18467, WO 04/14860, WO 04/09544, WO 04/07468, WO 04/07446, WO 04/04661, WO 04/00327, WO 03/106456, WO 03/104229, WO 03/101958, WO 03/101448, WO 03/99279, WO 03/95425, WO 03/84940, WO 03/82817, WO 03/80633, WO 03/74500, WO 03/72556, WO 03/72528, WO 03/68757, WO 03/68748, WO 03/57666, WO 03/57144, WO 03/55881, WO 03/45228, WO 03/40174, WO 03/38123, WO 03/37327, WO 03/35067, WO 03/35057, WO 03/24965, WO 03/24942, WO 03/22871, WO 03/15775, WO 03/04498, WO 03/04496, WO 03/02530, WO 03/02596, WO 03/02595, WO 03/02593, WO 03/02553, WO 03/02531, WO 03/00181, WO 03/00180, WO 03/00250, WO 02/83109, WO 02/83128, WO 02/76450, WO 02/68420, WO 02/62764, WO 02/55088, WO 02/51836, WO 02/38541, WO 02/34900, WO 02/30891, WO 02/30890, WO 02/14271, WO 02/02560, WO 01/97808, WO 01/96295, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/68603, WO 01/55105, WO 01/52825, WO 01/34594, WO 00/71135, WO 00/69868, WO 00/56297, WO 00/56296, WO 00/34241, WO 00/23421, WO 00/10549, WO 99/67278, WO 99/62914, WO 99/61431, WO 99/56753, WO 99/25719, WO 99/16864, WO 98/50066, WO 98/50046, WO 98/19998, WO 98/18763, WO 97/40832, WO 95/29691, WO 95/15309, WO 93/10127, WO 93/08259, WO 91/16339, EP 1517907, EP 1513808, EP 1492777, EP 1490335, EP 1489088, EP 1480961, EP 1476435, EP 1476429, EP 1469873, EP 1465891, EP 1463727, EP 1461337, EP 1450794, EP 1446116, EP 1442049, EP 1441719, EP 1426366, EP 1412357, EP1406873, EP 1406872, EP 1406622, EP 1404675, EP 1399420, EP 1399471, EP 1399470, EP 1399469, EP 1399433, EP 1399154, EP 1385508, EP 1377288, EP 1355886, EP 1354882, EP 1338592, EP 1333025, EP 1304327, EP 1301187, EP 1296974, EP 1280797, EP 1282600, EP 1261586, EP 1258476, EP 1254113, EP 1248604, EP 1245568, EP 1215207, EP 1228061, EP 1137635, EP 1123272, EP 1104293, EP 1082314, EP 1050540, EP 1043328, EP 0995440, EP 0980249, EP 0975359, EP 0731789, EP 0641347, EP 0610317, EP 0528858, CA

10

20

30

40

【 0 3 5 4】

【化 5 3】

2466870, CA 2433090, CA 2339537, CA 2289125, CA 2289124, CA 2123128, DD 296075, DE 19834591, DE 19828113, DE 19823831, DE 19616486, DE 10333935, DE 10327439, DE 10256264, DE 10251927, DE 10238477, DE 10238470, DE 10238243, DE 10143840, FR 2824825, FR 2822826, JP2005507261, JP 2005505531, JP 2005502624, JP 2005500321, JP 2005500308, JP2005023038, JP 2004536115, JP 2004535445, JP 2004535433, JP 2004534836, JP 2004534815, JP 2004532220, JP 2004530729, JP 2004525929, JP 2004525179, JP 2004522786, JP 2004521149, JP 2004503531, JP 2004315496, JP 2004244412, JP 2004043429, JP 2004035574, JP 2004026820, JP 2004026678, JP 2004002368, JP 2004002367, JP 2003535898, JP 2003535034, JP 2003531204, JP 2003531191, JP 2003531118, JP 2003524591, JP 2003520849, JP 2003327532, JP 2003300977, JP 2003238566, JP 2002531547, JP 2002527504, JP 2002517401, JP 2002516318, JP 2002363157, JP 2002356472, JP 2002356471, JP 2002265439, JP 2001510442, JP 2000511559, JP 2000327689, JP 2000191616, JP 1998182613, JP 1998081666, JP 1997509921, JP 1995501078, JP 1993508624,

(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。

【0355】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、バリナーピロリジドである (Deacon et al, Diabetes (1998) 47: 764769 (その開示全体が本明細書中で参考として援用される))。

【0356】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、3-(L-イソロイシル)チアゾリジン(イソロイシン-チアゾリジド)である。イソロイシン-チアゾリジドを、JP 2001510442号、WO 97/40832号、US 6,303,661号、およびDE 19616486号(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。イソロイシン-チアゾリジドは、経口で有効な選択的DPP-IVインヒビターとして記載されている(Pederson et al, Diabetes (1998) 47: 1253-1258 (その開示全体が本明細書中で参考として援用される))。

【0357】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、1-[2-[5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-(S)-ピロリジン(NVP-DPP 728)である。NVP-DPP 728を、WO 98/19998号およびJP 2000511559号(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。NVP-DPP 728は、経口で有効な選択的DPP-IVインヒビターとして記載されている(Villhauer et al, J Med Chem (2002) 45: 2362-2365)。

【0358】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、3(R)-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン(MK-0431)である。MK-0431は、EP 1412357号、WO 03/04498号、US 6,699,871号、およびUS 2003100563号(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。MK-0431は、経口で有効な選択的DPP-IVインヒビターとして記載されている(Weber et al, Diabetes (2004) 53 (Suppl. 2): A151, 633-P (要約) (その開示全体が本明細書中で参考として援用される))。

【0359】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、(1-[[3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン(LAF237)である。LAF237は、US6,166,063号、WO00/34241号、EP1137635号、およびJP2002531547号(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。LAF237は、経口で有効な選択的DPP-IVインヒビターとして記載されている(Villhauer et al, J Med Chem(2003)46:2774-2789)。

【0360】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル(BMS-477118)である。

10

【0361】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、[1-[2(S)-アミノ-3-メチルブチリル]ピロリジン-2(R)-イル]ボロン酸(PT-100)である。

【0362】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GSK-823093である。

【0363】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PSN-9301である。

20

【0364】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、T-6666である。

【0365】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SYR-322である。

【0366】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SYR-619である。

【0367】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-14023である。

【0368】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-14025である。

30

【0369】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-14240である。

【0370】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-13651である。

【0371】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、NNC-72-2138である。

【0372】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、NN-7201である。

【0373】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PHX-1149である。

40

【0374】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PHX-1004である。

【0375】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SNT-189379である。

【0376】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GRC-8087である。

【0377】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PT-630である。

50

【0378】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SK-0403である。

【0379】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GSK-825964である。

【0380】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、TS-021である。

【0381】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GRC-8200である。

【0382】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GRC-8116である。

【0383】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、FE107542である。

【0384】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、表Bの右側の列から選択される。

【0385】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、ジペプチド誘導体ではない。

【0386】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、ジペプチド模倣物ではない。

【0387】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、バリニン-ピロリジンと同一ではない。

【0388】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、アラニン-ピロリジンと同一ではない。

【0389】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、3-(L-イソロイシル)チアゾリジン(イソロイシン-チアゾリジド)と同一ではない。

【0390】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターN-バリルプロピル、O-ベンゾイルヒドロキシルアミンと同一ではない。

【0391】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、1-[2-[5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-(S)-ピロリジン(NVP-DPP728)と同一ではない。

【0392】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、3(R)-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン(MK-0431)と同一ではない。

【0393】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、(1-[3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン(LAF237)と同一ではない。

【0394】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、(1S,3S,5S)-2-[2(S)-アミノ-2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル(BMS-477118)と同一ではない。

10

20

30

40

50

【0395】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、[1-[2(S)-アミノ-3-メチルブチリル]ピロリジン-2(R)-イル]ボロン酸(PT-100)と同一ではない。

【0396】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GSK-823093と同一ではない。

【0397】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PSN-9301と同一ではない。

10

【0398】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、T-6666と同一ではない。

【0399】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SYR-322と同一ではない。

【0400】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SYR-619と同一ではない。

【0401】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-14023と同一ではない。

20

【0402】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-14025と同一ではない。

【0403】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-14240と同一ではない。

【0404】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、CR-13651と同一ではない。

30

【0405】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、NNC-72-2138と同一ではない。

【0406】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、NN-7201と同一ではない。

【0407】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PHX-1149と同一ではない。

40

【0408】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PHX-1004と同一ではない。

【0409】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SNT-189379と同一ではない。

【0410】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GRC-8087と同一ではない。

【0411】

50

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PT-630と同一ではない。

【0412】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SK-0403と同一ではない。

【0413】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GSK-825964と同一ではない。

【0414】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、TS-021と同一ではない。 10

【0415】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GRC-8200と同一ではない。

【0416】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、GRC-8116と同一ではない。

【0417】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、FE107542と同一ではない。 20

【0418】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、表B中の右側の列に含まれる化合物と同一ではない。

【0419】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、

【0420】

【化54】

6,869,947,
6,867,205, 6,861,440, 6,849,622, 6,812,350, 6,803,357, 6,800,650, 6,727,261, 6,716,843, 6,710,040,
6,706,742, 6,645,995, 6,617,340, 6,699,871, 6,573,287, 6,432,969, 6,395,767, 6,380,398, 6,303,661,
6,242,422, 6,166,063, 6,100,234, および 6,040,145. 30

からなる群から選択される米国特許番号を有する米国特許に開示の化合物と同一ではない。

【0421】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、

【0422】

【化55】

2005059724, 2005059716, 2005043292, 2005038020, 2005032804, 2005004205,
2004259903, 2004259902, 2004259883, 2004254226, 2004242898, 2004229926, 2004180925,
2004176406, 2004138214, 2004116328, 2004110817, 2004106656, 2004097510, 2004087587,
2004082570, 2004077645, 2004072892, 2004063935, 2004034014, 2003232788, 2003225102,
2003216450, 2003216382, 2003199528, 2003195188, 2003162820, 2003149071, 2003134802,
2003130281, 2003130199, 2003125304, 2003119750, 2003119738, 2003105077, 2003100563,
2003087950, 2003078247, 2002198205, 2002183367, 2002103384, 2002049164, および 2002006899 40

からなる群から選択される米国特許出願番号を有する米国特許出願に開示の化合物と同一ではない。 50

【 0 4 2 3 】

本発明の 1 つの態様では、DPP-IVインヒビターは、

【 0 4 2 4 】

【 化 5 6 】

WO 2005/087235, WO
2005/082348, WO 2005/082849, WO 2005/079795, WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO
2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/049022, WO 2005/047297, WO 2005/044195, WO
2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/037828, WO 2005/037779, WO 2005/034940, WO
2005/033099, WO 2005/032590, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO
2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 05/19168, WO 05/12312, WO 05/12308,
WO 05/12249, WO 05/11581, WO 05/09956, WO 05/03135, WO 05/00848, WO 05/00846, WO
04/112701, WO 04/111051, WO 04/111041, WO 04/110436, WO 04/110375, WO 04/108730, WO
04/104216, WO 04/104215, WO 04/103993, WO 04/103276, WO 04/99134, WO 04/96806, WO
04/92128, WO 04/87650, WO 04/87053, WO 04/85661, WO 04/85378, WO 04/76434, WO
04/76433, WO 04/71454, WO 04/69162, WO 04/67509, WO 04/64778, WO 04/58266, WO
04/52362, WO 04/52850, WO 04/50022, WO 04/50658, WO 04/48379, WO 04/46106, WO
04/43940, WO 04/41820, WO 04/41795, WO 04/37169, WO 04/37181, WO 04/33455, WO
04/32836, WO 04/20407, WO 04/18469, WO 04/18468, WO 04/18467, WO 04/14860, WO
04/09544, WO 04/07468, WO 04/07446, WO 04/04661, WO 04/00327, WO 03/106456, WO
03/104229, WO 03/101958, WO 03/101448, WO 03/99279, WO 03/95425, WO 03/84940, WO
03/82817, WO 03/80633, WO 03/74500, WO 03/72556, WO 03/72528, WO 03/68757, WO
03/68748, WO 03/57666, WO 03/57144, WO 03/55881, WO 03/45228, WO 03/40174, WO
03/38123, WO 03/37327, WO 03/35067, WO 03/35057, WO 03/24965, WO 03/24942, WO

【 0 4 2 5 】

10

20

30

【化 5 7】

03/22871, WO 03/15775, WO 03/04498, WO 03/04496, WO 03/02530, WO 03/02596, WO 03/02595, WO 03/02593, WO 03/02553, WO 03/02531, WO 03/00181, WO 03/00180, WO 03/00250, WO 02/83109, WO 02/83128, WO 02/76450, WO 02/68420, WO 02/62764, WO 02/55088, WO 02/51836, WO 02/38541, WO 02/34900, WO 02/30891, WO 02/30890, WO 02/14271, WO 02/02560, WO 01/97808, WO 01/96295, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/68603, WO 01/55105, WO 01/52825, WO 01/34594, WO 00/71135, WO 00/69868, WO 00/56297, WO 00/56296, WO 00/34241, WO 00/23421, WO 00/10549, WO 99/67278, WO 99/62914, WO 99/61431, WO 99/56753, WO 99/25719, WO 99/16864, WO 98/50066, WO 98/50046, WO 98/19998, WO 98/18763, WO 97/40832, WO 95/29691, WO 95/15309, WO 93/10127, WO 93/08259, WO 91/16339, EP 1517907, EP 1513808, EP 1492777, EP 1490335, EP 1489088, EP 1480961, EP 1476435, EP 1476429, EP 1469873, EP 1465891, EP 1463727, EP 1461337, EP 1450794, EP 1446116, EP 1442049, EP 1441719, EP 1426366, EP 1412357, EP1406873, EP 1406872, EP 1406622, EP 1404675, EP 1399420, EP 1399471, EP 1399470, EP 1399469, EP 1399433, EP 1399154, EP 1385508, EP 1377288, EP 1355886, EP 1354882, EP 1338592, EP 1333025, EP 1304327, EP 1301187, EP 1296974, EP 1280797, EP 1282600, EP 1261586, EP 1258476, EP 1254113, EP 1248604, EP 1245568, EP 1215207, EP 1228061, EP 1137635, EP 1123272, EP 1104293, EP 1082314, EP 1050540, EP 1043328, EP 0995440, EP 0980249, EP 0975359, EP 0731789, EP 0641347, EP 0610317, EP 0528858, CA 2466870, CA 2433090, CA 2339537, CA 2289125, CA 2289124, CA 2123128, DD 296075, DE 19834591, DE 19828113, DE 19823831, DE 19616486, DE 10333935, DE 10327439, DE 10256264, DE 10251927, DE 10238477, DE 10238470, DE 10238243, DE 10143840, FR 2824825, FR 2822826, JP2005507261, JP 2005505531, JP 2005502624, JP 2005500321, JP 2005500308, JP2005023038, JP 2004536115, JP 2004535445, JP 2004535433, JP 2004534836, JP 2004534815, JP 2004532220, JP 2004530729, JP 2004525929, JP 2004525179, JP 2004522786, JP 2004521149, JP 2004503531, JP 2004315496, JP 2004244412, JP 2004043429, JP 2004035574, JP 2004026820, JP 2004026678, JP 2004002368, JP 2004002367, JP 2003535898, JP 2003535034, JP 2003531204, JP 2003531191, JP 2003531118, JP 2003524591, JP 2003520849, JP 2003327532, JP 2003300977, JP 2003238566, JP 2002531547, JP 2002527504, JP 2002517401, JP 2002516318, JP 2002363157, JP 2002356472, JP 2002356471, JP 2002265439, JP 2001510442, JP 2000511559, JP 2000327689, JP 2000191616, JP 1998182613, JP 1998081666, JP 1997509921, JP 1995501078, および JP 1993508624

からなる群から選択される国際出願に開示の化合物と同一ではない。

【0 4 2 6】

本発明の1つの態様では、任意の1つまたは複数のGPR119インヒビターを、本発明の任意の実施形態から排除することができる。

【0 4 2 7】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターのIC₅₀は、約10 μM未満、約1 μM未満、約100 nM未満、約75 nM未満、約50 nM未満、約25 nM未満、約20 nM未満、約15 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、約4 nM未満、約3 nM未満、約2 nM未満、または1 nM未満である。好ましくは、DPP-IVインヒビターのIC₅₀は、約50 nM未満、約25 nM未満、約20 nM未満、約15 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、約4 nM未満、約3 nM未満、約2 nM未満、または

