

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5455645号  
(P5455645)

(45) 発行日 平成26年3月26日(2014.3.26)

(24) 登録日 平成26年1月17日(2014.1.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 417/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04 C S P

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

請求項の数 15 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-544271 (P2009-544271)  
 (86) (22) 出願日 平成19年12月27日(2007.12.27)  
 (65) 公表番号 特表2010-514795 (P2010-514795A)  
 (43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/088978  
 (87) 国際公開番号 W02008/083238  
 (87) 国際公開日 平成20年7月10日(2008.7.10)  
 審査請求日 平成22年12月17日(2010.12.17)  
 (31) 優先権主張番号 60/877,903  
 (32) 優先日 平成18年12月28日(2006.12.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 11/964,461  
 (32) 優先日 平成19年12月26日(2007.12.26)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501467038  
 シマベイ セラピューティクス, インコ  
 ーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945  
 45, ハイワード, ベイ センター  
 プレイス 3876  
 (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

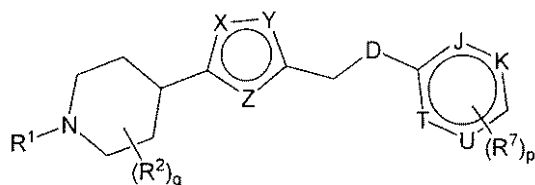
(54) 【発明の名称】 糖尿病および代謝障害を処置するためのヘテロ環式受容体アゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I :

【化 3 5 7】



(II)

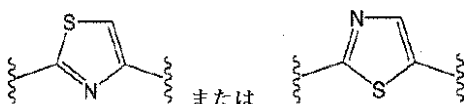
10

の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

D は、O、S および N R<sup>8</sup> からなる群より選択され；

X、Y および Z を有する環は、

【化 3 5 8】



または

であり；

J、K、T および U は、それぞれ独立して、C H および N からなる群より選択され；

20

添え字 p は、0 ~ 4 の整数であり；

添え字 q は、0 ~ 4 の整数であり；

$R^1$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリールおよび 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるメンバーであり、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されているか、または場合により、 $R^a$  と  $R^b$  とが組み合わさって、4 員環、5 員環または 6 員環を形成し、 $X^1$  は、結合、 $C_{2 \sim 6}$  アルケン、 $C_{2 \sim 6}$  アルキン、 $-C(O)-$  および  $-C(O)-(CH_2)_{1 \sim 4}-$  からなる群より選択され、ここで、 $X^1$  の脂肪族部分は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  置換アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、ここで、該置換アルキルは、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $-OR^m$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(S)N(R^m)_2$ 、 $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ 、 $-NR^mC(S)N(R^m)_2$ 、 $-OC(O)N(R^m)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-OS(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-C(=R^m)N(R^m)_2$ 、 $C_{6 \sim 14}$  アリール、 $C_{6 \sim 14}$  アリールオキシ、 $C_{6 \sim 14}$  アリールチオ、アジド、カルボキシル、 $-C(O)OR^m$ 、 $-NR^mC(O)OR^m$ 、 $-OC(O)OR^m$ 、シアノ、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキルオキシ、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキルチオ、 $-NR^mC(=R^m)N(R^m)_2$ 、ハロ、ヒドロキシ、 $-NHOR^m$ 、 $-NR^mN(R^m)_2$ 、5 員 ~ 18 員ヘテロアリール、5 員 ~ 18 員ヘテロアリールオキシ、5 員 ~ 18 員ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、スピロシクロアルキル、 $SO_3H$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-OS(O)_2R^m$ 、 $-C(S)R^m$ 、チオシアネート、チオール、および  $C_{1 \sim 10}$  アルキルチオからなる群より選択される 1 ~ 5 個の置換基を有するアルキル基であり；

$R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1 \sim 5}$  アルキル、 $C_{1 \sim 5}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SO_2R^a$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群より選択されるメンバーであり、添え字 q が 2 であり、 $R^2$  がアルキルまたは置換アルキルである場合、2 個の  $R^2$  メンバーが、場合により環化して環を形成していてもよく；

$R^7$  は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリールおよび 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキシ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されているか；または場合により、 $R^a$  と  $R^b$  とが組み合わさって、4 員環、5 員環または 6 員環を形成し、ここで、該置換アルキルは、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $-OR^m$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

$\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{R}^m)\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、 $\text{C}_{6-14}$  アリールオキシ、 $\text{C}_{6-14}$  アリールチオ、アジド、カルボキシル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{OR}^m$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^m$ 、シアノ、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキルオキシ、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキルチオ、 $-\text{NR}^m\text{C}(=\text{R}^m)\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{NHOR}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、5員～18員ヘテロアリール、5員～18員ヘテロアリールオキシ、5員～18員ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、スピロシクロアルキル、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^m$ 、チオシアネート、チオール、および $\text{C}_{1-10}$  アルキルチオからなる群より選択される1～5個の置換基を有するアルキル基であり；

10

下付き文字mは、0～2の整数であり；

$\text{R}^8$  は、水素、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルおよび $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

$\text{R}^a$  および $\text{R}^b$  は、それぞれ独立して、水素、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{1-10}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $\text{C}_{2-10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$  アルキニル、アリール、5～6員環ヘテロアリールおよびアリール $\text{C}_{1-4}$  アルキルからなる群より選択され；ここで、前記 $\text{R}^a$  および $\text{R}^b$  のそれぞれの脂肪族部分は、ハロ、 $-\text{OR}^n$ 、 $-\text{OCOR}^n$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{SR}^n$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{NR}^n\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^n)_2$  および $-\text{NR}^n\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^n)_2$  からなる群より選択される1～3個のメンバーで場合により置換されており、 $\text{R}^n$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり；

20

前記アリール部分および前記ヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $-\text{OR}^m$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{SR}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{CO}_2\text{R}^m$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^m)_2$  および $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^m)_2$  から選択される1～3個のメンバーで場合により置換されており、 $\text{R}^m$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり；

30

前記化合物の分子量は、1200未満である、  
 化合物またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項2】

DがOである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

J、T、KおよびUが全てCHである、請求項2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

$\text{R}^7$  が、それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$  アルキル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群より選択され、添え字pが、1～2の整数である、請求項3に記載の化合物。

40

#### 【請求項5】

$\text{R}^7$  が、それぞれ、テトラゾリルまたはメチルスルホニルである、請求項4に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$\text{R}^1$  が、 $-\text{X}^1-\text{COR}^a$ 、 $-\text{X}^1-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^1-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup> が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、置換イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>1</sup> が、ピリミジニル、置換ピリミジニル、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、オキサジアゾリル、および置換オキサジアゾリルからなる群より選択される、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

R<sup>1</sup> がピリジンまたはピリミジンであり、場合により、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される 1 - 2 個の置換基で置換されている、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

J、T および U が全て CH であり、D が O であり、X が S であり、Y が CH であり、Z が N であり；R<sup>1</sup> が、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピリジルおよび置換ピリジルからなる群より選択され、R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、フルオロおよびテトラゾリルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - アセチルアミノ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - ベンゼンスルホニルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - { 4 - [ 4 - ( 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - フェノキシメチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニルスルファニルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - ベンゼンスルホンアミド；

2 - { 4 - [ 4 - ( 2, 6 - ジクロロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン；

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン；

5 - エチル - 2 - ( 4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル ) - フェノキシメチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - ピリミジン；

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン；

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン；

10

20

30

40

50

6 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - ベンゾ [ 1 , 3 ] オキサチオール - 2 - オン ;  
 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;  
 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメタンスルフィニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソブチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 アダマンタン - 1 - イルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 メチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - フルオロ - フェニルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ナフタレン - 1 - イルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソブチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ペンチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - フルオロ - エチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ブチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ヘキシルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エチル - ヘキシルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - エチルエステル ;  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 ;  
 アダマンタン - 1 - イル - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) -

10

20

30

40

50

- チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ;
- { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] -
- ピペリジン - 1 - イル } - ピリジン - 3 - イル - メタノン ;
- 3 , 3 - ジメチル - 1 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 1 - オン ;
- オキソ - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール
- 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 酢酸 メチルエステル ;
- 3 - オキソ - 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チ
- アゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸 - エチルエステル ;
- ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル -
- フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ジエチルアミド ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - エチルアミド ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - メトキシ - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 , 6 - ジメチルピリミジン ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾー
- ル - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チ
- アゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオ
- キシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - ブロモ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チ
- アゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 4 , 5 - ジクロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシ
- メチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシ
- メチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェ
- ノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チ
- アゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - ヘブチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾ
- ール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル
- ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - ペンチル - ピリミジン ;
- 5 - ヘブチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - ペンチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -

- チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 5 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 5 - プロピル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 5 - メトキシ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 5' - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ビピリジニル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - 5', 6' - ビス - トリフルオロメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ; 6', 2'' ] ターピリジン ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - 5' - トリフルオロメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ビピリジニル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ビピリジニル - 5' - カルボアルデヒド ;
- 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ベンゾオキサゾール ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - 5' - トリフルオロメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ビピリジニル ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - エチル ] - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - ヒドロキシ - 4 - [ 4 - ( 4 - メチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - ヒドロキシ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - ピリミジン ;
- 4 - { 4 - [ ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2

- イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;
- 1 - ( 3 - エチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;
- 1 - ( 3 - シクロプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 1 - ( 3 - トリフルオロメチル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 アミド ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン ;
- 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 5 - エチル - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 5 - エチル - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - イルアミン ;
- N - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - イル ) - アセトアミド ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニルカルバモイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメタンスルフィニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - ピロール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - { 4 - [ ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン ;
- N - ( 4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - フェニル ) - ホルムアミド ;
- N - ( 4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - フェニル ) - メタンスルホンアミド ;



- 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン ;
- 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - プロピオニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - アセチル - 2 - フルオロ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - エトキシカルボニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - カルボキシ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - ベンジルオキシ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 2 - アセチルアミノ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - ( 4 - フェノキシメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - { 4 - [ ( 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - 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 ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエステル ;
- 4 - [ 4 - ( 4 - ブロモ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - アミン ;
- 4 - { 4 - [ ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 4 - ( 4 - { [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - エチルアミノ ] - メチル } - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
- 3 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - 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 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 アリルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 シクロヘキシルエステル ;

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエステル ;

1 - イソプロピル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;

1 - プロピル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;

3, 3 - ジメチル - 1 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 2 - オン ;

1 - ブチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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 ;

1 - メタンスルホニル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル )  
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ;

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ヘプチルエステル；

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン ;

2 - tert - ブトキシ - 1 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン ;

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;

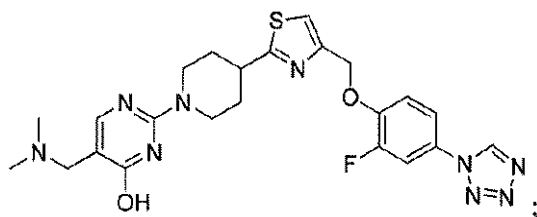
2 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン ;

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - ピロール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;

{ 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル ) - アミン ;

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - イソプロピル - ピリミジン ;

【化 3 5 9】



5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシ  
メチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;

- 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン ;
- 5 - デシル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 6 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 4 - カルボン酸 メチルエステル ;
- 4 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - クロロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 6 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 4 - カルボン酸 ;
- 5 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 4 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - フルオロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - チアゾール - 5 - カルボン酸 - エチルエステル ;
- 4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン ;
- 3 - クロロ - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリダジン ;
- 2 - テトラゾール - 1 - イル - 5 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピラジン ;
- { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - アミン ;
- 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン ;

10

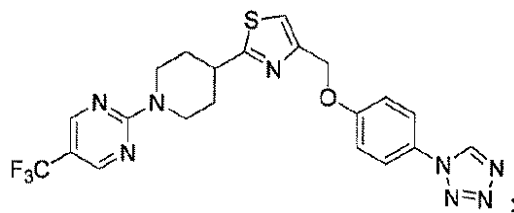
20

30

40

50

5 - ブチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 4 - ( 4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - フェニル ) - モルホリン ;  
 5 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 3' - クロロ - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 5' - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビピリジニル ;  
 3' - クロロ - 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 5' - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビピリジニル ;  
 5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 3' , 5' - ジクロロ - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビピリジニル ;  
 3' - クロロ - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビピリジニル - 5' - カルボン酸 - エチルエステル ;  
 5' - クロロ - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビピリジニル - 3' - カルボン酸 - メチルエステル ;  
 5 - エチル - 2 - { 3 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン ;  
 5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 5 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン ;  
 【化 3 6 0】

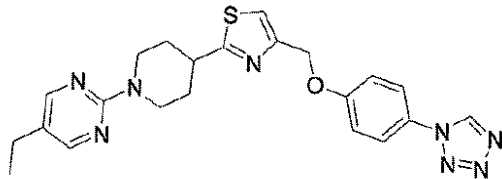


4 - ( 4 - { [ ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;  
 { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - メチル - アミン ;