1 nM未満である。

【0428】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、選択的DPP-IVインヒビターであり、この選択的DPP-IVインヒビターは、1つまたは複数のPPCE、DPP-III、DPP-8、およびDPP-9よりも、ヒト血漿DPP-IVに対する選択性が、少なくとも約10倍、より好ましくは少なくとも約100倍、最も好ましくは少なくとも約1000倍である。

【0429】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは経口で有効である。

【0430】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターはヒトDPP-IVのインヒビターである。

【0431】

GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせ

例として、限定ではなく、本発明のGPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの例示的組み合わせを、表Bの左側の列からGPR119アゴニストを選択し、表Bの右側の列からDPP-IVインヒビターを選択することによって得る。表Bの左側の列からのGPR119アゴニストの選択および表Bの右側の列からのDPP-IVインヒビターの選択によって得られるGPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの個別の組み合わせは、本発明の範囲内の個別の実施形態であることを特に意図する。

【0432】

10

20

【化 5 8】

表 B

GPR119 アゴニスト	DPP-IV インヒビター
[6-(4-ヘンゼンスルホニル-ヒ° リジン-1-イル)-5-ニトロ-ヒ° リジン-4-イル]-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン	ハ° リン-ヒ° ロリジト°
[4-[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ヒ° リジン-4-イル]-ヒ° ラジン-1-イル]-酢酸エチルエステル	3-(L-イソロイシル)チアゾ° リジン (イソロイシン-チアゾ° リジト°)
(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-[6-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ヒ° リジン-1-イル]-5-ニトロ-ヒ° リジン-4-イル]-アミン	1-[2-[5-シアノヒ° リジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル- 2-シアノ-(S)-ヒ° ロリジン (NVP-DPP728)
6'-[4-(2-メトキシカルボニル-アセチル)-フェノキシ]- 3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒド° ロ-2H-[1, 2']ヒ° ヒ° リジン-4-カルボ° ン酸エチルエステル	3(R)-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒド° ロ[1, 2, 4]トリアゾ° ロ[4, 3-a]ヒ° ラジン-7-イル]-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)フ° タン-1-オン (MK-0431)
1-[4-(4-アセチル-3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒド° ロ-2H-[1, 2']ヒ° リジン-6'-イルオキシ)-フェニル]-エタノール	(1-[3-ヒド° ロキシ-1-アタ° マンチル)アミノ]アセチル)-2-シアノ-(S)-ヒ° ロリジン (LAF237)
6'-[4-(4-ヒド° ロキシ-ヘンゼンスルホニル)-フェノキシ]- 3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒド° ロ-2H-[1, 2']ヒ° ヒ° リジン-4-カルボ° ン酸エチルエステル	(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-2-(3-ヒド° ロキシアタ° マンタン-1-イル)アセチル]-2-アザ° ヒ° シクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-カルボ° ニトリル (BMS-477118)
1-[5-(4-ヘンゾ° イル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニル]-ヒ° ヘ° リジン-4-カルボ° ン酸エチルエステル	[1-[2(S)-アミノ-3-メチルフ° チリル]ヒ° ロリジン-2(R)-イル]ホ° ロン酸 (PT-100)
1-[5-[4-(2-メトキシカルボニル-アセチル)-フェノキシ]-2-ニトロ-フェニル]-ヒ° ヘ° リジン-4-カルボ° ン酸エチルエステル	GSK-823093
1-[5-(2-アミノ-4-エタンスルホニル-フェノキシ)-2-ニトロ-フェニル]-ヒ° ヘ° リジン-4-カルボ° ン酸エチルエステル	PSN-9301
5-フ° ロモ-1-[4-ニトロ-3-(4-フ° ロヒ° ル-ヒ° リジン-1-イル)-フェニル]-1H-ヒ° リジン-2-オン	T-6666
6'-ヘ° ンゼンスルホニルアミノ-3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒド° ロ-2H-[1, 2']ヒ° リジン-4-カルボ° ン酸エチ	SYR-322

10

20

30

40

【 0 4 3 3】

【化 5 9】

ルエステル	
6'- (ヘンゼンホルニル-メチル-アミノ)-3'- ニトロ- 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ヒピリジン- 4-カルボキシル酸エチルエステル	SYR-619
6'- (ヘンゼンホルニル-ブチル-アミノ)-3'- ニトロ- 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ヒピリジン- 4-カルボキシル酸エチルエステル	CR-14023
1-[5-(4-ヘンゾイル-フェニル-アミノ)-2-ニトロ-フェニル]- ヒピリジン-4-カルボキシル酸エチルエステル	CR-14025
{4-[4-ニトロ-3-(4-ブチル-ヒピリジン-1-イル)- フェニル-アミノ]-フェニル}-フェニル-メタノン	CR-14240
3-[6-(4-メタンホルニル-フェニル-アミノ)-5-ニトロ-ヒ ピリジン-4-イルオキシメチル]-ヒピリジン-1-カルボキ シド tert-ブチルエステル	CR-13651
4-[5-シアノ-6-(6-メチルホルニル-ヒピリジン-3-イル-ア ミノ)-ヒピリジン-4-イルオキシ]-ヒピリジン-1-カルボキ シド tert-ブチルエステル	NMC-72-2138
4-[5-シアノ-6-(6-メタンホルニル-ヒピリジン-3-イル-ア ミノ)-ヒピリジン-4-イルオキシ]-ヒピリジン-1-カルボキ シド tert-ブチルエステル	NN-7201
4-[6-(4-メタンホルニル-フェニル-アミノ)-5-ニトロ-ヒ ピリジン-4-イルオキシ]-ヒピリジン-1-カルボキシド tert- ブチルエステル	PHX-1149
(4-メタンホルニル-フェニル)-[5-ニトロ-6-(ヒピリジン- 4-イルオキシ)-ヒピリジン-4-イル]-アミン	PHX-1004
1-[4-[6-(4-メタンホルニル-フェニル-アミノ)-5-ニトロ-ヒ ピリジン-4-イルオキシ]-ヒピリジン-1-イル]-3, 3-ジメ チル-ブタン-1-オン	SNT-189379
4-[6-(4-メタンホルニル-フェニル-アミノ)-5-ニトロ-ヒ ピリジン-4-イル-アミノ]-ヒピリジン-1-カルボキシド tert- ブチルエステル	GRC-8087
N-(4-メタンホルニル-フェニル)-5-ニトロ-N'-ヒピリジ ン-4-イル-ヒピリジン-4, 6-ジ-アミン	PT-630

10

20

30

40

【 0 4 3 4 】

【化 6 0】

1-[4-[6-(4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-5-ニトロ-ヒ° リミジン-4-イルアミノ]-ヒ°ヘ°リジン-1-イル]-エタノン	SK-0403
4-[6-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5-エチニル-ヒ° リミジン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジン-1-カルボ°ン酸イソフ° ロヒ°ルエステル	GSK-825964
4-[5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-[1, 2, 4]トリアゾ°ール- 1-イルフェニルアミノ)-ヒ°リミジン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リ ジン-1-カルボ°ン酸イソフ°ロヒ°ルエステル	8-(3-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル)-N2, 7-ジ°ヘ°ンジ°ール-1- メチルグ°アニントリフルオロアセテート
4-[5-エチニル-6-[1-(3-イソフ°ロヒ°ル-[1, 2, 4]オキサ ジ°アゾ°ール-5-イル)-ヒ°ヘ°リジン-4-イルオキシ]-ヒ°リミ ジン-4-イルアミノ]-3-フルオロ-ヘ°ンゾ°ニトリル	N-[2-[2-[8-(3-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル)-7-(2-フ° チニル)-3-メチルキサンチン-1-イル]アセチル]フェニル]ホルムアミド°
4-[5-アセチル-6-(6-メタンスルホニル-ヒ°リジン-3-イルアミ ノ)-ヒ°リミジン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジン-1-カルボ°ン 酸イソフ°チルエステル	8-[3(R)-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル]-7-(2-フ°チニル)- 3-メチル-1-(キナゾ°リン-2-イルメチル)キサンチン
1-[4-(1-ヘ°ンジ°ール-アセ°チジン-3-イルオキシ)-6-(6- メタンスルホニル-ヒ°リジン-3-イルアミノ)-ヒ°リミジン-5-イ ル]-エタノン	8-(3-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル)-1-(ヘ°ンゾ°[c]-1, 8- ナフチリジン-6-イルメチル)-7-(2-フ°チニル)-3-メチルキサンチン
4-[5-シアノ-6-(6-フ°ロヒ°ルアミノ-ヒ°リジン-3-イルアミ ノ)-ヒ°リミジン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジン-1-カルボ°ン 酸イソフ°ロヒ°ルエステル	2-[8-[3(R)-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル]-7-(2-フ°チニ ル)-3-メチルキサンチン-1-イル]-N-(2-ヒ°リジ°ル)アセトアミド°
4-([6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-5- メチル-ヒ°リミジン-4-イル]-イソフ°ロヒ°ルアミノ)-メチル)- ヒ°ヘ°リジン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	2-(3-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル)-3-(2-フ°チニル)-5-(キ ノキサリン-6-イルメチル)-4, 5-ジ°ヒト°ロ-3H-イミダ°ゾ° [4, 5-d]ヒ°リタ°ジン-4-オン
4-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-6-[1-(3-メ トキシフ°ロヒ°ル)-ヒ°ヘ°リジン-4-イルオキシ]-5-メチル- ヒ°リミジン	(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-4, 4-ジ°メチルヘ°ンタノイ ル]-2-アザ°ヒ°シクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3(S)-カルボ°ニトリルト リフルオロアセテート
1-[4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェノキシ)-5-メ チル-ヒ°リミジン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジン-1-イル]-3- メトキシフ°ロハ°ン-2-オール	N1-(1-シアノエチル)-N1, 3-ジ°メチル-L-ハ°リンアミド°
4-[6-[2-フルオロ-4-(5-イソフ°ロホ°キシメチル- [1, 2, 4]オキサジ°アゾ°ール-3-イル)-フェノキシ]-5-メチル- ヒ°リミジン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジン-1-カルボ°ン酸イソ フ°ロヒ°ルエステル	(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-2-[1-(3, 3-ジ°メチル ブ°チリル)ヒ°ヘ°リジン-4-イル]アセチル]-2-アザ°ヒ°シクロ [3. 1. 0]ヘキサ-3-カルボ°ニトリル

10

20

30

40

【 0 4 3 5 】

【化 6 1】

4-[6-(2-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェノキシ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 イソフ°ロヒ°ルエステル	2-[7-(2-フ°チニル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(1-ヒ°ヘ°ラジ°ニル)キサンチン-3-イル]-N-(2-フ°ロヒ°ニル)アセトアミト°ヒ ト°ロクロリト°
[4-[6-(2-フルオロ-4-メタンホルニル-フェノキシ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-[6-(2-ヒ°ロリジ°ン-1-イル-エチル)-ヒ°リジ°ン-3-イル]-メタノ ン	2-[7-(2-フ°チニル)-1-(3-シアノヘ°ンジ°ニル)-6-オキソ-8-(1-ヒ°ヘ°ラジ°ニル)-6, 7-ジ°ヒト°ロ-1H-フ°リン-2-イルオキシ]-N-メチルヘ°ンス°アミト°トリフルオロアセテート
(6-アミノ-ヒ°リジ°ン-3-イル)-[4-[6-(2-フルオロ-4-メタンホルニル-フェノキシ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-メタノ ン	2-[3-(2-フ°チニル)-4-オキソ-2-(1-ヒ°ヘ°ラジ°ニル)-4, 5-ジ°ヒト°ロ-3H-イミダ°ゾ°[4, 5-d]ヒ°リタ°ジ°ン-5-イルメチル]ヘ°ンゾ°ニトリルトリフルオロアセテート
4-(〔シクロフ°ロヒ°ル-[6-(2-フルオロ-4-メタンホルニル-フェノキシ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-アミノ]-メチル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	N-[1(S)-[2(S)-シアノヒ°ロリジ°ン-1-イルカルボ°ニル]-4-(ヒ°ラジ°ン-2-イルカルボ°キザミト°)フ°チル]カルバ°ミン酸 1-アセ トキシエチルエステル
4-(〔シクロフ°ロヒ°ル-[6-(2-フルオロ-4-メタンホルニル-フェノキシ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-アミノ]-メチル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸イソフ°ロヒ°ルエステル	2(S), 4-ジ°アミノ-1-(4-チオモルホリニル)フ°タン-1-オン
4-(〔[6-(2-フルオロ-4-メタンホルニル-フェノキシ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-イソフ°ロヒ°ル-アミノ]-メチル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸イソフ°ロヒ°ルエステル	1-[ヘ°ルヒト°ロインド°ール-2(S)-イルカルボ°ニル]アセ°チジ°ン 2(S)-カルボ°ニトリル
4-[6-(2-フルオロ-4-メタンホルニル-フェニルアミノ)-5-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イルスルファニル]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸イソフ°ロヒ°ルエステル	1-(2-ヘ°ンゾ°チアゾ°リル)-1-[1-[(2S, 3aS, 7aS)-ヘ°ルヒト°ロインド°ール-2-イルカルボ°ニル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-イル] メタノヒト°ロクロリト°
4-[1-(4-メタンホルニル-フェニル)-1H-ヒ°ラジ°ロ[3, 4-d]ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	1-[2(S)-アミノ-2-シクロヘキシルアセチル]-4-メチルアセ°チジ°ン-2-カルボ°ニトリルヒト°ロクロリト°
4-[1-(4-メタンホルニル-フェニル)-3-メチル-1H-ヒ°ラジ°ロ[3, 4-d]ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	6-[2-[2-[5(S)-シアノ-4, 5-ジ°ヒト°ロ-1H-ヒ°ラジ°ール-1-イル]-2-オキソエチルアミノ]エチルアミノ]ヒ°リジ°ン-3-カル ボ°ニトリル
4-[1-(4-メタンホルニル-フェニル)-3, 6-ジ°メチル-1H-ヒ°ラジ°ロ[3, 4-d]ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	6-[2-[2-[2(S)-シアノ-4(S)-フルオロヒ°ロリジ°ン-1-イル]-2-オキソエチルアミノ]-2-メチルフ°ロヒ°ルアミノ]-N, N-ジ°メ チルヒ°リジ°ン-3-スルホンアミト°
4-(〔[1-(2, 5-ジ°フルオロ-フェニル)-1H-ヒ°ラジ°ロ[3, 4-d]ヒ°リミジ°ン-4-イル]-メチル-アミノ]-メチル)-ヒ°	トランス-N-[4-[1(S)-アミノ-2-[3(S)-フルオロヒ°ロリジ°ン-1-イル]-2-オキソエチル]シクロヘキシル]-2, 4-ジ°フルオロヘ°ン

10

20

30

40

【 0 4 3 6 】

【化 6 2】

ヘ° リジ° ソー1-カルボ° ン酸 tert-ブ° チルエステル	セ° ンスルホンアミト°
2-[4-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H- ピ° ラゾ° ロ[3, 4-d]ピ° リミジ° ソー4-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-イル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-エタノ	2(S)-アミノ-1-(1-ピ° ロリジ° ニル)-2-[4-(チアゾ° ル-2- イルアミノ)シクロヘキシル]エタノトリフルオロアセテート
2-[4-[1-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H- ピ° ラゾ° ロ[3, 4-d]ピ° リミジ° ソー4-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-エタノ	N-[(1R, 3R)-3-[1(S)-アミノ-2-オキソ-2-(1-ピ° ロリ ジ° ニル)エチル]シクロヘ° ンチル]-4-(メチルスルホニル)ヘ° ンセ° ンスル ホンアミト°
4-[9-(6-メタンスルホニルヘ° リジ° ソー3-イル)-9H-フ° リ ソー6-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-カルボ° ン酸イソブ° チルエス テル	3(R)-アミノ-1-(6-ヘ° ンジ° ル-3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒ ド° ロイミダ° ズ° [1, 2-a]ピ° ラジ° ソー7-イル)-4-(3, 4-ジ° フ ルオロフェニル)ブ° タン-1-オン
[4-[9-(6-メタンスルホニルヘ° リジ° ソー3-イル)-9H-フ° リ ソー6-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-イル)-ヘ° リジ° ソー3-イ ル-メタノ	トランス-N-[4-[1(S)-アミノ-2-オキソ-2-(1-ピ° ロリジ° ニ ル)エチル]シクロヘキシル]-2, 4-ジ° フルオロヘ° ンセ° ンスルホンアミト°
4-[9-(4-メタンスルホニルフェニル)-9H-フ° リソー6-イルオキ シ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-カルボ° ン酸 tert-ブ° チルエステル	3(R)-アミノ-4-(2, 5-ジ° フルオロフェニル)-1-[4-ヒト° ロキ シー2-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒト° ロヒ° リト° [3, 4-d]ピ° リミジ° ソー7-イル)ブ° タン-1-オン
4-[9-(2-フルオロ-4-フ° ロヒ° オニルスルファモイルフェニル)- 9H-フ° リソー6-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-カルボ° ン酸イソ ブ° ロヒ° ルエステル	N-[(1R, 3R)-3-[1(S)-アミノ-2-オキソ-2-(1-ピ° ロリ ジ° ニル)エチル]シクロヘ° ンチル]-2-(メチルスルホンアミト°)エタンスル ホンアミト°
4-[9-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-9H-フ° リソー6-イル オキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-カルボ° ン酸イソブ° ロヒ° ルエステル	2-[4-[3(R)-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)フ° チリル]- 3(R)-ヘ° ンジ° ルピ° ヘ° ラジ° ソー1-イル)-N-[3-(メチルスルホン アミト°)フェニル]アセトアミト°
4-[9-(2-フルオロ-4-スルファモイルフェニル)-9H-フ° リソー 6-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー1-カルボ° ン酸イソブ° ロヒ° ルエス テル	3(R)-アミノ-1-(3-チアゾ° リジ° ニル)-4-(2, 4, 5-トリフルオ ロフェニル)ブ° タン-1-オン
4-[3-(4-メタンスルホニルフェニル)-3H-[1, 2, 3]トリア ゾ° ロ[4, 5-d]ピ° リミジ° ソー7-イルオキシ]-ヘ° ヘ° リジ° ソー 1-カルボ° ン酸 tert-ブ° チルエステル	4-[3(R)-アミノ-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)フ° チリル]- 3(R)-メチル-1, 4-ジ° アセ° ハ° ソー2-オン
3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-7-[1-(3-イソ ブ° ロヒ° ル-[1, 2, 4]オキサジ° アゾ° ル-5-イル)-ヘ° ヘ° リ ジ° ソー4-イルオキシ]-3H-[1, 2, 3]トリアゾ° ロ[4, 5-d] ピ° リミジ° ソー	3(S)-アミノ-4-(3, 3-ジ° フルオロヒ° ロリジ° ソー1-イル)- N, N-ジ° メチル-4-オキソ-2(S)-[4-([1, 2, 4]トリアゾ° ロ [1, 5-a]ピ° リジ° ソー6-イル)フェニル]フ° チルアミト°
3-フルオロ-4-[7-[1-(3-イソブ° ロヒ° ル-[1, 2, 4]オキサ	3(R)-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒ

10

20

30

40

【 0 4 3 7 】

【化 6 3】

ジ [°] アゾ [°] ール-5-イル)-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-4-イルオキシ]- [1, 2, 3]トリアゾ [°] ロ[4, 5-d]ヒ [°] リミジ [°] ン-3-イル)-N- フ [°] ロヒ [°] オニル-ヘ [°] ンセ [°] ンスルホンアミド [°]	ト [°] ロ[1, 2, 4]トリアゾ [°] ロ[1, 5-a]ヒ [°] ラジ [°] ン-7-イル]-4- (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)フ [°] タノンヒト [°] ロクロリト [°]
3-フルオロ-4-[7-[1-(3-イソフ [°] ロヒ [°] ル-[1, 2, 4]オキサ ジ [°] アゾ [°] ール-5-イル)-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-4-イルオキシ]- [1, 2, 3]トリアゾ [°] ロ[4, 5-d]ヒ [°] リミジ [°] ン-3-イル)-ヘ [°] ン ゾ [°] ニトリル	2(S)-アミノ-3(S)-(4-フルオロフェニル)-1-(3-チアゾ [°] リジ [°] ニル)フ [°] タン-1-オン
4-[3-(4-メタンスルホニルフェニル)-イソオキサゾ [°] ロ[4, 5- d]ヒ [°] リミジ [°] ン-7-イルオキシ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸 tert-ブ [°] チルエステル	7-[3(R)-アミノ-4-(2, 5-ジ [°] フルオロフェニル)フ [°] チリル]- 5, 6, 7, 8-テトラヒト [°] ロイミタ [°] ゾ [°] [1, 2-a]ヒ [°] ラジ [°] ン-2-カル ホ [°] ン酸エチルエステル
4-([エチル-3-(4-メタンスルホニルフェニル)-イソオキサゾ [°] ロ [4, 5-d]ヒ [°] リミジ [°] ン-7-イル)-アミノ]-メチル)-ヒ [°] ヘ [°] リ ジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸 tert-ブ [°] チルエステル	3(R)-アミノ-1-(8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒト [°] ロヒ [°] ラジ [°] ノ [1, 2-a]ヘ [°] ンゾ [°] イミタ [°] ゾ [°] ール-2-イル)-4-(2, 5-ジ [°] フルオ ロフェニル)フ [°] タン-1-オントリフルオロアセテート
4-[3-(4-メタンスルホニルフェニル)-イソオキサゾ [°] ロ[4, 5- d]ヒ [°] リミジ [°] ン-7-イルスルファニル)-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸 tert-ブ [°] チルエステル	3(R)-アミノ-4-(2, 5-ジ [°] フルオロフェニル)-1-[2-(4-フルオ ロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒト [°] ロチアゾ [°] ロ[4, 5-c]ヒ [°] リジ [°] ン-5-イル)フ [°] タン-1-オン
4-[3-(4-メタンスルホニルフェニル)-イソオキサゾ [°] ロ[4, 5- d]ヒ [°] リミジ [°] ン-7-イルオキシ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸 イソフ [°] ロヒ [°] ルエステル	2-[4-[2-[3(R)-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)フ [°] チリル]- 1, 2, 3, 4-テトラヒト [°] ロイソキノリン-3-イルカルホ [°] キザミト [°] メチル] フェニル]酢酸
4-[8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[1, 7]ナフ チリジ [°] ン-4-イルオキシ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸イソフ [°] ロヒ [°] ルエステル	3(S)-アミノ-2-オキソヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-イルホスホン酸ジ [°] アミト [°] ヒト [°] ロクロリト [°]
4-[8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-キノリン-4- イルオキシ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸イソフ [°] ロヒ [°] ルエステル	2-[2-(5-ニトロヒ [°] リジ [°] ン-2-イルアミノ)エチルアミノ]-1-(1- ヒ [°] ロリジ [°] ニル)エタノン [°] ヒト [°] ロクロリト [°]
4-[8-(4-メチルスルファニルフェニル)-キノリン-4-イルオキ シ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸イソフ [°] ロヒ [°] ルエステル	2-[8-(3-アミノヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-イル)-1, 3-ジ [°] メチルキサンチ ン-7-イルメチル)ヘ [°] ンゾ [°] ニトリルヘミスクシネート
4-[8-(4-メタンスルホニルフェニル)-キノリン-4-イルオキシ]- ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カルホ [°] ン酸イソフ [°] ロヒ [°] ルエステル	2(S)-アミノ-2-シクロヘキシル-1-(3, 3, 4, 4-テトラフルオロヒ [°] ロリジ [°] ン-1-イル)エタノンヒト [°] ロクロリト [°]
4-[8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-ヒ [°] リト [°] [3, 4-d]ヒ [°] リミジ [°] ン-4-イルオキシ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン-1-カル ホ [°] ン酸イソフ [°] ロヒ [°] ルエステル	2(S)-アミノ-2-シクロヘキシル-1-(3-フルオロヒ [°] ロリジ [°] ン-1-イ ル)エタノン
4-[8-(2-フルオロ-4-フ [°] ロヒ [°] オニルスルファモイルフェニル)- ヒ [°] リト [°] [3, 4-d]ヒ [°] リミジ [°] ン-4-イルオキシ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°]	2-アミノ-1-シクロヘ [°] ンチル-3-メチルヘ [°] ンタン-1-オンヒト [°] ロクロリ ト [°]

10

20

30

40

【0 4 3 8】

【化 6 4】

3-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	
4-[8-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-ヒ°リト° [3, 4-d] ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	4-アミノ-5-オキソ-5-(1-ヒ°ロリジ°ニル)ヘ°ンタンアミト°
3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-7-[4-(3-イソフ ロピ ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5-イル)-シクロヘキシ ルオキシ]-ヒ°ラゾ°ロ [1, 5-a]ヒ°リミジ°ン	1-[2-[1, 1-ジ°メチル-2-(6-フェニルヒ°リジ°ン-2-イルアミ ノ)エチルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルボンニトリルヒト°ロ クロリト°
3-フルオロ-4-[7-[4-(3-イソフ ロピ ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ヒ°ラゾ°ロ [1, 5-a]ヒ°リミジ°ン-3-イル]-N-フ°ロピ°オニルヘ°ンセ°ンスルホニ アミト°	(7R*, 8S*, 13bS*)-7-フ°チル-11, 12-ジ°メトキシ°, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 9a, 13b-デ°カヒト°ロ-1H-ヒ°リト° [1, 2-f]フェナントリジ°ン-8-アミン
3-フルオロ-4-[7-[4-(3-イソフ ロピ ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-ヒ°ラゾ°ロ [1, 5-a]ヒ°リミジ°ン-3-イル)-ヘ°ンゾ°ニトリル	5-(アミノメチル)-6-(2, 4-ジ°クロロフェニル)-2-(3, 5-ジ°メ トキシフェニル)ヒ°リミジ°ン-4-アミン
4-[3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾ°ロ [4, 3-d]ヒ°リミジ°ン-7-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	3-(アミノメチル)-4-(2, 4-ジ°クロロフェニル)-7, 8-ジ°メトキ シ-5H-インテ°ノ [1, 2-b]ヒ°リジ°ン-2-アミン
4-[3-(2-フルオロ-4-フ°ロピ°オニルスルファモイルフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾ°ロ [4, 3-d]ヒ°リミジ°ン-7-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	5-(アミノメチル)-6-(2, 4-ジ°クロロフェニル)-N2-(2-メトキシ エチル)-N2-メチルヒ°リミジ°ン-2, 4-ジ°アミン
4-[3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ヒ°ラゾ°ロ [4, 3-d]ヒ°リミジ°ン-7-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	4, 4-ジ°フルオロ-1-[2-[エキソ-8-(2-ヒ°リミジ°ニル)-8-アザ°ヒ°シクロ [3. 2. 1]oct-3-イルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルボンニトリル
4-[3-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2-メチル-2H-ヒ°ラゾ°ロ [4, 3-d]ヒ°リミジ°ン-7-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	エキソ-3-[2-[8-(2-ヒ°リミジ°ニル)-8-アザ°ヒ°シクロ [3. 2. 1]oct-3-イルアミノ]アセチル]チアゾ°リジ°ン-4(R)-カルボンニトリル
4-[3-(2-フルオロ-4-フ°ロピ°オニルスルファモイルフェニル)-2-メチル-2H-ヒ°ラゾ°ロ [4, 3-d]ヒ°リミジ°ン-7-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	1-[2-[3-(2, 3-ジ°ヒト°ロ-1H-イソインド°-ル-2-イル)-1, 1-ジ°メチル-3-オキソフ°ロピ°ルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルボンニトリル
4-[3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-ヒ°ラゾ°ロ [4, 3-d]ヒ°リミジ°ン-7-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボン酸イソフ ロピ ルエステル	8-(3-アミノヘ°ルヒト°ロアセ°ヒ°ン-1-イル)-3-メチル-7-(2-メチルヘ°ンジ°ル)-2, 3, 6, 7-テトラヒト°ロ-1H-フ°リソ-2, 6-ジ°オン
4-[4-(3-イソフ ロピ ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5-	8-[3(R)-アミノヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-7-(5-フルオロ-2-メ

10

20

30

40

【 0 4 3 9 】

【化 6 5】

イル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-6-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ヒ°リミジ°ン	チルヘ°ンジ°ル)-1, 3-ジ°メチルキサンチン
[6-[4-(3-イソフ°ロヒ°ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°ール-5-イル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-ヒ°リミジ°ン-4-イル)-(4-メタンスルホニルフェニル)-アミン	2-[2-(3-アミノヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル)-6, 7-ジ°メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジ°ヒト°ロキサゾ°リン-3-イルメチル]ヘ°ンジ°ニトリル
4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-メチルアミノ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	1-[2(S)-アミノ-3, 3-ジ°メチルブ°チリル]-4(S)-フルオロヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルボ°ニトリルヒト°ロクロリト°
4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	2-[3-(アミノメチル)-4-フ°トキシ-2-(2, 2-ジ°メチルブ°ロヒ°ル)-1-オキソ-1, 2-ジ°ヒト°ロイソキノリン-6-イルオキシ]アセトアミト°ヒト°ロクロリト°
(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[6-[1-(3-イソブ°ロヒ°ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°ール-5-イルメチル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-アミン; 4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸イソフ°ロヒ°ルエステル	3-(3-クロロイミダ°ゾ°[1, 2-a]ヒ°リジ°ン-2-イルメチルスルホニル)-N, N-ジ°メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾ°ール-1-カルボ°キサミト°
(6-クロロ-ヒ°リジ°ン-2-イル)-[4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-メタノン	6-クロロ-2-イソフ°チル-4-フェニルキノリン-3-イルメチルアミン
[2-(4-フ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-メチルアミン	トランス-1-[2-[4-(1, 3-ジ°オキソ-2, 3-ジ°ヒト°ロ-1H-イソインド°ール-2-イル)シクロヘキシルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルボ°ニトリルヒト°ロクロリト°
[2-(4-フ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-p-トリルアミン	トランス-4-[2-[4(R)-シアノチアゾ°リジ°ン-3-イル]-2-オキソエチルアミノ]-N, N-ジ°メチルシクロヘキサノカルボ°キサミト°ヒト°ロクロリト°
[2-(4-フ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル)-(4-メトキシフェニル)-アミン	N-(5-クロロヒ°リジ°ン-2-イル)-2-[4-[1-[2-(4-シアノチアゾ°リジ°ン-3-イル)-2-オキソエチル]ヒト°ラジ°ノ]ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]アセトアミト°トリス(トリフルオロアセテート)
[2-(4-フ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-フェニルアミン	6-[2-[2-[2(S)-シアノアセ°チジ°ン-1-イル]-2-オキソエチルアミノ]エチルアミノ]ヒ°リジ°ン-3-カルボ°ニトリルジ°ヒト°ロクロリト°
[2-(4-フ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-シクロヘキシルアミン	4(S)-フルオロ-1-[2-[1-(2-ヒト°ロキサセチル)-4-メチルヒ°ヘ°リジ°ン-4-イルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルボ°

10

20

30

40

【 0 4 4 0 】

【化 6 6】

	ニトリルフマレート
5-[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-エチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル アミノ]-ヘ ^ン タン-1-オール	TS-021
3-[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-メチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル アミノ]-フ ^ロ ビ ^オ ニトリル	GRC-8200
[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-エチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル]- (4-フルオロ-ヘ ^ン ジ ^ル)-アミン	GRC-8116
[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-エチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル]- [2-(4-クロロフェニル)-エチル]-アミン	FE107542
[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-エチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル]- ヒ ^ミ リジ ^ン -2-イルメチル-アミン	
[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-メチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル]- ヒ ^ミ リジ ^ン -3-イルメチル-アミン	
3-{[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-メチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イ ルアミノ]-メチル}-1H-ヒ ^ミ リジ ^ン -2-オン	
4-{[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-エチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イ ルアミノ]-メチル}-1H-ヒ ^ミ リジ ^ン -2-オン	
4-[2-[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-メチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン - 4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ミ リジ ^ン -2-オン	
[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン - 4-イル]-(1,1-ジ ^オ キソヘキサヒド ^ロ -1,6-チオヒ ^ラ ン- 4-イル)-アミン	
[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ミ リミジ ^ン - 4-イル]-[2-(1-オキシ-ヒ ^ミ リジ ^ン -3-イル)-エチル]-アミン	
[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ミ リミジ ^ン - 4-イル]-[2-(1-オキシ-ヒ ^ミ リジ ^ン -3-イル)-エチル]-アミン	
[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ミ リミジ ^ン - 4-イル]-[2-(1-オキシ-ヒ ^ミ リジ ^ン -3-イル)-エチル]-アミン	
4-[4-メチル-6-[2-(1-オキシ-ヒ ^ミ リジ ^ン -3-イル)-エチル アミノ]-ヒ ^ミ リミジ ^ン -2-イル]-ヘ ^ン ソ ^ニ トリル	
2-[4-(6-メチル-2-フェニル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イルアミノ)-フ エニル]-エタノール	
[2-(3-クロロフェニル)-6-メチル-ヒ ^ミ リミジ ^ン -4-イル]-メ	