4 - [ 4 - ( 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ; および  
 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 アリルエステル  
 からなる群より選択される、化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

【化 3 6 1】



10

である請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

医薬的に許容される賦形剤と、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

I 型糖尿病、II 型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群より選択される疾患または状態を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

20

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物を含む、I 型糖尿病、II 型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群より選択される疾患または状態を治療するための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2006 年 12 月 28 日に提出された第 60 / 877 , 903 号への優先権を主張する。

30

【0002】

( 政府援助研究又は開発に基づく発明に対する権利の陳述 )

適用なし。

【0003】

( 配列表、表、コンピュータプログラムリスト別表の C D 提出の参照 )

適用なし。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

40

糖尿病は、I 型糖尿病と II 型糖尿病の、2 つの臨床的な症候群に分けることができる。I 型糖尿病 ( すなわちインスリン依存性糖尿病 ) は、インスリンを産生する膵臓ランゲルハンス島の細胞 ( 以下、「膵島細胞」または「島細胞」と称する ) が広範囲にわたって失われることを特徴とする、慢性の自己免疫疾患である。これらの細胞の破壊が進むと、インスリン分泌量が低下し、正常な血糖値 ( 正常な血中グルコース濃度 ) に必要な量よりも分泌量が低下すると、やがて高血糖 ( 血中のグルコース濃度が異常に高い状態 ) になる。この免疫応答の実際の引き金は何なのかは知られていないが、I 型糖尿病患者は、膵臓細胞 ( 以下、「細胞」と称する ) に対して高濃度の抗体を有している。しかし、これらの抗体の濃度が高い全ての患者が I 型糖尿病を発症するわけではない。

【0005】

50

ⅠⅠ型糖尿病（すなわち非インスリン依存性糖尿病）は、筋肉、脂肪および肝臓の細胞がインスリンに正常に反応しなくなると、発症する。この反応しなくなること（インスリン抵抗性と呼ばれる）は、上述の細胞のインスリン受容体の数が減少すること、または細胞内のシグナル伝達経路の機能不全、またはこの両方が原因となる場合がある。細胞は、まず、インスリン放出量を増やすことによって、インスリン抵抗性を相殺しようとする。時間が経過すると、細胞は、正常なグルコース濃度を維持するのに十分なインスリンを産生することができなくなり、この事象は、ⅠⅠ型糖尿病へと進行したことを示す（Kahn SE、Am. J. Med. (2000) 108 補遺 6a、2S-8S）。

#### 【0006】

ⅠⅠ型糖尿病の特徴である空腹時の高血糖は、インスリン抵抗性と、細胞の機能不全という病変が組み合わさった結果生じる。細胞の機能不全には、以下の2つの要素がある。第1の要素は、基礎インスリン放出量の上昇が、肥満体のインスリン抵抗性を有する糖尿病の前状態およびⅠⅠ型糖尿病で観察されることである（非刺激性のグルコース濃度が低い状態で起こる）。第2の要素は、高血糖チャレンジ試験に反応し、すでに上昇した基礎インスリン放出量よりもさらにインスリン放出量を上げることができないことである。この病変は、糖尿病の前状態では存在せず、血糖が正常なインスリン抵抗性状態から、明らかな糖尿病へと移行する間の状態の特徴であると考えられる。現時点では、糖尿病の治療法は存在しない。糖尿病の従来の治療法は非常に限定的なものであり、合併症を最小限にするか、または遅らせるために、血中グルコース濃度を制御しようとすることに焦点が当てられている。現在の治療は、インスリン抵抗性を標的とする治療（メトホルミン、チアゾリジンジオン（「TZD」））、または細胞からのインスリン放出を標的とする治療（スルホニルウレア、エクセナチド）のいずれかである。スルホニルウレアおよび細胞を脱分極する作用がある他の化合物は、血中グルコース濃度と無関係にインスリンを分泌させるため、低血糖の副作用がある。承認薬であるバイエッタ（エクセナチド）は、グルコース濃度が高い状態で、インスリン分泌のみを刺激するが、経口で利用可能ではなく、注射しなければならない。ジャヌビア（シタグリブチン）は、最近承認された別の薬物であり、インクレチンホルモンの血中濃度を上げ、インスリン分泌量を高め、グルカゴン分泌量を下げることができ、他のよくわかっていない効果も有する。しかし、ジャヌビアおよび他のジペプチジルペプチダーゼⅣ阻害剤は、他のホルモンおよびペプチドの組織濃度にも影響を与えることがあり、この広範囲にわたる影響が長く続くどのような結果をもたらすかは、完全にはわかっていない。グルコース依存性の様式でインスリン分泌を刺激する経口薬物が、依然として必要とされている。

#### 【0007】

インスリン抵抗性が進行性であり、インスリンを分泌する膵臓細胞が失われることは、ⅠⅠ型糖尿病の主な特徴である。通常は、筋肉および脂肪でインスリン感受性が低下すると、細胞からのインスリン分泌量を上げて、相殺する。しかし、細胞の機能が失われ、量が減ると、インスリンの量が不十分となり、糖尿病になる（Kahn BB、Cell 92: 593-596、1998；Cavaghan MKら、J. Clin. Invest. 106: 329-333、2000；Saltiel AR、Cell 104: 517-529、2001；Prentki MおよびNolan CJ、J. Clin. Invest. 116: 1802-1812、(2006)；およびKahn SE、J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 4047-4058、2001）。さらに、高血糖は、細胞の機能低下を促進する（UKPDS Group、J. A. M. A. 281: 2005-2012、1999；Levy Jら、Diabetes Med. 15: 290-296、1998；およびZhou YPら、J. Biol. Chem. 278: 51316-23、2003）。対立遺伝子変異がⅠⅠ型糖尿病のリスク増大と関連するいくつかの遺伝子が、細胞で選択的に発現する（Bell GI and Polonsky KS、Nature 414: 788-791、(2001)；Saxena Rら、Science、(2007) 4月26日；[オンラインで公開、印刷前]；およびValgerdur Steinhorsdottir

10

20

30

40

50

ら、Nature Genetics (2007) 4月26日；[オンラインで公開、印刷前] )。

#### 【0008】

膵島の 細胞からのインスリン分泌は、血中グルコース濃度が上がることによって誘発される。グルコースは、主に 細胞および肝臓の選択的トランスポーターであるGLUT2によって、細胞に取り込まれる(Thorens B. Mol Membr Biol . 2001 10月~12月；18(4)：265-73)。細胞内に入ると、グルコースは、グルコキナーゼによってリン酸化される。グルコキナーゼは、糖代謝の不可逆的な律速段階を触媒するため、細胞での主要なグルコースセンサである(Matschinsky FM. Curr Diab Rep . 2005年6月；5(3)：171-6) 10。グルコキナーゼによるグルコース-6-リン酸の産生速度は、細胞周囲のグルコース濃度に依存し、したがって、この酵素は、血中のグルコース濃度および細胞による全体的なグルコース酸化速度に直接的な相関関係がある。グルコキナーゼが変異すると、ヒトにおけるグルコース依存性インスリン分泌に異常があらわれ、この事実は、このヘキソキナーゼ群が、グルコースに対する島の応答に重要な役割をはたすことのさらなる証拠である(Gloyd ALら、J Biol Chem . 2005年4月8日；280(14)：14105-13 . 2005年1月25日にオンラインで公開)。グルコキナーゼの低分子活性化剤は、インスリン分泌量を高め、この酵素の役割を糖尿病の治療に利用する経路を提供できる可能性がある(Guertin KR and Grimsby J. C 20 Curr Med Chem . 2006；13(15)：1839-43；およびMatschinsky FMら、Diabetes 2006年1月；55(1)：1-12) 20。解糖およびミトコンドリアでの酸化的リン酸化による糖代謝によって、最終的にATPが産生され、細胞で産生するATPの量は、細胞が接触したグルコースの濃度と直接的に相関関係がある。

#### 【0009】

グルコース濃度が高いと、ADPに対するATPの比率が高くなり、チャンネル複合体のSUR1サブユニットとの相互作用を経て、Kir6.2チャンネルが閉じる。細胞の血漿膜で上述のチャンネルが閉じると、膜の脱分極が起こり、次いで、電位依存性カルシウムチャンネル(VDCC)が活性化する(Ashcroft FMおよびGribble FM、Diabetologia 42：903-919、1999；およびSeino S、Annu Rev Physiol . 61：337-362、1999)。カルシウムイオンの取り込みおよび細胞内貯蔵部からのカルシウムの放出は、インスリン顆粒のエキソサイトーシスの引き金となり、インスリンが血流に分泌される。Kir6.2チャンネルを閉じる薬剤(例えば、スルホニルウレアおよびメタグリチニド)(Rendell M. Drugs 2004；64(12)：1339-58；およびBlickle JF、Diabetes Metab . 2006年4月；32(2)：113-20)によって、膜の脱分極が起こり、この薬剤は、グルコース依存性の様式で、インスリン分泌を刺激する。カリウムチャンネルを開ける物質(例えば、ジアゾキシド)は、Kir6.2チャンネルを閉じたためATP/ADP比が上がることを防ぐことによって、インスリン分泌を阻害する(Hansen JB. Curr Med Chem . 2006；13(4)：361-76) 40。カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、ベラパミルおよびニフェジピン)は、インスリン分泌も阻害する(Henquin, J. C. (2004) Diabetes 53、S48-S58)。スルホニルウレアおよびメタグリチニドは、臨床において有効なグルコース低下剤であるが、これらの物質は、グルコース濃度とは無関係に作用する。これらの物質が血中グルコース濃度とは無関係に作用するため、これらの薬物は低血糖を引き起こすことがある。

#### 【0010】

細胞からのグルコース依存性インスリン分泌は、多くの神経伝達物質および血液由来のホルモンに依存し、局所的な島内部の因子に依存する。島の迷走神経支配によるCNS活性化によって、例えば、アセチルコリン、およびペプチド、例えば、血管作動性腸ポリ 50

ペプチド(VIP)、ガストリン放出ペプチド(GRP)および下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)のような低分子が放出されることがある。G<sub>q</sub>結合型GPCR M3ムスカリン受容体によるホスホリパーゼCのアセチルコリン活性化により、細胞内の貯蔵部からCa<sup>++</sup>が放出される(Gilon PおよびHenquin JC. Endocr Rev 2001年10月; 22(5) 565-604)。さらに、コリン作動性アゴニストによって、血漿膜がわずかにNa<sup>+</sup>依存性の脱分極を起こし、この脱分極は、グルコースから開始する脱分極と協調して働くことができ、インスリン放出量を上げる(Gilon PおよびHenquin JC. Endocr Rev 2001年10月; 22(5) 565-604)。VIPおよびPACAPは、それぞれ、細胞のG<sub>q</sub>結合型GPCR(PAC1、VIPR1およびVIPR2)の重複するセ

10

【0011】

細胞のcAMPの増加は、刺激性のグルコース濃度で、インスリン分泌を実質的に増強する効果を有する(以下を参照)。残念なことに、グルコース刺激性インスリン分泌の多くの増強剤は、島の外側にも影響を及ぼしてしまうため、糖尿病治療薬として使用するには制限がある。例えば、最も利用可能で選択的なムスカリン作動薬は、インスリン分泌を刺激するが、複数の組織で複数の望ましくない応答を刺激してしまう(Rhoades RAおよびTanner GA編(2003) Medical Physiology、第2版、Lippincott, Williams and Wilkins ISBN

20

0-7817-1936-4)。同様に、VIPおよびPACAPの受容体は、複数の臓器系に存在し、再生系、免疫系および他の多様なシステムに影響を及ぼし、グルコース依存性インスリン分泌の特異的な向上剤としてあまり魅力的ではない。

【0012】

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分泌促進ポリペプチド(GIP、胃抑制ポリペプチドとしても知られる)のようなインクレチンホルモンは、島細胞(細胞を含む)表面で特定のG<sub>s</sub>結合型GPCR受容体に結合し、細胞内cAMPを高める(非特許文献1)。これらのホルモンの受容体は他の細胞および組織にも存在するが、これらのペプチドの効果を全体的に合計すると、生体内での糖代謝制御に有益であると考えられる(非特許文献2、2006年12月21日にオンラインで公開)。GIPおよびGLP-1は、それぞれ腸のK細胞およびL細胞で産生され、分泌され、これらのペプチドホルモンは、腸管内腔に入った栄養分の直接的な作用および食物の消化から生じる神経刺激の両方によって、食事に応答して放出される。GIPおよびGLP-1は、プロテアーゼジペプチジル-ペプチダーゼIV(DPP IV)の作用によってヒトの血流での半減期は短く、このプロテアーゼの阻害剤は、インクレチンペプチドの活性形態の濃度を上げる能力があるため、血中グルコース濃度を低下させる場合がある。しかし、DPP IV阻害剤を用いて得ることができるグルコース濃度の低下は、これらの薬物が、インクレチンホルモンの内因性放出に依存しているため、ある程度限界がある。GIP受容体またはGLP-1受容体に結合するが、血清プロテアーゼ開裂には耐性があるペプチド(例えば、エクセナチド(バイエッタ))およびペプチド結合体は、実質的に血中グルコースを低下させることがある(非特許文献3)が、これらのインクレチン模倣物は、注射しなければならず、高い確率で吐き気を誘発する傾向があり、II型糖尿病の集団に一般的に使用するのに理想的な治療法であるとはいえない。DPP IV阻害剤およびインクレチン模倣物の臨床的な成功は、理想とは程遠いが、血中でインクレチン活性を増加させるか、または細胞内でcAMPを直接刺激する化合物の潜在的な有用性という点では、成功である。ある研究によって、GIPに対する細胞の応答性が、II型糖尿病