10

20

30

40

【 0 4 4 1】

【化 6 7】

チル-アミン	
2-[[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-メチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イル]-メチル-アミノ]-エタノール; メタンを含む化合物	
3-[6-エチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
(S)-3-[6-メチル-2-(2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
(S)-3-[2-(4-フ ^ロ モ-3-フルオロフェニル)-6-メチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
(R)-3-[6-エチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
(R)-3-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
(R)-3-[2-(4-フ ^ロ モ-2, 5-ジ ^ン フルオロフェニル)-5-フルオロ-6-メチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
(R)-3-[2-(4-クロロ-2, 5-ジ ^ン フルオロフェニル)-6-ジ ^ン フルオロメチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^ン オール	
5-[2-[2-(4-フ ^ロ モフェニル)-6-エチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ロ リジ ^ン -2-オン	
5-[2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ロ リジ ^ン -2-オン	
4-[2-[2-(4-クロロ-2, 5-ジ ^ン フルオロフェニル)-6-エチル-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ロ リジ ^ン -2-オン	
6-クロロ-4-[2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ロ リジ ^ン -2-オン	
4-[1-ヒト ^ロ キシ-2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ロ リジ ^ン -2-オン	
4-[1-メチル-2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ロ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ロ リジ ^ン -2-オン	

10

20

30

40

【 0 4 4 2】

【化 6 8】

ル)-ヒ°リジ°ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ°リジ°ン-2- オン	
4-(3-ヒ°リジ°ン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5- イルメトキシ)ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステ ル	
4-[5-(2-シアノヒ°リジ°ン-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジ°ア ゾ°-ル-3-イルメトキシ]ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert- ブ°チルエステル	10
4-(3-ヒ°リジ°ン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5- イルメトキシ)ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸シクロヘ°ンチルエステ ル	
4-(3-ヒ°リジ°ン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル-5- イルメトキシ)ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 2, 2, 2-トリクロロエ チルエステル	
4-[エチル-(3-ヒ°リジ°ン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ° -ル-5-イルメチル)アミノ]ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	20
4-[メチル-(3-ヒ°リジ°ン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ° -ル-5-イルメチル)アミノ]ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン酸シクロ ヘ°ンチルエステル	
4-[[メチル-(3-ヒ°リジ°ン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジ°ア ゾ°-ル-5-イルメチル)アミノ]メチル]ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルボ°ン 酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル	

さらに、本発明の化合物（表Bに示す化合物が含まれる）は、全て、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物を含む。例えば、Berge et al (1977), Journal of Pharmaceutical Sciences 66:1-19; および Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1999) Brittain, ed., Marcel Dekker, Inc. (その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)を参照のこと。

【0443】

上記の併用療法に関して、本発明の化合物を、任意の適切な方法で投与することができる。適切な投与経路には、経口、鼻、直腸、経粘膜、腸投与、経口送達（筋肉内、皮下、脊髄内注射が含まれる）、鞘内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、肺内（吸入）、または眼内注射が含まれる。他の適切な投与経路は、エアロゾルまたはデポー処方物である。本発明の医薬の徐放性処方物（特に、デポー）は、特に意図される。特定の好ましい実施形態では、本発明の化合物を経口投与する。本発明の化合物を、固体形態または液体形態（錠剤、カプセル、粉末、シロップ、エリキシル、エアロゾル、滅菌溶液、懸濁液、および乳濁液など）で作製することができる。特定の実施形態では、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの一方または両方を、経口投与する。

【0444】

経口投与のための処方物は、固体の錠剤およびカプセル処方物に加えて、水溶液および懸濁液の形態であり得る。水溶性および懸濁液を、滅菌粉末また顆粒から調製することができる。化合物を、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム

10

20

30

40

50

、および／または種々の緩衝液に溶解することができる。他のアジュバントは、当該分野で十分且つ広く知られている。

【0445】

GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターは、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療または予防のための同時、個別、または連続的使用のための組み合わせ調製物として存在し得る。このような組み合わせ調製物は、例えば、ツインパックの形態であり得る。

【0446】

したがって、本発明が、糖尿病または糖尿病に関連する状態の治療または予防のための同時、個別、または連続的使用のための組み合わせ調製物としてのGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる生成物を意図することがさらに認識される。

10

【0447】

GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる本発明の組み合わせを、本明細書中に記載のように、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤、結合剤、希釈剤などの同時または個別の混合によって調製し、薬学的組成物として混合物を経口または非経口で投与することができる。

【0448】

GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターまたは薬学的組成物を、個別の投薬形態または単回投薬形態で投与することができる。

20

【0449】

GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが個別の投薬形態である場合、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを異なる経路で投与することがさらに認識される。

【0450】

GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの薬学的組成物を、個別または組み合わせて、当該分野で周知の方法（例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、すりつぶし、乳化、封入、捕捉、凍結乾燥プロセス、または噴霧乾燥による）によって調製することができる。

30

【0451】

本発明で用いる薬学的組成物を、薬学的に使用することができる調製物への活性化化合物（active compound）の加工を容易にする賦形剤および助剤を含む1つまたは複数の生理学的に許容可能なキャリアを使用した従来の様式で処方することができる。適切な薬学的に許容可能なキャリアは、当業者が利用可能である（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro et al., eds.), 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins; および Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe et al., eds), 4th Edition, 2003, Pharmaceutical Press（その各開示全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）。適切な処方物は、選択された投与経路に依存する。用語「キャリア」または「賦形剤」は、本明細書中で、キャリアおよび／または希釈剤および／またはアジュバント、または被験体への治療薬の送達のためのビヒクル（vehicle）として使用されるか、その取り扱いまたは保存特性を改善するか経口投与に適切なカプセルまたは錠剤などの個別の物品への組成物の投与単位の形成を可能にするか容易にするために薬学的組成物に添加される治療因子自体ではない任意の物質を意味する。賦形剤には、例として、希釈剤、崩壊剤、結合剤、接着剤、湿潤剤、ポリマー、潤滑剤、流動促進剤、不快な味または臭いをマスクするか中和するために添加する物質、香味物質、色素、香料、および組成物の外観を改善するために添加する物質が含まれ得るが、これらに限定されない。許容可能な賦形

40

50

剤には、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、炭酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、デキストリン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクロース、デンプン、ゼラチン、セルロース系材料（アルカン酸のセルロースエステルおよびセルロースアルキルエステルなど）、低融点ワックス、カカオバター、カカオ粉末、ポリマー（ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、およびポリエチレングリコールなど）、および他の薬学的に許容可能な材料が含まれる。薬学的組成物の成分を、都合のよい投与のために封入または打錠することができる。

【0452】

「薬学的に許容可能な」は、薬理学的／毒物学的観点から患者に許容可能であり、組成、処方、安定性、患者の許容性、および生物学的利用能に関する物理的／化学的関連から調剤する薬剤師に許容される性質および／または物質をいう。

10

【0453】

GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが個別の投薬形態である場合、GPR119アゴニストの処方で使用される薬学的に許容可能なキャリアがDPP-IVインヒビターの処方で使用される薬学的に許容可能なキャリアと同一である必要はないと理解される。

【0454】

糖衣錠コアは、適切なコーティングが行われる。この目的のために、必要に応じて、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る濃縮糖溶液を使用することができる。活性化合物の用量の異なる組み合わせを識別または特徴づけるために、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。

20

【0455】

経口で 사용할 ことができる薬学的組成物には、ゼラチンから作製された押し込み型のカプセルならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）から作製された密閉軟カプセルが含まれる。押し込み型カプセルは、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および／または潤滑剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、および必要に応じて安定剤との混合物中に有効成分を含み得る。軟カプセルでは、有効成分を、適切な液体（脂肪油、流動パラフィン、液体ポリエチレングリコール、クレモフォア（cremophor）、キャプムル（capmul）、中鎖または長鎖モノ、ジ、またはトリグリセリドなど）に溶解または懸濁することができる。これらの処方物中に安定剤を添加することもできる。

30

【0456】

さらに、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、徐放系を使用して送達させることができる。種々の徐放性材料が確立されており、当業者に周知である。徐放性の錠剤またはカプセルが特に好ましい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。投薬形態を、米国特許第4,256,108号、同第4,166,452号、および同第4,265,874号に記載の技術によってコーティングして、制御放出のための浸透性治療錠剤を形成することもできる。

40

【0457】

本発明の併用療法薬を、単独または1つもしくは複数の他の薬学的または生理学的に許容可能な化合物と組み合わせて投与するか提供することができることが特に意図される。本発明の1つの態様では、他の薬学的または生理学的に許容可能な化合物は、GPR119アゴニストであり、DPP-IVインヒビターではない。本発明の1つの態様では、他の薬学的または生理学的に許容可能な化合物は、スルホニル尿素（例えば、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリメピリド）、メグリチニド（例えば、レパグリニド、ナテグリニド）、ピグアニド（例えば、メトホルミン）、 α -グルコシダーゼイン

50

ヒビター（例えば、アカルボース、エパルレスタット、ミグリトール、ボグリボース）、チザオリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、インスリンアナログ（例えば、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリングラルギン）、クロムピコリナート／ビオチン、および生物学的因子（例えば、アディポネクチンもしくはそのC末端球形ドメインを含むフラグメント、アディポネクチンの多量体もしくはそのフラグメント、またはアディポネクチン受容体A d i p o R 1もしくはA d i p o R 2のアゴニスト（このアゴニストは経口で有効である））からなる群から選択される薬学的因子である。本発明の1つの態様では、薬学的因子は、メトホルミンである。本発明の1つの態様では、薬学的因子は、アディポネクチン受容体A d i p o R 1もしくはA d i p o R 2のアゴニスト（このアゴニストは経口で有効である）である。

10

【0458】

本発明の併用療法では、本発明のG P R 1 1 9アゴニストおよび本発明のD P P - I Vインヒビターを、同時または個別に投与することができる。同時に投与する場合、G P R 1 1 9アゴニストおよびD P P - I Vインヒビターを1つの薬学的組成物または個別の組成物に組み込むことができる（例えば、G P R 1 1 9アゴニストを一方の組成物に組み込み、D P P - I Vインヒビターを他方の組成物に組み込む）。これらの各組成物を、共通の賦形剤、希釈剤、またはキャリアを使用して処方し、打錠するか、エリキシルまたは溶液および徐放性投薬形態として処方する。G P R 1 1 9アゴニストおよびD P P - I Vインヒビターを、異なる経路を介して投与することができる。例えば、G P R 1 1 9アゴニストを錠剤を介して投与し、D P P - I Vインヒビターを吸入を介して投与することができる。

20

【0459】

個別に投与する場合、治療有効量の本発明のG P R 1 1 9アゴニストおよびD P P - I Vインヒビターを、異なるスケジュールで投与する。2つの投与の間の時間が治療に有効な間隔の範囲内である限り、一方を他方の前に投与することができる。治療に有効な間隔は、（a）G P R 1 1 9アゴニストまたは（b）D P P - I Vインヒビターのいずれか一方を哺乳動物に投与する開始時間および（a）および（b）との組み合わせの治療における薬効の限度での終了時間である。

【0460】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のG P R 1 1 9アゴニストと一定量の本発明のD P P - I Vインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。

30

【0461】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のG P R 1 1 9アゴニストと一定量の本発明のD P P - I Vインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、G P R 1 1 9アゴニストおよびD P P - I Vインヒビターが被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

【0462】

40

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のG P R 1 1 9アゴニストと一定量の本発明のD P P - I Vインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、G P R 1 1 9アゴニストおよびD P P - I Vインヒビターが被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で存在し、一定量の本発明のG P R 1 1 9アゴニストのみおよび一定量の本発明のD P P - I Vインヒビターのみでは、被験体の血糖値の低下に治療的に無効である、薬学的組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

【0463】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のG P R 1 1 9アゴニストと一定量の本発

50

明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で存在し、その効果が相乗効果である、薬学的組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

【0464】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で存在し、その効果が相乗効果であり、一定量の本発明のGPR119アゴニストのみおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターのみでは、被験体の血糖値の低下に治療的に無効である、薬学的組成物の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

10

【0465】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態に関する。

20

【0466】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で存在し、一定量の本発明のGPR119アゴニストのみおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターのみでは、被験体の血中GLP-1レベルの増加に治療的に無効である、薬学的組成物の投薬形態に関する。

【0467】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で存在し、その効果が相乗効果である、薬学的組成物の投薬形態に関する。

30

【0468】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。本発明はまた、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で存在し、その効果が相乗効果であり、一定量の本発明のGPR119アゴニストのみおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターのみでは、被験体の血中GLP-1レベルの増加に治療的に無効である、薬学的組成物の投薬形態に関する。

40

【0469】

本発明での使用に適切な薬学的組成物には、有効成分がその意図する目的を果たす量で含まれる組成物が含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物は、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防に有用であると理解される。糖尿病および糖尿病に関連する状態は、本発明に従う。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物は、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用であ

50

ると理解される。血中G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態は、本発明に従う。

【0470】

本発明の併用療法の特定の実施形態では、一定量の本発明のG P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明のD P P - I V インヒビターは、被験体の血糖値の低下に相乗効果を示す量である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すG P R 1 1 9 アゴニストおよびD P P - I V インヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。本発明の併用療法の1つの実施形態では、一定量の本発明のG P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明のD P P - I V インヒビターは、被験体の血糖値の低下に相乗効果を示し、一定量のG P R 1 1 9 アゴニストのみおよび一定量のD P P - I V インヒビターのみでは被験体の血糖値の低下に治療的に無効な量である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。被験体の血糖値の低下に相乗効果を示し、一定量のG P R 1 1 9 アゴニストのみおよび一定量のD P P - I V インヒビターのみでは被験体の血糖値の低下に治療的に無効なG P R 1 1 9 アゴニストおよびD P P - I V インヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、当業者の能力の範囲内である。

10

【0471】

本発明の併用療法の特定の実施形態では、一定量の本発明のG P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明のD P P - I V インヒビターは、被験体の血中G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示す量である。被験体の血中G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示すG P R 1 1 9 アゴニストおよびD P P - I V インヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。本発明の併用療法の1つの実施形態では、一定量の本発明のG P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明のD P P - I V インヒビターは、被験体の血中G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示し、一定量のG P R 1 1 9 アゴニストのみおよび一定量のD P P - I V インヒビターのみでは被験体の血中G L P - 1 レベルの増加に治療的に無効な量である。被験体の血中G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示し、一定量のG P R 1 1 9 アゴニストのみおよび一定量のD P P - I V インヒビターのみでは被験体の血中G L P - 1 レベルの増加に治療的に無効なG P R 1 1 9 アゴニストおよびD P P - I V インヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、当業者の能力の範囲内である。

20

30

【0472】

動物研究（マウス、ラット、ウサギ、ブタ、および非ヒト霊長類が含まれるが、これらに限定されない）から得たデータを、ヒトで使用する投薬量範囲の処方で使用することができる。一般に、当業者は、どのようにして動物モデル系で得たインビボデータを別の動物（ヒトなど）に当てはめるのかを理解している。いくつかの環境では、これらの推定は、単なる別の動物（ヒトなど）と比較した動物モデルの体重に基づき、他の環境では、これらの推定は、単に体重に基づくのではなく、むしろ種々の要因を組み込む。代表的な要因には、患者の型、年齢、体重、性別、食事、および医学的条件、疾患の重篤度、投与経路、薬理学的検討材料（使用した特定の化合物の活性、有効性、薬物動態学および毒物学的プロファイルなど）、薬物送達系を使用するかどうか、急性または慢性の病態が治療または予防されているかどうか、またはさらなる活性化合物を本発明の化合物に追加するか薬物組み合わせの一部として投与するかどうかが含まれる。本発明の化合物および／または組成物での病態の治療のための投薬計画を、上記で引用した種々の要因に従って選択する。したがって、使用した実際の投薬計画は非常にばらつきがあるので好ましい投薬計画から逸脱する可能性があり、当業者は、これらの典型的な範囲を逸脱した投薬量および投薬計画を試験することができ、必要に応じて、本発明の方法で使用するできると認識する。

40

【0473】

例示的かつ好ましい動物モデル系は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（o G T T）である（実施例1を参照のこと）。このモデルでは、例として（限定されない）、治療的に無

50

効なGPR119アゴニストのみまたはDPP-IVインヒビターのみの量は、30%以下、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、または約5%未満、より好ましくは、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%、または約5%未満の血糖軌跡(glycemic excursion)の曲線下面積(AUC)阻害が得られるGPR119アゴニストのみまたはDPP-IVインヒビターのみの量である。このモデルでは、例として(限定されない)、治療的に無効なGPR119アゴニストのみまたはDPP-IVインヒビターのみの量は、約0~30%、約0~25%、約0~20%、約0~15%、約0~10%、または0~5%、より好ましくは、約0~25%、約0~20%、約0~15%、約0~10%、または0~5%の血糖軌跡の曲線下面積(AUC)阻害が得られるGPR119アゴニストのみまたはDPP-IVインヒビターのみの量である。このモデルでは、例として(限定されない)、本発明のGPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせの治療有効量は、約30%超、約35%超、約40%超、約45%超、約50%超、約55%超、約60%超、約65%超、約70%超、約75%超、約80%超、約85%超、約90%超、または約95%、より好ましくは、約35%超、約40%超、約45%超、約50%超、約55%超、約60%超、約65%超、約70%超、約75%超、約80%超、約85%超、約90%超、または約95%の血糖軌跡の曲線下面積(AUC)阻害が得られる組み合わせの量である。

【0474】

本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示すように投薬量および間隔を調整することができる。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。本発明のGPR119アゴニストまたはDPP-IVインヒビターの正確な投薬量が、GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせ、その効力、投与様式、患者の年齢および体重、ならびに治療を受ける状態の重篤度に応じて変化すると認識される。正確な処方、投薬経路、および投薬量を、患者の状態を考慮して、各医師が決定することができる。例として(限定されない)、本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示すGPR119アゴニストまたはDPP-IVインヒビターの量は、約0.001mg/kg体重未満、約0.005mg/kg体重未満、約0.01mg/kg体重未満、約0.05mg/kg体重未満、約0.1mg/kg体重未満、約0.5mg/kg体重未満、約1mg/kg体重未満、約5mg/kg体重未満、約10mg/kg体重未満、約50mg/kg体重未満、または約100mg/kg体重未満である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。いくつかの実施形態では、本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示すGPR119アゴニストまたはDPP-IVインヒビターの量は、約0.001~100mg/kg体重未満、約0.001~50mg/kg体重未満、約0.001~10mg/kg体重未満、約0.001~5mg/kg体重未満、約0.001~1mg/kg体重未満、約0.001~0.5mg/kg体重未満、約0.001~0.1mg/kg体重未満、約0.001~0.05mg/kg体重未満、約0.001~0.01mg/kg体重未満、または約0.001~0.005mg/kg体重未満である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。いくつかの実施形態では、本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示すGPR119アゴニストまたはDPP-IVインヒビターの量は、約0.001~100mg/kg体重、約0.001~50mg/kg体重、約0.001~10mg/kg体重、約0.001~5mg/kg体重、約0.001~1mg/kg体重、約0.001~0.5mg/kg体重、約0.001~0.1mg/kg体重、約0.001~0.05mg/kg体重、約0.001~0.01mg/kg体重、または約0.001~0.005mg/kg体重である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

【0475】

さらなる例示的および好ましい動物モデル系は、マウスのグルコースチャレンジ後の血

10

20

30

40

50

中 G L P - 1 レベルの増加である（実施例 3 を参照のこと）。

【0476】

本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中 G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示す本発明の G P R 1 1 9 アゴニストまたは本発明の D P P - I V インヒビターの血漿レベルを得るために、投薬量および間隔を個別に調整することができる。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中 G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示す選択された G P R 1 1 9 アゴニスト濃度範囲の値または選択された D P P - I V インヒビター濃度範囲の値を使用して、投薬間隔を決定することもできる。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを、それぞれ、10～90%の時間、好ましくは、30～99%の時間、最も好ましくは50～90%の時間の間、選択された G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターの濃度範囲内の血漿レベルを維持する投薬計画を使用して投与すべきである。局所投与または選択的摂取の場合、本発明の被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すか、本発明の被験体の血中 G L P - 1 レベルの増加に相乗効果を示す G P R 1 1 9 アゴニストの濃度範囲または D P P - I V インヒビターの濃度範囲は、血漿濃度に関連しないかもしれない。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

10

【0477】

組成物の投与量は、勿論、治療を受ける被験体、被験体の体重、苦痛の重篤度、投与様式、および担当医の判断に依存する。

20

【0478】

1つの態様では、したがって、本発明は、一定量の本発明の G P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明の D P P - I V インヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病および糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法を特徴とする。

【0479】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明の G P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明の D P P - I V インヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病および糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で投与する方法を特徴とする。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

30

【0480】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明の G P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明の D P P - I V インヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病および糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で投与し、一定量の本発明の G P R 1 1 9 アゴニストのみおよび一定量の本発明の D P P - I V インヒビターのみでは、被験体の血糖値の低下に治療的に無効である、方法を特徴とする。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

40

【0481】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明の G P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明の D P P - I V インヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病および糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを被

50

験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で投与し、その効果が相乗効果である、方法の特徴とする。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

【0482】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、糖尿病および糖尿病に関連する状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを被験体の血糖値の低下の有効性を示すのに十分な量で投与し、その効果が相乗効果であり、一定量の本発明のGPR119アゴニストのみおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターのみでは、被験体の血糖値の低下に治療的に無効である、方法の特徴とする。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

10

【0483】

本発明の併用療法は、哺乳動物（最も好ましくは、ヒト）における糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防に有用である。いくつかの実施形態では、糖尿病は1型糖尿病である。いくつかの好ましい実施形態では、糖尿病は2型糖尿病である。糖尿病に関連する状態には、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵臓β細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血管疾患、代謝症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および肥満が含まれるが、これらに限定されない。糖尿病に関連する状態を実施形態に個別または任意の組み合わせで含むことができると理解される。

20

【0484】

1つの態様では、したがって、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法の特徴とする。

【0485】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で投与する方法の特徴とする。

30

【0486】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で投与し、一定量の本発明のGPR119アゴニストのみおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターのみでは、被験体の血中GLP-1レベルの増加に治療的に無効である、方法の特徴とする。

40

【0487】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビター含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被

50

験体に投与する工程を含む、血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、G P R 1 1 9 アゴニストおよびD P P－I V インヒビターを被験体の血中G L P－1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で投与し、その効果が相乗効果である、方法の特徴とする。

【0488】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のG P R 1 1 9 アゴニストおよび一定量の本発明のD P P－I V インヒビターを含むか本質的にこれらからなる治療有効量の組成物を、血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防を必要とする被験体に投与する工程を含む、血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、G P R 1 1 9 アゴニストおよびD P P－I V インヒビターを被験体の血中G L P－1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で投与し、その効果が相乗効果であり、一定量の本発明のG P R 1 1 9 アゴニストのみおよび一定量の本発明のD P P－I V インヒビターのみでは、被験体の血糖値の低下に治療的に無効である、方法の特徴とする。

【0489】

本発明の併用療法は、哺乳動物（最も好ましくは、ヒト）における血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用である。血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態には、糖尿病、糖尿病に関連する状態、心筋梗塞、学習障害、記憶障害、および神経変性障害が含まれ（これらに限定されない）、糖尿病に関連する状態には、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵臓β細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血管疾患、代謝症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および肥満が含まれ（これらに限定されない）、神経変性障害には、重症てんかん発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、運動ニューロン疾患、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害が含まれる（これらに限定されない）。いくつかの実施形態では、糖尿病は1型糖尿病である。いくつかの好ましい実施形態では、糖尿病は2型糖尿病である。血中G L P－1レベルの増加によって改善される状態を実施形態に個別または任意の組み合わせで含むことができると理解される。

【0490】

さらに詳述することなく、前記説明を使用して当業者はその最も広い範囲で本発明を実施することができると考えられる。上記詳細な説明は、明確に理解することのみを目的として記載し、本発明の範囲内の改変形態が当業者に明らかとなり得るので、その説明から本発明を不必要に制限すると理解すべきではない。

【0491】

本出願に記載の本発明は、2004年12月20日付のOrtho-McNeil Pharmaceutical, Inc. とArena Pharmaceuticals, Inc. との共同研究契約の範囲内で着手した活動の結果として、Arena Pharmaceuticals, Inc が実施した。

【0492】

本出願を通して、種々の刊行物、特許、および特許出願を引用している。本出願で参照したこれらの刊行物、特許、および特許出願の開示全体が、本明細書中で参考として援用される。出願人によって刊行物、特許、または特許出願を本明細書中に引用しているが、本出願人は、上記の刊行物、特許、または特許出願を先行技術として認めていない。

【実施例】

【0493】

さらに詳述することなく、前記説明を使用して当業者はその最も広い範囲で本発明を実施することができると考えられる。以下の詳細な実施例は、単なる例示にすぎないと解釈され、前記開示を決して制限しない。当業者は、手順から適切なバリエーションを即座に認識する。

【0494】

実施例1：マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対するGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果

マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）を、本明細書中に記載のように行った。一晚絶食したマウス（ $n=6$ /処置）に、細管栄養（oral gavage）を介して、ビヒクル（PET）、GPR119アゴニスト（AR231453）1mg（mg化合物/kg体重）、DPP-IVインヒビター（AR247810）0.1mg、またはGPR119アゴニスト（1mg）とDPP-IVインヒビター（0.1mg）との混合物を投与した。30分後、グルコースボラス（3g/kg）を経口送達させた。尾の切傷から採取した血液（約5 μ L）および血糖測定器を使用して、2時間にわたる示された時点の血漿グルコースレベルを決定した。血糖軌跡曲線を、6匹のデータに基づいてグラフ化し、平均値 $\pm$ SEMを得た（図1A）。各マウスについて血糖軌跡の曲線下面積（AUC）を計算し、AUC阻害（%）を、図1Bに報告した。

10

【0495】

本実施例では、1mgのみを投与したGPR119アゴニストまたは0.1mgのみを投与したDPP-IVインヒビターは、このマウスモデルにおいて15~20%未満の血糖軌跡のAUC阻害が得られ、これは、糖尿病患者における長期血糖コントロールについて治療的に無効であると見なされる。他方では、その治療無効量（本実施例では、DPP-IVインヒビターについては0.1mg、GPR119アゴニストについては1mg）での両化合物の組み合わせにより、60%を超えてAUCが阻害された。典型的には、本マウスモデル研究において治療有効用量で30%超のAUCが阻害される（インクレチン模倣物エキセンジン-4で認められる約60%の阻害など）。

20

【0496】

DPP-IVインヒビターのみおよびGPR119アゴニストのみの両方により、本マウスモデル研究型において有効な治療反応を得ることができるが（約40%AUC阻害）、有意により高い用量においてのみ得ることができる（それぞれ図1Cおよび図1D）。

【0497】

実施例2：糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防のためのGPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせ

本発明のGPR119アゴニストを選択する。本発明のDPP-IVインヒビターを選択する。

30

【0498】

マウス経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における曲線下面積（AUC）の阻害率に関するGPR119アゴニストを、約0.01mg（mg化合物/kg体重）から約100mgまでの用量範囲にわたって滴定する。実施例1を参照のこと。約15~20%の血糖軌跡のAUC阻害が得られるGPR119アゴニストの用量を選択する。典型的には、30%以下のAUC阻害が得られるGPR119アゴニストの用量は、本マウスモデルにおいて治療的に無効である。

【0499】

マウス経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における曲線下面積（AUC）の阻害率に関するDPP-IVインヒビターを、約0.01mg（mg化合物/kg体重）から約100mgまでの用量範囲にわたって滴定する。実施例1を参照のこと。約15~20%の血糖軌跡のAUC阻害が得られるGPR119アゴニストの用量を選択する。典型的には、30%以下のAUC阻害が得られるDPP-IVインヒビターの用量は、本マウスモデルにおいて治療的に無効である。

40

【0500】

選択された用量のGPR119アゴニストと選択された用量DPP-IVインヒビターとの組み合わせによって得られた血糖軌跡のAUC阻害を、マウスoGTTアッセイで決定する。GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせの治療有効性を決定する。典型的には、30%を超えるAUC阻害が得られる組み合わせの量は、本

50

マウスモデルにおいて治療的に有効である。GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの間の相乗効果を決定する。

【0501】

本マウスモデルから得たデータを使用して、ヒトで使用する投薬量範囲を考案することができる。一般に、当業者は、どのようにして動物モデル系で得たインビボデータを別の動物（ヒトなど）に当てはめるのかを理解している。本発明のGPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせは、糖尿および糖尿病に関連する状態の治療または予防に有用である。

【0502】

上記は例示を意図し、制限を意図しないと理解される。

10

【0503】

実施例3：マウスにおけるグルコースチャレンジ後の血中GLP-1レベルの増加におけるGLP-1およびDPP-IVインヒビターの相乗効果

C57b1k/6雄マウス（8週齢）を、18時間絶食させ、群あたり6匹で12の群に無作為に割り当てた。示されるように、マウスに、経口でビヒクル（PET）、GPR119アゴニスト（10mg/kg）、DPP-IVインヒビター（1mg/kg）、またはGPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせを投与した。ここで使用したGPR119アゴニスト（AR231453）およびDPP-IVインヒビター（AR247810）は、実施例1で使用したものと同一である。処置から30分後、経口で3g/kgのグルコースボラスを送達させ、グルコースボラスから0分後（グルコースボラスなし）、2分後、および5分後に血漿を回収した。Linco Research Laboratory（Glucagon-Like Peptide-1（Active）ELISAキット、Catalog #ELP-35K）から購入したGLP-1 ELISAキットを使用して、血漿GLP-1レベルを決定した。

20

【0504】

GPR119アゴニストのDPP-IVインヒビターとの投与により、血中GLP-1レベルの増加において相乗効果が得られることが見出された。図2を参照のこと。

【0505】

実施例4：GPR119アゴニスト活性のためのメラニン保有細胞アッセイ

メラニン保有細胞を、Potenza et al（Pigment Cell Research（1992）5：372-378）で報告された培地中で維持し、エレクトロポレーションを使用して、GPR119受容体（GPR119；例えば、ヒトGPR119、GenBank（登録商標）アクセッション番号AAP72125およびその対立遺伝子）をコードする発現ベクターでトランスフェクトする。エレクトロポレーション後、トランスフェクトした細胞を、アッセイ用の96ウェルプレートにプレートする。次いで、細胞を48時間成長させて、エレクトロポレーション手順から回収し、最大受容体発現レベルを得た。

30

【0506】

アッセイ当日に、細胞上の成長培地を、10nMメラトニンを含む無血清緩衝液と置き換えた。メラトニンは、メラニン保有細胞中で内因性Gi共役型GPCRを介してより低い細胞内cAMPレベルになるように作用する。cAMPレベルの低下に反応して、メラニン保有細胞は、その色素を細胞の中心に転位する。正味のこの効果は、600~650nmで測定した細胞中の細胞単層の吸光度の読み取りの有意な減少である。

40

【0507】

メラトニン中での1時間のインキュベーション後、細胞は、完全に色素が凝集し始める。この時点で、ベースライン吸光度の読み取りを収集する。試験化合物の連続希釈物をプレートに添加し、GPR119アゴニスト活性を有する化合物が細胞内cAMPレベルを増加させる。cAMPレベルの増加に反応して、メラニン保有細胞は、その色素を細胞周囲に戻るように転位する。1時間後、刺激された細胞は、完全に色素を分散させる。分散状態の細胞単層は、さらに多くの600~650nmの範囲の光を吸収する。ベースライ

50

ン読み取りと比較して測定された吸光度の増加により、受容体刺激の程度が定量され、用量－応答曲線をプロットすることが可能である。

【0508】

メラニン保有細胞に関する材料と方法は、米国特許第5,462,856号および同第6,051,386号（その各開示全体が本明細書中で参考として援用される）で見出される。