30

40

50



では低下していることが示された（非特許文献4；および非特許文献5）。この応答性を回復すること（非特許文献6）は、*in vivo*で細胞の機能を向上させる有望な方法である。

#### 【0013】

インクレチン活性を高めることは、グルコース依存性インスリン分泌によい効果を示し、血中グルコースを低下させる他の機構にもよい効果を示すと考えられるため、腸のK細胞およびL細胞からのインクレチン放出量を増やす治療アプローチを探索することは、興味深いことである。インクレチン放出量を高めることは、代謝制御不全のこの要素を改善すると考えられるため、GLP-1分泌は、II型糖尿病を軽減すると考えられる（非特許文献7）。腸管内のグルコースおよび脂肪のような栄養分は、アピカル受容体と相互作用することによって、インクレチンの分泌を促す（非特許文献7）。GLP-1およびGIPの放出は、神経の刺激によって生じる場合もあり、アセチルコリンおよびGRPは、インスリン分泌に関して細胞に対する神経伝達物質の効果とおそらく似た様式で、インクレチン放出を高め得る（Brubaker P、Ann N Y Acad Sci. 2006年7月；1070：10-26；およびReimann Fら、Diabetes 2006年12月；55（補遺2）：S78-S85）。ソマトスタチン、レプチンおよび遊離脂肪酸も、インクレチン分泌を調整すると考えられる（Brubaker P、Ann N Y Acad Sci. 2006年7月；1070：10-26；およびReimann Fら、Diabetes 2006年12月；55（補遺2）：S78-S85）。しかし、現時点で、この方法が、インクレチン分泌を促進する経路に選択的に治療利益を与える様式であるとは考えられない。糖尿病の治療においてインクレチン分泌を刺激する経口薬物が必要とされている。

#### 【0014】

インクレチンは、動物モデルにおいて、細胞の増殖速度を高め、細胞のアポトーシス率を低下させることがあり（Farilla Lら、Endocrinology 2002年11月；143（11）：4397-408）、ヒトの島において、*in vitro*で細胞の増殖速度を高め、細胞のアポトーシス率を低下させることがある（Farilla Lら、Endocrinology 2003年12月；144（12）：5149-58）。これらの変化の正味の結果は、細胞の数および島の大きさの増加であり、これによってインスリン分泌能力が高まるはずであり、抗糖尿病治療の別の望ましい目的である。さらに、GLP-1は、アポトーシスをブロックすることによって、ストレプトゾトシンのような薬剤の破壊効果から島を保護することもわかっている（Li Yら、J Biol Chem. 2003年1月3日；278（1）：471-8）。サイクリンD1は、細胞サイクルの進行の重要な制御因子であるが、GLP-1によって上方修正され、cAMPおよびPKAの活性を高める他の薬剤も同様の効果を有する（Friedrichsen BNら、J Endocrinol. 2006年3月；188（3）：481-92；およびKim MJら、J Endocrinol. 2006年3月；188（3）：623-33）。サイクリンD1遺伝子の転写の増加は、CREB（cAMP応答要素結合性）転写因子のPKAリン酸化に応答して起こる（Hussain MAら、Mol Cell Biol. 2006年10月；26（20）：7747-59）。糖尿病治療において、細胞の数および島の大きさを増加させる経口薬物が必要とされている。

#### 【0015】

さらに、この第2のメッセンジャーが、ホスホジエステラーゼによってAMPに分解するのを抑制することによって、細胞のcAMP濃度は高まる（Furman BおよびPyne N、Curr Opin Investig Drugs 2006年10月；7（10）：898-905）。細胞にはいくつかの異なるcAMPホスホジエステラーゼが存在し、これらの多くは、グルコース依存性インスリン分泌を抑制するのに役立つことがわかっている。cAMPホスホジエステラーゼの阻害剤（PDE1C、PDE3B、PDE10を含む）は、*in vitro*および*in vivo*でインスリン分泌量

10

20

30

40

50

を高めることがわかっている (Han Pら、J Biol Chem. 1999年8月6日; 274(32): 22337-44; Harndahl Lら、J Biol Chem. 2002年10月4日; 277(40): 37446-55; Walz HAら、J Endocrinol. 2006年6月; 189(3): 629-41; Choi YHら、J Clin Invest. 2006年12月; 116(12): 3240-51; および Cantin LDら、Bioorg Med Chem Lett. 2007年5月15日、17(10): 2869-73) が、これまでに、望ましくない影響を避けるのに必要な、細胞種への選択性を有するPDEはみつかっていない。しかし、インクレチンおよびアデニル酸シクラーゼを刺激する他の薬剤の効果を増幅する可能性があるため、この分野は、依然として活発な観察対象である。

10

#### 【0016】

細胞でcAMPが増加することによって、グルコース依存性インスリン分泌を高め得る機構は、複数存在すると考えられる。従来から、cAMPの細胞内効果の多くは、cAMP依存性プロテインキナーゼ(プロテインキナーゼA、PKA)によって媒介される (Hatakeyama Hら、J Physiol. 2006年1月15日; 570(Pt 2): 271-82)。PKAは、2つの制御領域と2つの触媒領域との複合体からなっており、触媒領域へのcAMPの結合によって触媒領域が放出され、タンパク質リン酸化活性が高まる。キナーゼ活性の下流にある効果の1つは、インスリンエクソサイトーシスの効率が高まることである (Gromada Jら、Diabetes 1998年1月; 47(1): 57-65)。別のcAMP結合タンパク質は、Epac、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)であり (Kashima Yら、J Biol Chem 2001年12月7日; 276(49): 46046-53 2001年10月11日にオンラインで公開; および Shibasaki Tら、J Biol Chem 2004年2月27日; 279(9): 7956-61)、cAMP依存性であるが、PKA非依存性のインスリンエクソサイトーシスの増加を媒介する。cAMPによって活性化されたEpacは、細胞内Ca<sup>++</sup>の放出量を高めることがある (Holz GG、Diabetes 2004年1月; 53(1): 5-13)。インスリン分泌に対するcAMPの効果は、グルコース濃度の上昇に依存し、膵臓の細胞でcAMPが増えることは、I型糖尿病の治療の重要なゴールである。