【0509】

GPR119アゴニストとして化合物を同定するための他のアッセイは、当業者に容易に明らかである（例えば、以下の実施例7を参照のこと）。

【0510】

実施例5：内因性ヒトGPR119の全長クローニング

内因性GPR119をコードするポリヌクレオチドを、以下のGPR119特異的プライマー：

【0511】

【化69】

5'-GTCCTGCCACTTCGAGACATGG-3' (配列番号 3; センス、開始コドンとしての ATG)

5'-GAAACTTCTCTGCCCTTACCGTC-3' (配列番号 4; アンチセンス、終止コドンの3')

およびテンプレートとしてヒトゲノムDNAを使用して、PCRによってクローニングした。Taq Plus Precision (商標) DNAポリメラーゼ (Stratagene) を、ステップ2～ステップ4を35回繰り返す以下のサイクルによる増幅のために使用した：94℃で3分間；94℃で1分間；58℃で1分間；72℃で2分間；72℃で10分間。予測サイズの1.0KbのPCRフラグメントを単離し、pCRII-TOPO (商標) ベクター (Invitrogen) にクローニングし、T7 DNA配列キット (Amersham) を使用して完全に配列決定した。核酸配列については配列番号1を、推定アミノ酸配列については配列番号2を参照のこと。

【0512】

実施例6：受容体発現

種々の細胞がGタンパク質共役型受容体の発現技術に利用可能であるが、哺乳動物細胞またはメラニン保有細胞を使用することが最も好ましい。以下は例示である：当業者は、当業者のニーズに優先的に有利な技術を決定する能力があると考えられる。例えば、メラニン保有細胞に関する実施例4（前出）を参照のこと。

【0513】

a. 一過性トランスフェクション

1日目に、293細胞の $6 \times 10^6 / 10 \text{ cm}$ の皿をプレーティングした。2日目に、以下の2つの反応チューブを調製した（各チューブの比率は、プレートあたりを示す）：チューブAを、4 μg のDNA（例えば、pCMVベクター、受容体cDNAを含むpCMVベクターなど）を含む0.5mLの無血清DMEM (Gibco BRL) の混合によって調製する。チューブAおよびBを、逆にして混合し（数回）、その後に室温で30～45分間インキュベートする。混合物を、「トランスフェクション混合物」という。プレートした293細胞を、1 $\times$ PBSで洗浄し、その後、5mLの無血清DMEMを添加する。1mLのトランスフェクション混合物を細胞に添加し、その後、37℃/5%CO₂で4時間インキュベートする。トランスフェクション混合物を吸引によって除去し、その後、10mLのDMEM/10%ウシ胎仔血清を添加する。細胞を、37℃/5%CO₂でインキュベートする。48時間のインキュベーション後、細胞を回収し、分析に使用する。

【0514】

b. 安定な細胞株

約 12×10^6 個の293細胞を、15cmの組織培養プレートにプレートする。10%のウシ胎仔血清および1%のピルビン酸ナトリウム、L-グルタミン、および抗生物質

10

20

30

40

50

を含むDME高グルコース培地で成長させる。293細胞のプレATINGから24時間後（または約80%の培養密度まで）、細胞を、12μgのDNA（例えば、受容体cDNAを含むpCMV-neo^rベクター）を使用してトランスフェクトする。12μgのDNAを、60μLのリポフェクチンおよび2mLの無血清DME高グルコース培地と合わせる。培地をプレートから吸引し、細胞を、無血清培地で1回洗浄する。DNA、リポフェクチン、および培地混合物を、10mLの無血清培地と共にプレートに添加する。37℃で4時間～5時間のインキュベーション後、培地を吸引し、25mLの血清含有培地を添加する。トランスフェクションから24時間後、培地を再度吸引し、血清を含む新鮮な培地を添加する。トランスフェクションから48時間後、培地を吸引し、ジェネティシン（G418薬）を含む血清含有培地を添加し、最終濃度が約 1.2×10^6 の293細胞を、15cmの組織培養プレートにプレートする。10%のウシ胎仔血清および1%のピルビン酸ナトリウム、L-グルタミン、および抗生物質を含むDME高グルコース培地で成長させる。293細胞のプレATINGから24時間後（または約80%の培養密度まで）、細胞を、12μgのDNA（例えば、受容体cDNAを含むpCMV-neo^rベクター）を使用してトランスフェクトする。12μgのDNAを、60μLのリポフェクチンおよび2mLの無血清DME高グルコース培地と合わせる。培地をプレートから吸引し、細胞を、無血清培地で1回洗浄する。DNA、リポフェクチン、および培地混合物を、10mLの無血清培地と共にプレートに添加する。37℃で4時間～5時間のインキュベーション後、培地を吸引し、25mLの血清含有培地を添加する。トランスフェクションから24時間後、培地を再度吸引し、血清を含む新鮮な培地を添加する。トランスフェクションから48時間後、培地を吸引し、500μg/mLの最終濃度のジェネティシン（G418薬）を含む培地を添加する。トランスフェクトした細胞について、ここで、G418耐性遺伝子を含む正にトランスフェクトされた細胞を選択する。選択時に培地を1日に4～5回毎に交換する。選択中、細胞を成長させて安定なプールを作製し、安定なクローンの選択のために分割する。

10

20

【0515】

実施例7：GPR119アゴニストとして候補化合物をスクリーニングするためのアッセイ

GPR119アゴニストとして候補化合物をスクリーニングするための種々のアッセイが利用可能である。以下は例示である：当業者は、当業者のニーズに優先的に有利な技術

30

【0516】

1. 膜結合アッセイ：[³⁵S] GTPγSアッセイ

Gタンパク質共役型受容体がリガンド結合または構成的活性化のいずれかの結果としてその活性状態にある場合、受容体は、Gタンパク質に共役し、GDPの放出およびその後のGタンパク質へのGTPの結合を刺激する。Gタンパク質共役型受容体複合体のαサブユニットは、GTPアーゼとして作用してGTPをGDPにゆっくり加水分解し、この時点で受容体は、通常、不活化される。活性化受容体は、GTPをGDPと交換し続ける。非加水分解性GTPアナログ[³⁵S] GTPγSを使用して、活性化受容体を発現する膜への[³⁵S] GTPγSの結合の増強を証明することができる。活性化を測定するために[³⁵S] GTPγS結合を使用する利点は以下である：（a）一般に、全てのGタンパク質共役型受容体に適用可能であること、（b）膜表面から近位に存在し、細胞内カスケードに影響を与える分子を取り出す可能性が低くなること。

40

【0517】

アッセイは、Gタンパク質共役型受容体の関連受容体を発現する膜への[³⁵S] GTPγS結合を刺激する能力を利用する。このアッセイは一般的であり、全てのGタンパク質共役型受容体における創薬に適用される。

【0518】

50

膜の調製

いくつかの実施形態では、本発明のGタンパク質共役型受容体を含み、候補化合物の、例えば、受容体のアゴニストとしての同定に使用される膜を、好ましくは、以下のように調製する。

【0519】

a. 材料

「膜掻き取り緩衝液 (Membrane Scrape Buffer)」は、20 mM HEPES および 10 mM EDTA (pH 7.4) から構成され、「膜洗浄緩衝液」は、20 mM HEPES および 0.1 mM EDTA (pH 7.4) から構成され、「結合緩衝液」は、20 mM HEPES、100 mM NaCl、および 10 mM MgCl₂ (pH 7.4) から構成される。

10

【0520】

b. 手順

手順全体を通して、全材料を氷上に保持する。第1に、コンフルエントな細胞の単層から培地を吸引し、その後、10 mL 冷PBSでリンスし、その後、吸引する。その後、5 mLの膜掻き取り緩衝液を添加して細胞を掻き取る。この後、細胞抽出物を50 mLの遠心管に移す (4℃にて20,000 rpmで17分間遠心分離する)。その後、上清を吸引し、ペレットを30 mLの膜洗浄緩衝液に再懸濁し、その後、4℃にて20,000 rpmで17分間遠心分離する。次いで、上清を吸引し、ペレットを結合緩衝液に再懸濁する。次いで、これを、Brinkman Polyttron (登録商標) ホモジナイザーを使用して均一化する (全材料が懸濁するまで15～20秒間バーストする)。

20

【0521】

ブラッドフォードタンパク質アッセイ

均一化後、膜のタンパク質濃度を、その後の使用のためにブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して決定する (タンパク質を約1.5 mg/mLに希釈し、等分し、凍結する (-80℃))。凍結した場合、使用プロトコールは以下である。アッセイ当日に、凍結した膜タンパク質を室温で解凍し、その後、ボルテックスし、ポリトロンにて12×1,000 rpmで約5～10秒間均一化する。複数の調製物の場合、異なる調製物の均一化の間にホモジナイザーを完全に洗浄することに留意する。

【0522】

30

a. 材料

結合緩衝液 (上記のとおり)、ブラッドフォード試薬、ブラッドフォードタンパク質標準を、製造者の説明書にしたがって使用する (Bio-radカタログ番号500-0006)。

【0523】

b. 手順

一方が膜を含み、もう一方がコントロール「ブランク」である2連のチューブを調製する。それぞれ、800 μLの結合緩衝液を含んでいた。その後、10 μLのブラッドフォードタンパク質標準 (1 mg/mL) を各チューブに添加し、10 μLの膜タンパク質を、一方のチューブのみ (ブランクではない) に添加する。その後、200 μLのブラッドフォード色素試薬を各チューブに添加し、その後にそれぞれをボルテックスする。5分後、チューブを、再度ボルテックスし、チューブ中の材料をキュベットに移す。次いで、キュベットを、CECIL 3041分光光度計を使用して595 nmの波長を読み取る。

40

【0524】

同定アッセイ

a. 材料

GDP緩衝液は、37.5 mL結合緩衝液および2 mg GDP (Sigma、カタログ番号G-7127) からなり、その後、結合緩衝液で連続希釈して、0.2 μM GDP (各ウェル中のGDPの最終濃度は、0.1 μM GDPであった) を得る。各ウェルは、候補化合物を含み、最終体積は、100 μL GDP緩衝液 (最終濃度は0.1 μM

50

GDP)、50 μ L 膜タンパク質を含む結合緩衝液、および50 μ L [^{3} ^{5} S] GTP γ S (0.6 nM) を含む結合緩衝液 (2.5 μ L [^{3} ^{5} S] GTP γ S / 10 mL 結合緩衝液) からなる200 μ L である。

【0525】

b. 手順

候補化合物を、好ましくは、96ウェルプレートを使用してスクリーニングする (これらを、-80℃で凍結することができる)。膜タンパク質 (コントロールとして標的GPCRを除いた発現ベクターを含む膜) を、懸濁するまで短期間均一化する。次いで、タンパク質濃度を、上記のブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して決定する。次いで、膜タンパク質 (およびコントロール) を、結合緩衝液で0.25 mg/mLに希釈する (最終アッセイ濃度、12.5 μ g/ウェル)。その後、100 μ L GDP緩衝液を、Wallac Scintistrip (商標) (Wallac) の各ウェルに添加した。5 μ Lのピンツールを使用して、5 μ Lの候補化合物をこのようなウェルに移す (すなわち、5 μ Lの200 μ Lの総アッセイ体積中の5 μ Lは、候補化合物の最終スクリーニング濃度が10 μ Mとなるような1:40の比率である)。さらに、汚染を回避するために、各移動工程後、ピンツールを、水 (1回)、エタノール (1回)、および水 (2回) 中でリンスすべきである。各リンス後にツールから過剰な液体を振り落とし、紙およびキムワイプで乾燥させるべきである。その後、50 μ Lの膜タンパク質を、各ウェル (標的GPCRを含まない膜を含むコントロールウェルも使用した) に添加し、室温で5~10分間プレインキュベートした。その後、50 μ Lの [^{3} ^{5} S] GTP γ S (0.6 nM) を含む結合緩衝液を各ウェルに添加し、その後、攪拌機上にて室温で60分間インキュベートする (再度、本実施例では、プレートをホイルで被覆した)。次いで、プレートの22℃での4000 RPMで15分間のスピンによってアッセイを停止する。次いで、プレートを、8チャンネルの多岐管を使用して吸引し、プレートカバーで密封する。次いで、プレートを、「Prot. #37」設定を使用したWallac 1450で読み取る (製造者の説明書による)。

【0526】

2. アデニルシクラーゼアッセイ

細胞ベースのアッセイのためにデザインされたFlash Plate (商標) アデニルシクラーゼキット (New England Nuclear; カタログ番号SMP004A) を、粗原形質膜と使用するために改変することができる。Flash Plateウェルは、cAMPを認識する特異的抗体も含む光沢のあるコーティングを含み得る。ウェル中に生成されたcAMPを、cAMP抗体への放射性cAMPトレーサの結合についての直接競合によって定量することができる。以下は、受容体を発現する全細胞中のcAMPレベルの変化の簡単な測定プロトコールとして役立つ。

【0527】

特定の実施形態では、改変Flash Plate (商標) アデニルシクラーゼキット (New England Nuclear; カタログ番号SMP004A) を、以下のプロトコールにしたがって、例えば、GPR119アゴニストとしての候補化合物の同定のために使用する。

【0528】

本発明のGタンパク質共役型受容体でトランスフェクトした細胞を、トランスフェクションから約3日後に採取する。膜を、20 mM HEPES (pH 7.4) および10 mM MgCl₂ を含む緩衝液中での懸濁細胞の均一化によって調製する。Brinkman Polytron (商標) を使用して、氷上で約10秒間均質化する。得られたホモジネートを、4℃にて49,000 $\times$ gで15分間遠心分離する。得られたペレットを、20 mM HEPES (pH 7.4) および0.1 mM EDTAを含む緩衝液に再懸濁し、10秒間均質化し、その後、4℃にて49,000 $\times$ gで15分間遠心分離する。得られたペレットを、使用するまで-80℃で保存する。直接同定スクリーニングの日に、膜ペレットを室温でゆっくり解凍し、20 mM HEPES (pH 7.4) および10 mM

MgCl₂を含む緩衝液中で再懸濁して、0.60mg/mLの最終タンパク質濃度を得る（再懸濁した膜を、使用するまで氷上に置く）。

【0529】

製造者の説明書に従って、cAMP標準および検出緩衝液（11mL検出緩衝液に対して2μCiのトレーサー（¹²⁵I] cAMP（100μL）を含む）を調製し、維持する。スクリーニングのために新たにアッセイ緩衝液を調製し、そのアッセイ緩衝液は、20mM HEPES（pH7.4）、10mM MgCl₂、20mMホスホクレアチン（Sigma）、0.1ユニット/mLクレアチンホスホキナーゼ、50μM GTP（Sigma）、および0.2mM ATP（Sigma）を含んでいた。アッセイ緩衝液を、使用するまで氷上で保存した。

10

【0530】

候補化合物を、好ましくは、40μL膜タンパク質（30μg/ウェル）および50μLのアッセイ緩衝液と共に、例えば、96ウェルプレートのウェル（3μL/ウェル、最終アッセイ濃度12μM）に添加する。次いで、この混合物を、穏やかに振盪しながら室温で30分間インキュベートした。

【0531】

インキュベーション後、100μLの検出緩衝液を各ウェルに添加し、その後、2～24時間インキュベートする。次いで、プレートを、「Prot. #31」を使用したWallac MicroBeta（商標）プレートリーダーで計数する（製造者の説明書による）。

20

【0532】

3. CRE-Lucレポーターアッセイ

293細胞および293T細胞を、1ウェルあたり2×10⁴細胞の密度で96ウェルプレートにプレATINGし、翌日に製造者の説明書にしたがってリポフェクタミン試薬（BRL）を使用してトランスフェクトする。以下のように各6ウェルトランスフェクションのためのDNA/脂質混合物を調製する。260ngのプラスミドDNAを含む100μLのDMEMを、2μLの脂質を含む100μLのDMEMと穏やかに混合する（260ngのプラスミドDNAは、200mgの8xCRE-Lucレポータープラスミド、本発明のGタンパク質共役型受容体を含む50ngのpCMVまたはpCMVのみ、および10ngのGPRS発現プラスミド（GPRSを含むpCDNA3（Invitrogen）からなる）。8xCRE-Lucレポータープラスミドを以下のように調製した。ベクターSRIF-β-galを、pβgal-Basicベクター（Clontech）中のBgIV-HindIII部位でのラットソマトスタチンプロモーター（-71/+51）のクローニングによって得た。8コピーのcAMP応答エレメントを、PCRによってアデノウイルステンプレートAdpCF126CCRE8から得て（Suzuki et al., Hum Gene Ther（1996）7:1883-1893（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）、SRIF-β-galベクターのKpn-BgIV部位にクローニングして8xCRE-β-galレポーターベクターを得た。8xCRE-Lucレポータープラスミドを、8xCRE-β-galレポーターベクター中のβ-ガラクトシダーゼ遺伝子のpGL3-Basicベクター（Promega）のHindIII-BamHI部位から得たルシフェラーゼ遺伝子への置換によって生成した。室温で30分のインキュベーション後、DNA/脂質混合物を400μLのDMEMで希釈し、100μLの希釈混合物を各ウェルに添加する。細胞培養インキュベーター中での4時間のインキュベーション後、10%FCSを含む100μLのDMEMを各ウェルに添加する。翌日、トランスフェクトした細胞に、10%FCSを含む200μL/ウェルのDMEMを負荷する。8時間後、フェノールレッドを含まない100μL/ウェルのDMEMにウェルを交換し、その後にPBSで1回洗浄する。翌日に、製造者の説明書にしたがってLucLite（商標）レポーター遺伝子アッセイキット（Packard）を使用してルシフェラーゼ活性を測定し、1450 MicroBeta（商標）シンチレーションおよび発光カウンター（Wallac）で読み

30

40

50

取る。

【0533】

実施例8：放射性標識化合物

特定の実施形態では、本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物を放射性標識する。本明細書中に記載の放射性標識化合物をスクリーニングアッセイで使用して、化合物を同定／評価することができる。一般論として、新規に合成または同定化合物（すなわち、試験化合物）を、放射性標識された公知のリガンドと受容体との間の複合体の形成を減少させる能力によって、放射性標識された公知のリガンドの受容体への結合を減少させる能力について評価することができる。本発明の化合物に組み込むことができる適切な放射性核種には、 ^3H （Tとも表記される）、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^8Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{35}S 、および ^{77}Br が含まれるが、これらに限定されない。 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、または ^8Br を組み込んだ化合物が一般に最も有用である。

10

【0534】

「放射性標識」化合物は、少なくとも1つの放射性核種が組み込まれた化合物であると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、および ^8Br からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H または ^{14}C である。さらに、本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物中に示された全原子がこのような原子の最も一般的に存在する同位体またはより稀な放射性同位体または非放射性同位体のいずれかであり得ると理解すべきである。

20

【0535】

有機成分への放射性同位体の組み込みのための合成方法（本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物に適用可能な方法が含まれる）は当該分野で周知であり、標的分子への活量レベルのトリチウムの組み込みには、以下が含まれる。A．トリチウムガスでの触媒還元—この手順により、通常、比放射能の高い生成物が得られ、ハロゲン化前駆体または不飽和前駆体が必要である。B．水素化ホウ素ナトリウム [^3H] での還元—この手順は非常に安価であり、還元性官能基（アルデヒド、ケトン、ラクトン、およびエステルなど）を含む前駆体が必要である。C．水素化アルミニウムリチウム [^3H] での還元—この手順により、多くとも理論上の比放射能を有する生成物が得られる。この手順は、還元性官能基（アルデヒド、ケトン、ラクトン、およびエステルなど）を含む前駆体も必要である。D．トリチウムガス曝露標識—この手順は、適切な触媒の存在下でのトリチウムガスへの交換可能なプロトンを含む前駆体の曝露を含む。E．N-ヨウ化メチル [^3H] を使用したN-メチル化—通常この手順を使用して、高い比放射能を有するヨウ化メチル (^3H) での処適切な前駆体の処理によってO-メチルまたはN-メチル (^3H) 生成物を調製する。この方法により、一般に、約80～87 Ci/mmolの高い比放射能が得られる。

30

【0536】

標的分子への活性レベルの ^{125}I の組み込みのための合成方法には以下が含まれる。A．サンドマイヤー反応およびサンドマイヤー様反応—この手順により、アリールまたはヘテロアリールアミンがジアゾニウム塩（テトラフルオロホウ酸塩など）に変換し、その後 Na^{125}I を使用して ^{125}I 標識化合物にする。示した手順は、Zhu, D. — G. および共同研究者 (J. Org. Chem. 2002, 67, 943–948) によって報告されている。B．フェノールのオルソ ^{125}I ヨード化—Collier, T. L. (J. Labelled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264–S266) によって報告されるように、この手順により、フェノールのオルソ位で ^{125}I が組み込まれる。C．アリールおよびヘテロアリールブロミドの ^{125}I との交換—この方法は、一般に、2工程のプロセスである。第1の工程は、例えば、Pd触媒反応（すなわち、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ）を使用したアリールもしくはヘテロアリールブロミ

40

50

ドの対応するトリアルキルスズ中間体への変換またはトリアルキルスズハライドもしくはヘキサアルキルジスズ（例えば、 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ）の存在下でのアリールまたはヘテロアリールリチウムを介した変換である。示した手順は、Bas, M. - D. および共同研究者（J. Labelled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282）によって報告されている。

【0537】

上記技術は、例示を意図し、制限を意図しない。本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物の他の放射性標識技術は、当業者に周知である。

【0538】

実施例9：：受容体結合アッセイ

10

試験化合物を、本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物と受容体との間の複合体の形成を減少させる能力について評価することができる。特定の実施形態では、公知のリガンドは放射性標識されている。放射性標識された公知のリガンドをスクリーニングアッセイで使用して、化合物を同定／評価することができる。一般論として、新規に合成または同定化合物（すなわち、試験化合物）を、放射性標識された公知のリガンドと受容体との間の複合体の形成を減少させる能力によって、放射性標識された公知のリガンドの受容体への結合を減少させる能力について評価することができる。

【0539】

本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物と受容体との間の複合体を検出するためのアッセイプロトコール

20

A. 受容体の調製

60 μL リポフェクタミン（15 cmの皿あたり）を使用して、本発明のGタンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む10 μg の発現ベクターで293細胞を一過性にトランスフェクトする。一過性にトランスフェクトした細胞を、皿中で24時間（培養密度75%）成長させ、培地を10 mL／皿のHepes-EDTA緩衝液（20 mM Hepes + 10 mM EDTA (pH 7.4)）と交換し、除去する。次いで、細胞を、Beckman Coulter遠心分離機にて17,000 rpmで20分間遠心分離する（JA-25.50ローター）。その後、ペレットを、20 mM Hepes + 1 mM EDTA (pH 7.4) に再懸濁し、50 mL Dounceホモジナイザーで均質化し、再度遠心分離する。上清の除去後、結合アッセイで使用するまでペレットを-80℃で保存する。このアッセイで使用する場合、膜を氷上で20分間解凍し、10 mLのインキュベーション緩衝液（20 mM Hepes、1 mM MgCl_2 、100 mM NaCl (pH 7.4)）を添加する。次いで、膜をボルテックスして粗膜ペレットを懸濁し、Brinkmann PT-3100 Polyttronホモジナイザーを設定6で15秒間使用して均質化する。膜タンパク質濃度を、BRLブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して決定する。

30

【0540】

B. 結合アッセイ

総結合のために、総体積が50 μL の適切に希釈した膜（50 mM Tris HCl (pH 7.4)、10 mM MgCl_2 、および1 mM EDTAを含むアッセイ緩衝液で希釈、5～50 μg タンパク質）を、96ウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートに添加し、その後、100 μL のアッセイ緩衝液および50 μL の放射性標識された公知のリガンドを添加する。非特異的結合のために、100 μL の代わりに50 μL のアッセイ緩衝液を添加し、50 μL の放射性標識された公知のリガンドを添加する前にさらなる50 μL の10 μM の放射性標識されない公知のリガンドを添加する。次いで、プレートを、室温で60～120分間インキュベートする。Brandellの96ウェルプレート回収機を有するMicroplate Devices GF/C Unifilter濾過プレートによるアッセイプレートの濾過によって結合反応を停止させ、その後、0.9% NaClを含む冷50 mM Tris HCl (pH 7.4) で洗浄する。次いで、濾過プレートの底を密封し、50 μL のOptiphase Supermixを各

40

50

ウェルに添加し、プレートの上部を密封し、プレートを、T r i l u x M i c r o B e t aシンチレーションカウンターで計数する。試験化合物の存在下でより少ない放射性標識リガンドと受容体との間の複合体が形成されるかどうかの決定のために、100 μ Lのアッセイ緩衝液の代わりに100 μ Lの適切に希釈した試験化合物を適切なウェルに添加し、その後、50 μ Lの放射性標識された公知のリガンドを添加する。

【0541】

試験化合物の非存在下での放射性標識された公知のリガンドの特異的結合レベルよりも低い試験化合物の存在下での放射性標識された公知のリガンドの特異的結合レベルは、放射性標識された公知のリガンドと受容体との間の複合体の形成が、試験化合物の非存在下よりも試験化合物の存在下で少ないことを示す。

10

【0542】

実施例10：腸内でのGPR119の発現

種々の組織中でのGPR119 mRNAの発現を、RNアーゼ保護アッセイ（RPA）を使用して決定した。

【0543】

マウス組織のRPAを購入することができる（Clontech）。255 bpのマウスGPR119の保護フラグメントを、pCRII-TOPOクローニングベクター（Invitrogen）にクローニングした。255 bpの保護フラグメントの配列を以下に示した（マウスGPR119コード領域を含むヌクレオチドに下線を引いている）。

【0544】

【化70】

5'-CTGGCCTGCCAGTAATGGCCAGAACGGTGCTGTGACTCTGAGCCTATAGCACAT
CTAATCCTGTCCCATGAGAATCTGAGCTCGCCATCCAGCATGCCTTTGTAAGTGGGA
AGTGCTGCTACCTCACCATGGAGTCATCCTTCTCATTTGGAGTGATCCTTGCTGTCC
TAACCATCCTCATCATTGCTGTTAATGCACTGGTAGTTGTGGCTATGCTGCTATCAA
TCTACAAGAATGATGGTGTGGCCTTTGCTT-3' (配列番号 5)

20

全長プローブサイズは、356 bpであった。プラスミドを、BamH1で線状化し、Sephaglass Bandprep Kit（Amersham）を使用してゲルを精製した。フラグメントのゲル精製後、T7 RNAポリメラーゼ（Ambion Maxiscript Kit）を使用したインビトロ転写によってリボプローブを作製した。プローブを、アクリルアミドゲル電気泳動によって精製し、20 μ gの総RNAと45℃で一晩ハイブリダイズさせた。翌日にハイブリッドをRNアーゼで消化し、5%アクリルアミドゲルで泳動して結果を検出した（Ambion, RPA IIIキット）。インビトロトランスフェクションおよびRPA反応の全手順は、製造者の説明書に従った。

30

【0545】

最も高いレベルのGPR119発現は臍島で認められたが、GPR119は、結腸で発現し、より狭い範囲で小腸で発現することも見出された。図3を参照のこと。

【0546】

実施例11：GLUTag腸内分泌細胞株でのGPR119の発現

ノーザンブロット分析を使用して、GLUTag（Fla垂系統；以下の実施例12を参照のこと）、HIT-T15（ハムスター膵臓 β 細胞株；ATCC番号CRL-1777）、およびNCI-H716（ヒト内分泌細胞株；ATCC番号CRL-251）中のGPR119 mRNAの発現レベルを決定した。GLUTagは、GLP-1を分泌するマウス腸内分泌細胞株である（Brubaker et al., Endocrinology (1998) 139: 4108-4114）。

40

【0547】

RNA Bee（Tel-Test）の使用によって、RNAを組織培養細胞から抽出した。10 μ gの総RNAを、0.8%アガロースゲル電気泳動で分離し、ナイロン膜（

50

Amer sham) にブロットした。RNAブロットを、 ^{32}P 標識マウスGPR119 cDNAプローブとハイブリダイズさせ（例えば、マウスGPR119、GenBank（登録商標）アクセッション番号AY288423を参照のこと）、その後、コントロールとしてのマウスプレプログルカゴンmRNAの ^{32}P 標識cDNAプローブで再探索した。ハイブリダイゼーションシグナルを、オートラジオグラフィによって視覚化した。

【0548】

GLUTag細胞（Fla垂系統；以下の実施例12を参照のこと）は、GPR119およびプレプログルカゴンを発現することが見出された。図4を参照のこと。

【0549】

実施例12：GPR119アゴニストはGLUTag細胞中で細胞内cAMPを上昇させる

GLUTagは、GLP-1を分泌するマウス腸内分泌細胞である（Brubaker et al., Endocrinology (1998) 139:4108-4114）。GLUTag（Fla垂系統）腸内分泌細胞における細胞内cAMPレベルに対するGPR119アゴニストの効果を決定した。GLUTagのFro垂系統を、ネガティブコントロールとして使用した。プローブとしてマウスGPR119 cDNA（例えば、マウスGPR119、GenBank（登録商標）アクセッション番号AY288423を参照のこと）を使用したノーザンブロット分析（挿入図）は、GLUTagのFla垂系統がGPR119を発現することに対して、GLUTagのFlo垂系統は検出可能にGPR119を発現しないことを示した。

【0550】

Glutag（GLUTag-FlaおよびGLUTag-Fro）細胞を、約85%の培養密度で、通常の成長培地を含む15cm組織培養プレートにプレートした。翌日、細胞を、冷掻き取り緩衝液（20mM HEPES、10mM EDTA（pH7.4））を使用して掻き取り、4℃で1000rpmにて17分間スピンした。細胞ペレットを、冷膜洗浄緩衝液（20mM HEPES、0.1mM EDTA（pH7.4））で洗浄し、上記のようにスピンした。膜ペレットを、冷結合緩衝液（20mM HEPES、1mM MgCl_2 、100mM NaCl（pH7.4））に再懸濁し、Polytron（商標）ホモジナイザー（モデル番号PT3100；Brinkman）を使用して7000rpmで10秒間（2回）均質化した。タンパク質濃度を、ブラッドフォードアッセイによって決定した。細胞膜を、結合緩衝液で0.2mg/mLのタンパク質濃度に希釈した（最終アッセイ濃度は、10 μg /ウェルであった）。

【0551】

Flash Plate（商標）アデニリルシクラーゼキット（New England Nuclear；カタログ番号SMP004A）を使用して、シクラーゼアッセイを行った。Flash Plateウェルは、cAMPを認識する特異的抗体も含む光沢のあるコーティングを含む。ウェル中に生成されたcAMPを、cAMP抗体への放射性cAMPトレーサの結合についての直接競合によって定量することができる。

【0552】

シクラーゼアッセイ実施の詳細を、ここに記載する。製造者の説明書に従って、cAMP標準および検出緩衝液（11mL検出緩衝液に対して1 μCi のトレーサー[125I]cAMP（50 μL ）を含む）を調製し、保存した。GPR119アゴニストAR231453を新たに調製し、50 μL の新たに調製した2 $\times$ 再構築緩衝液（20mMホスホクレアチン、20ユニット/50 μL のクレアチンホスホキナーゼ、20 μM GTP、0.2mM ATP、1mM IBMX）で連続希釈した。8つの用量のGPR119アゴニスト（10 μM ～1.27nM）を試験した。96ウェルFlash Plateでアッセイを行った。GPR119アゴニストおよびcAMP標準を、最初に適切なウェルに添加した。次いで、細胞膜をウェルに添加し、プレートを室温で60分間インキュベートした。トレーサー ^3H -cAMPを含む100 μL の検出混合物を、各ウェルに添加した。プレートをさらに2時間インキュベートし、その後にサンプルをWallac Mi

10

20

30

40

50

c r o B e t a シンチレーションカウンターで計数した。次いで、c A M P / ウェルの値を、各アッセイプレート内に含まれる標準 c A M P 曲線から推定した。

【0553】

G P R 1 1 9 アゴニストは、G P R 1 1 9 を発現する G L U T a g - F l a 細胞中で細胞内 c A M P レベルを上昇させるが、G P R 1 1 9 を発現しない G L U T a g - F r o 細胞では上昇させないことが見出された。G P R 1 1 9 アゴニストは、G L U T a g 細胞中で c A M P を、約 4 . 3 n M の E C 5 0 で上昇させることが見出された。図 5 を参照のこと。