20

#### 【0017】

細胞でのcAMPの細胞内濃度を高める薬剤は、グルコース依存性の様式でインスリン分泌を高める (Miura Yおよび Matsui H、Am J Physiol Endocrinol Metab (2003) 285, E1001-E1009)。cAMPを高める1つの機構は、Gタンパク質結合型細胞表面受容体の作用によるものであり、アデニル酸シクラーゼ酵素を刺激し、より多くのcAMPを産生する。GLP-1(エクセナチドの標的である)は、このような受容体の例である (Thorens Bら、Diabetes (1993) 42, 1678-1682)。糖尿病の治療において、cAMPの細胞内濃度を上げる経口薬物が必要とされている。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

40

#### 【0018】

【非特許文献1】Drucker DJ、J Clin Invest. 2007年1月; 117(1): 24-32

【非特許文献2】Hansotia Tら、J Clin Invest. 2007年1月; 117(1): 143-52

【非特許文献3】Gonzalez Cら、Expert Opin Investig Drugs 2006年8月; 15(8): 887-95

【非特許文献4】Nauck MAら、J Clin Invest. (1993) 91: 301-307

【非特許文献5】Elahi Dら、Regul Pept. (1994) 51: 63-

50

7 4

【非特許文献6】Meneilly GSら、Diabetes Care、1993年1月；16(1)：110-4

【非特許文献7】Vilsbøll Tら、Diabetes 50：609-613

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0019】

非常に驚くべきことに、本願発明者らは、別のGタンパク質結合型受容体（「GPCR」）の新規アゴニストであるIC-GPCR2が、糖尿病の治療に有用であることを発見した。IC-GPCR2は、細胞内のcAMP濃度を上げることもある（生物学に関する実施例1のin vitro活性の表1を参照）。さらに、IC-GPCR2は、RUP3およびGPR119と呼ばれることもある。このようなcAMP濃度の上昇は、グルコース依存性の様式でインスリン分泌を高め（生物学に関する実施例2、3および5を参照）、特に、II型糖尿病の治療に有用である。本明細書に記載の新規アゴニストは、経口で活性であり（生物学に関する実施例3および5を参照）、エクセナチドとは顕著に異なる特徴を示す。さらに、生物学に関する実施例5は、糖尿病ZDFラットにおける、グルコース濃度、インスリン分泌の改善および体重に対する、GPR119アゴニストの効果に関するデータを提供する（図3、4および5を参照）。生物学に関する実施例6は、本発明のGPR119アゴニストが、トリグリセリドおよびグルコースを低下させる効果を示す。生物学に関する実施例4は、GPR119が組織特異的に発現することを示している。さらに、本願発明者らは、IC-GPCR2に対応する核酸プローブが、膵島にきわめて豊富に含まれ（その大部分は細胞）、試験した他の組織では検出されなかったことを発見した（図1および2を参照）。この驚くべき事象は、本発明で記載の新規アゴニストが、膵島（細胞を含む）が罹患する疾患（例えば糖尿病）を診断するのに有用であることを意味する。細胞内cAMP濃度を高めることができるIC-GPCR2アゴニストは、細胞に基づくスクリーニングを用いて特定される（生物学に関する実施例1を参照）。

10

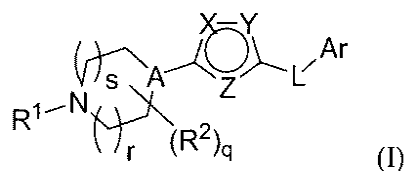
20

【0020】

本発明は、式Iであらわされる化合物、

【0021】

【化1】



(I)

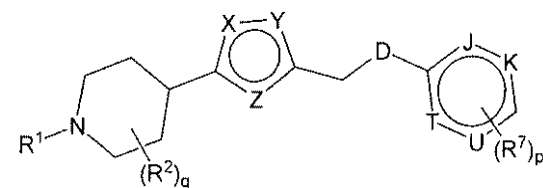
およびこの化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【0022】

さらに、本発明は、式IIであらわされる化合物、

【0023】

【化2】



(II)

および式IIの化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【0024】

さらに、以下にさらに詳細に記載されるように、1つ以上の上述の化合物または組成物

30

40

50

を用い、ⅠⅠ型糖尿病および他の疾患および状態を治療する方法も提供する。さらに、本発明は、本明細書の1つ以上の化合物を用い、環状AMP(cAMP)の細胞内濃度を上げる方法を提供する。さらに、上述の化合物を使用し、哺乳動物(特にヒト)において、インスリン産生を刺激し、インスリン、グルカゴン様ペプチド1(GLP1)およびグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド(GIP)の分泌を刺激してもよい。さらに、本明細書に記載の化合物は、血中グルコースを低下させる治療が必要な被験体に投与する場合、血中グルコースを低下させるのに有用である。さらに、本発明の化合物は、このような治療が必要な血中トリグリセリドレベルを低下させるのにも有用である。

#### 【0025】

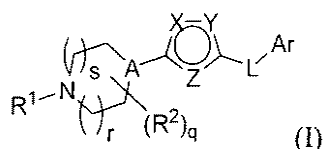
関連する局面では、本発明は、式Ⅰまたは式ⅠⅠの標識された化合物を用い、多くの疾患および状態を診断する方法を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式Ⅰ：

#### 【化355】



の化合物およびその医薬的に許容される塩およびエステルであって、式中、X、YおよびZは、それぞれ独立して、O、N、N(R<sup>3</sup>)、SおよびC(R<sup>3</sup>)からなる群より選択され、X、YおよびZのうち少なくとも1個は、O、N、N(R<sup>3</sup>)およびSから選択され；

添え字  $r$  は、0 ~ 3 の整数であり；

添え字  $s$  は、0 ~ 3 の整数であり、 $r + s$  の合計は4以下であり；

添え字  $q$  は、0 ~ 4 の整数であり；

A は、C(R<sup>4</sup>)またはNであり；

L は、 $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$  は、2 ~ 4 の整数であり、少なくとも1個のCH<sub>2</sub>は、O、N(R<sup>5</sup>)、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>と置換されており、残りの任意のCH<sub>2</sub>は、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルおよびC<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキルから選択される1個または2個のメンバーで置換されており；