【0554】

実施例 13 : G P R 1 1 9 アゴニストは G L U T a g 細胞中で G L P - 1 分泌を刺激する

10

1 日目に、G L U T a g - F l a 細胞（上記の実施例 1 2 を参照のこと）を、完全培養培地（D M E M / 1 0 % F B S）を含む 2 4 ウェルプレート中にプレートした。2 日目に、培養培地を、低グルコース培地（D M E M / 3 m M グルコース / 1 0 % F B S）と置換した。3 日目に、細胞を、1 × P B S で 2 回洗浄した。洗浄した G L U T a g - F l a 細胞を、3 7 ° C および 5 % C O ₂ の組織培養インキュベーター中で、種々の濃度の G P R 1 1 9 アゴニスト（A R 2 3 1 4 5 3）またはポジティブコントロールとしてのホルスコリン（1 μ M）を含む 1 5 m M グルコースを含む無血清 D M E M で刺激した。次いで、上清を回収し、5 0 0 g にて 4 ° C で 5 分間の遠心分離によって明澄化した。上清中に放出された G L P - 1 を、L I N C O R e s e a r c h L a b o r a t o r y から購入した試薬（グルカゴン様ペプチド-1（A c t i v e）E L I S A キット、カタログ番号 E G L P - 3 5 K）を使用した E L I S A によって決定した。

20

【0555】

G L U T a g - F l a 細胞は、G P R 1 1 9 アゴニストで刺激した場合、G L P - 1 を分泌することが認められた。図 6 を参照のこと。

【0556】

実施例 14 : マウスの経口ブドウ糖負荷試験（o G T T）における血糖値の低下に対する G P R 1 1 9 アゴニスト A R 2 4 4 0 6 1 および D P P - I V インヒビターの効果

本明細書中に記載のように、7 ~ 8 週齢の C 5 7 B L / 6 J マウスに経口ブドウ糖負荷試験（o G T T）を行った。一晩絶食したマウス（n = 8 マウス / 処置）に、細管栄養を介して、ビヒクル、G P R 1 1 9 アゴニスト（A R 2 4 4 0 6 1、実施例 1 で使用したものとは異なる）、D P P - I V インヒビター（M K - 0 4 3 1、L A F 2 3 7、F E 1 0 7 5 4 2）、または G P R 1 1 9 アゴニストと D P P - I V インヒビターとの組み合わせを投与した。G P R 1 1 9 アゴニスト A R 2 4 4 0 6 1 を、1 0 m p k または 3 0 m p k（m g 化合物 / k g 体重）で投与した。D P P - I V インヒビター M K - 0 4 3 1 および L A F 2 3 7 を 1 m p k で投与し、F E 1 0 7 5 4 2 を 1 0 m p k で投与した。化合物投与から 1 時間後、グルコースボラス（2 g / k g）を経口送達させ、尾血液サンプルを回収して、0、3 0、6 0、および 1 2 0 分での血糖を測定した。M K - 0 4 3 1 について得られた結果を図 7 に示し、L A F 2 3 7 について得られた結果を図 8 に示し、F E 1 0 7 5 4 2 について得られた結果を図 9 に示す。各処置群について、血糖軌跡曲線をグラフ化し、平均値 + / - 標準誤差（S E M）で得た血糖濃度と共に示す。血糖軌跡の曲線下面積（A U C）を計算し、A U C（ビヒクルコントロールに対する比率）として報告した。

30

40

【0557】

図 7、図 8、および図 9 の検査から、G P R 1 1 9 アゴニスト（実施例 1 で使用したものとはことなる G P R 1 1 9 アゴニスト）のみおよび D P P - I V インヒビター（3 つの異なる各 D P P - I V インヒビター）のみの両方を使用した濃度で測定可能な血糖コントロールが得られるのに対して、G P R 1 1 9 アゴニストと D P P - I V インヒビターとの組み合わせにより、G P R 1 1 9 アゴニストのみまたは D P P - I V インヒビターのみによって得られるレベルよりも高い用量依存性血糖コントロールレベルが得られることが明

50

らかである。

【0558】

上記明細書は、例示の目的で実施例を用いて本発明の原理を教示しているが、添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内にある場合、本発明の実施が通常のバリエーション、適合形態、または改変形態の全てを包含すると理解される。

【図面の簡単な説明】

【0559】

【図1A】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

10

【図1B】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

【図1C】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

【図1D】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

【図2】図2は、マウスのグルコースチャレンジ後の血中GLP-1レベルの増加に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例3を参照のこと。

20

【図3】図3は、腸におけるGPR119の発現を示す。実施例10を参照のこと。

【図4】図4は、GLUTag腸内分泌細胞株におけるGPR119の発現を示す。実施例11を参照のこと。

【図5】図5は、GPR119アゴニストによるGLUTag腸内分泌細胞株における細胞内cAMPレベルの上昇を示す。実施例12を参照のこと。

【図6】図6は、GPR119アゴニストによるGLUTag腸内分泌細胞株におけるGLP-1分泌の刺激を示す。実施例13を参照のこと。

【図7A】図7は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるMK-0431の効果を示す。実施例14を参照のこと。

30

【図7B】図7は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるMK-0431の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【図8A】図8は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるLAF237の効果を示す。実施例14を参照のこと。

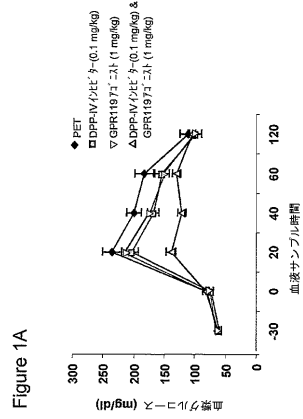
【図8B】図8は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるLAF237の効果を示す。実施例14を参照のこと。

40

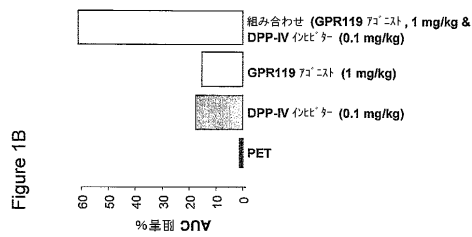
【図9A】図9は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるFE107542の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【図9B】図9は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるFE107542の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【図 1 A】

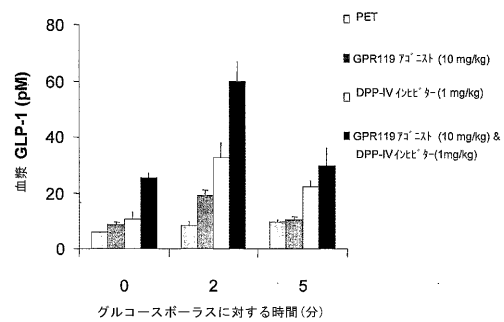


【図 1 B】



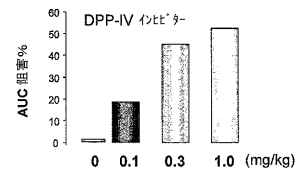
【図 2】

Figure 2



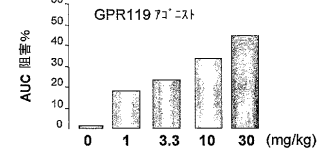
【図 1 C】

Figure 1C



【図 1 D】

Figure 1D



【図 3】

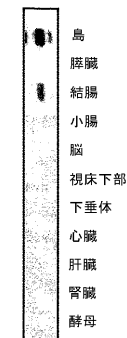
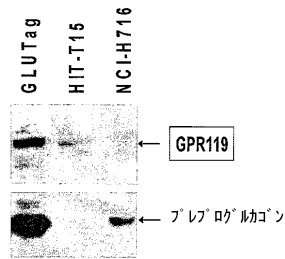


Figure 3. 腸における GPR119 の発現

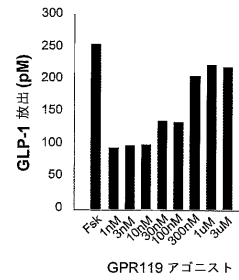
【図 4】

Figure 4. GLUTag細胞におけるGPR119の発現



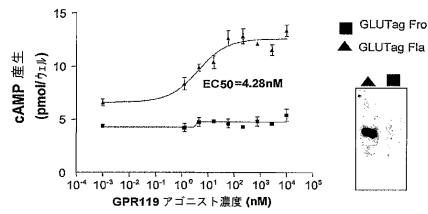
【図 6】

Figure 6. GPR119アゴニストは、GLUTag細胞におけるGLP-1分泌を刺激する

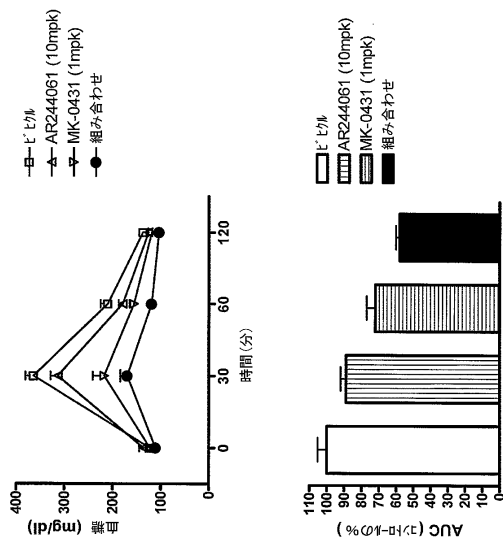


【図 5】

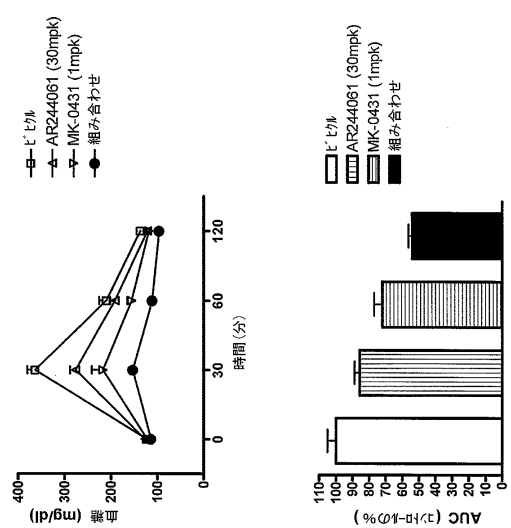
Figure 5. GPR119アゴニストは、GLUTag細胞中のcAMPを上昇させる



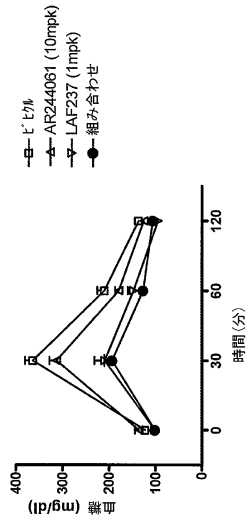
【図 7A】

Figure 7A.
GPR119 アゴニスト AR244061 と MK-0431
との組み合わせ-1

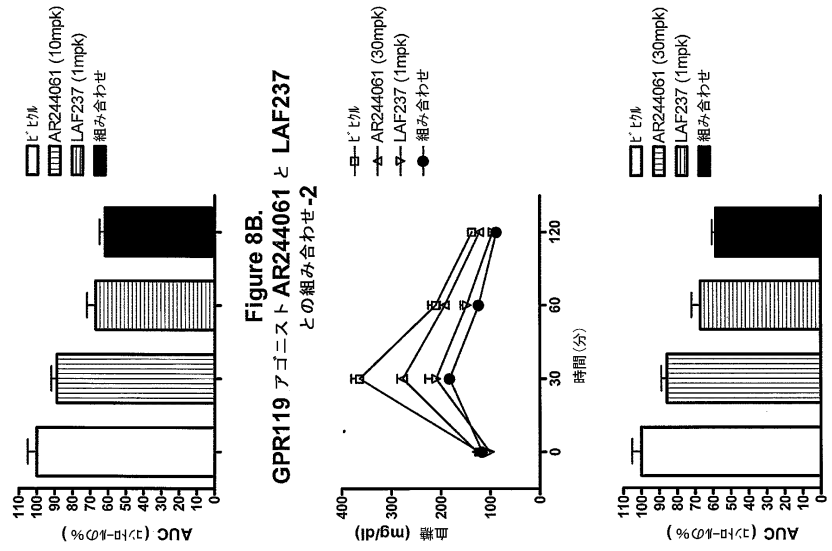
【図 7B】

Figure 7B.
GPR119 アゴニスト AR244061 と MK-0431
との組み合わせ-2

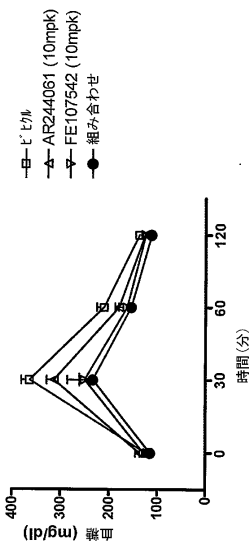
【図 8 A】

Figure 8A.
GPR119 アゴニスト AR244061 と LAF237
との組み合わせ-1

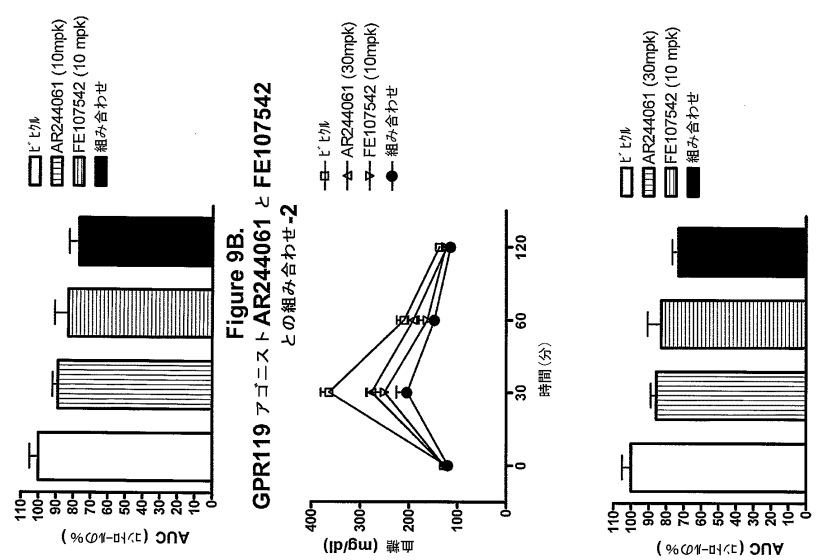
【図 8 B】

Figure 8B.
GPR119 アゴニスト AR244061 と LAF237
との組み合わせ-2

【図 9 A】

Figure 9A.
GPR119 アゴニスト AR244061 と FE107542
との組み合わせ-1

【図 9 B】

Figure 9B.
GPR119 アゴニスト AR244061 と FE107542
との組み合わせ-2

【配列表】

0004912349000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 1 2 N 15/09	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
		C 1 2 N 15/00	Z N A A

(31)優先権主張番号 60/726,880

(32)優先日 平成17年10月14日(2005.10.14)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 チーリャン チュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 8, サン ディエゴ, クリークストーン レーン
1 1 4 8 9

(72)発明者 ジェームス エス. レオナード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 4, サン ディエゴ, ビアチャ ドライブ 1 0
6 6 7

(72)発明者 フッシュェン エー. アルーシャマ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4, エンシニタス, タウンウッド ウェイ 1 3
4

(72)発明者 ロバート エム. ジョーンズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, コルテ ルツ デル ソル
1 0 9 3 7

審査官 石丸 聡

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 6 5 3 8 0 (WO, A 1)

米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 2 2 4 8 7 5 (US, A 1)

特開2 0 0 8 - 1 9 5 7 3 3 (JP, A)

Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 326, pages 744-751 (Epub. Dec. 2004)

Diabetes, vol. 47, pages 1663-1670 (1998)

J. Med. Chem., vol. 46, pages 2774-2789 (2003)

Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 14, pages 1491-1493 (2004)

Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 14, pages 5151-5155 (2004)

B I O C l i n i c a, 第2 1 巻, 第7 3 - 7 6 頁 (2 0 0 6 年)

J. Med. Chem., vol. 48, pages 5025-5037 (Jun. 2005)

J. Med. Chem., vol. 51, pages 5172-5175 (2008)

Endocrinology, vol. 149, pages 2038-2047 (2008)

Endocrinology, vol. 148, pages 2601-2609 (2007)

Nat. Med., vol. 9, pages 1173-1179 (2003)

Ann. N. Y. Acad. Sci., vol. 1035, pages 290-315 (2004)

Diabetes, vol. 54, pages 146-151 (Jan. 2005)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 5 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 0 1

A 6 1 K 3 1 / 4 1 5

A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 6

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

C 1 2 N 1 5 / 0 9

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)