Ar は、5 ~ 10 員環のアリール基またはヘテロアリール基であり、これらは、1 ~ 5 個のR<sup>6</sup>置換基で場合により置換されており；

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるメンバーであり、前記ヘテロシクロ基および前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO<sub>2</sub>、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される1 ~ 4 個の置換基で置換されており；X<sup>1</sup> は、結合、 $-C(O)-$  および  $-C(O)-(CH_2)_{1-4}-$  からなる群より選択され、ここで、X<sup>1</sup> の脂肪族部分は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルおよびC<sub>1</sub> ~ 4 ハロアルキルから選択される1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており；

R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a$

$R^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SO_2R^a$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群より選択されるメンバーであり；

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリールおよび  $OR^a$  からなる群より選択されるメンバーであり；

$R^4$  は、H、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OR^a$  および CN からなる群より選択されるメンバーであり；

$R^5$  は、 $-R^a$ 、 $-COR^a$  および  $-SO_2R^a$  からなる群より選択されるメンバーであり；

$R^6$  は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、CN、 $NO_2$ 、  
 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、  
 4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリール基および 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群より選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基の各々は、ハロ、オキソ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、添え字 m は、0 ~ 2 の整数であり；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、アリール、5 ~ 6 員環ヘテロアリールおよびアリール  $C_{1-4}$  アルキルからなる群より選択され；ここで、前記  $R^a$  および  $R^b$  のそれぞれの脂肪族部分は、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)N(R^n)_2$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)_2N(R^n)_2$ 、 $-NR^nS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)N(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)N(R^n)_2$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^n)_2$  および  $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^n$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルであり；

前記アリールおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)N(R^m)_2$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-NR^mS(O)_2R^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^m$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$  および  $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$  から選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^m$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルであり；

前記化合物の分子量は、1200 未満である、  
 化合物およびその医薬的に許容される塩およびエステル。

(項目 2)

X、Y および Z のうち 2 個が、O、N、 $N(R^3)$  および S からなる群から独立して選択される、項目 1 に記載の化合物。

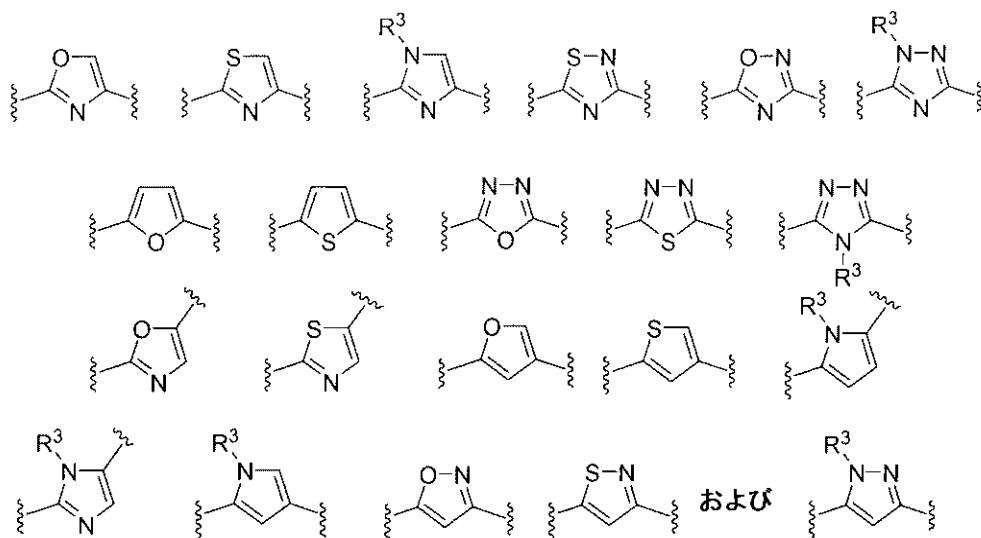
(項目 3)

X、Y および Z が、それぞれ独立して、O、N、 $N(R^3)$  および S からなる群より選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

X、Y および Z を有する環が、

## 【化 3 5 6】



10

からなる群より選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

A が  $CR^4$  である、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 6)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、Ar が、1 ~ 5 個の  $R^6$  置換基で場合により置換されたフェニルまたはナフチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、Ar が、1 ~ 3 個の  $R^6$  置換基で場合により置換された 5 員環ヘテロアリール環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、Ar が、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、チエニル、トリアゾリル、ピローリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルおよびピラゾリルからなる群より選択される 5 員環ヘテロアリール環であり、それぞれ、1 ~ 3 個の  $R^6$  置換基で場合により置換されている、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 9)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、Ar が、1 ~ 3 個の  $R^6$  置換基で場合により置換された 6 員環ヘテロアリール環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、Ar が、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルからなる群より選択され、それぞれ、1 ~ 3 個の  $R^6$  置換基で場合により置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、n が 2 である、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 12)

r が 1 であり、s が 0 または 1 であり、q が 0 であり、n が 2 であり、L の 1 個の  $CH_2$  が、O、S または  $N(R^5)$  と置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

r が 1 であり；s が 0 または 1 であり；q が 0 であり；n が 2 であり；L の 1 個の  $CH_2$  が、O と置換されており；A が、 $CH$ 、 $C(CH_3)$ 、 $CF$  および  $C(OH)$  からなる群より選択され；環の成員として X、Y および Z を有する環が、チアゾール、オキサゾール、チアジアゾールおよびオキサジアゾールからなる群より選択される、項目 1 に記載の

50

化合物。

(項目 14)

Ar が、1 ~ 3 個の R<sup>6</sup> 置換基で場合により置換されたフェニルである、項目 13 に記載の化合物。

(項目 15)

R<sup>1</sup> が 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基であり、場合により、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、項目 14 に記載の化合物。

10

(項目 16)

R<sup>1</sup> がピリジンまたはピリミジンであり、場合により、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、項目 15 に記載の化合物。

(項目 17)

R<sup>1</sup> が、-X<sup>1</sup>-COR<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> からなる群より選択される、項目 14 に記載の化合物。

20

(項目 18)

Ar が、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 10 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 10 ハロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4 ~ 5 員環ヘテロシクロ基および 5 ~ 6 員環ヘテロアリール基から独立して選択される 1 ~ 2 個の R<sup>6</sup> 置換基で置換されている、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

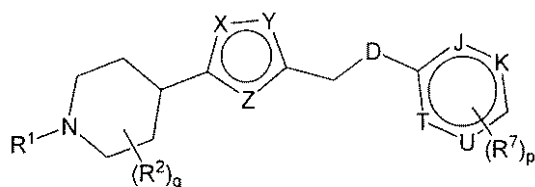
R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、ハロ、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4 ~ 5 員環ヘテロシクロ基および 5 ~ 6 員環ヘテロアリール基からなる群より選択される、項目 18 に記載の化合物。

30

(項目 20)

式 II :

【化 357】



(II)

40

の化合物およびその医薬的に許容される塩およびエステルであって、式中、

D は、O、S および NR<sup>8</sup> からなる群より選択され；

X、Y および Z は、それぞれ独立して、O、N、S および CR<sup>3</sup> からなる群より選択され、X、Y および Z のうち少なくとも 1 個は、O、N、NR<sup>8</sup> または S であり；

J、K、T および U は、それぞれ独立して、C および N からなる群より選択され；

添え字 p は、0 ~ 4 の整数であり；

添え字 q は、0 ~ 4 の整数であり；

50

$R^1$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、4～7員環ヘテロシクロ基、アリーールおよび5～10員環ヘテロアリーール基からなる群より選択されるメンバーであり、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロ基および前記アリーールおよび前記ヘテロアリーール基は、それぞれ場合により、ハロゲン、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、CN、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^b$ 、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される1～4個の置換基で置換されているか、または場合により、 $R^a$  と  $R^b$  とが組み合わさって、4員環、5員環または6員環を形成し、 $X^1$  は、結合、 $C_{2 \sim 6}$  アルケン、 $C_{2 \sim 6}$  アルキン、 $-C(O)-$  および  $-C(O)-(CH_2)_{1 \sim 4}-$  からなる群より選択され、ここで、 $X^1$  の脂肪族部分は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  置換アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルから選択される1～3個のメンバーで場合により置換されており；

10

$R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1 \sim 5}$  アルキル、 $C_{1 \sim 5}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^aR^b$ 、 $-SOR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群より選択されるメンバーであり、添え字 q が2であり、 $R^2$  がアルキルまたは置換アルキルである場合、2個の  $R^2$  メンバーが、場合により環化して環を形成していてもよく；

20

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルからなる群より選択されるメンバーであり；

$R^7$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aCONR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～7員環ヘテロシクロ基、アリーールおよび5～10員環ヘテロアリーール基からなる群から独立して選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリーール基および前記ヘテロアリーール基は、それぞれ場合により、ハロゲン、オキソ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される1～4個の置換基で置換されており、添え字 m は、0～2の整数であるか；または場合により、 $R^a$  と  $R^b$  とが組み合わさって、4員環、5員環または6員環を形成し；

30

$R^8$  は、水素、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり；

$R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリーール、5～6員環ヘテロアリーールおよびアリーール  $C_{1 \sim 4}$  アルキルからなる群より選択され；ここで、前記  $R^a$  および  $R^b$  のそれぞれの脂肪族部分は、ハロゲン、 $-OR^n$ 、 $-OCOR^n$ 、 $-OC(O)N(R^n)_2$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)_2N(R^n)_2$ 、 $-NR^nS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)N(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)N(R^n)_2$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^n)_2$  および  $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$  からなる群より選択される1～3個のメンバーで場合により置換されており、 $R^n$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり；

40

前記アリーール部分および前記ヘテロアリーール部分は、場合により、ハロゲン、 $-OR^m$

50



、 $-OC(O)N(R^m)_2$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-NR^mS(O)_2R^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^m$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$  および  $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^m$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルであり；

前記化合物の分子量は、1200 未満である、

化合物およびその医薬的に許容される塩およびエステル。

(項目 21)

$R^1$  が、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、項目 20 に記載の化合物。

10

(項目 22)

$R^1$  が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、置換イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される、項目 21 に記載の化合物。

(項目 23)

前記ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルおよびテトラゾリルが、ハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている、項目 22 に記載の化合物。

20

(項目 24)

D が O である、項目 20 に記載の化合物。

(項目 25)

$R^1$  が、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである、項目 24 に記載の化合物。

30

(項目 26)

$R^1$  が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、置換イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される、項目 25 に記載の化合物。

(項目 27)

前記ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルおよびテトラゾリルが、ハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている、項目 26 に記載の化合物。

40

(項目 28)

J、K、T および U が全て C である、項目 20 に記載の化合物。

(項目 29)

$R^1$  が、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、項目 28 に記載の化合物。

50

## (項目 30)

R<sup>1</sup> が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、置換イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される、項目 29 に記載の化合物。

## (項目 31)

前記ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルおよびテトラゾリルが、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている、項目 30 に記載の化合物。

## (項目 32)

添え字 p が 1 ~ 3 の整数であり、R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>m</sub>R<sup>b</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリールおよび 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群より選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、添え字 m が、0 ~ 2 の整数である、項目 31 に記載の化合物。

## (項目 33)

J、K、T および U のうち少なくとも 1 個が N である、項目 20 に記載の化合物。

## (項目 34)

D が O である、項目 33 に記載の化合物。

## (項目 35)

R<sup>1</sup> が、-X<sup>1</sup>-COR<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、項目 34 に記載の化合物。

## (項目 36)

R<sup>1</sup> が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される、項目 35 に記載の化合物。

## (項目 37)

前記ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリルおよびテトラゾリルが、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されている、項目 36 に記載の化合物。

## (項目 38)

添え字 p が 1 ~ 3 の整数であり、R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>m</sub>

$R^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～7員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5～10員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ および $-SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1～4個の置換基で置換されており、添え字mが、0～2の整数である、項目37に記載の化合物。

(項目39)

J、TおよびUが全てCであり；DがOである、項目20に記載の化合物。

10

(項目40)

$R^7$ が、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～5員環ヘテロシクロ基、5～6員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択されるメンバーであり、添え字mが、0～2の整数であり； $R^2$ が、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{1-5}$ ハロアルキルからなる群より選択されるメンバーであり；添え字qが、0～2の整数である、項目39に記載の化合物。

(項目41)

20

$R^7$ が、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ ハロアルキル、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ および5員環ヘテロアリール基からなる群より選択される、項目40に記載の化合物。

(項目42)

$R^7$ が、それぞれ独立して、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ アルキル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群より選択され、添え字pが、1～2の整数である、項目41に記載の化合物。

(項目43)

$R^1$ が、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、項目42に記載の化合物。

30

(項目44)

$R^1$ が、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、項目43に記載の化合物。

(項目45)

$R^1$ が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される、項目44に記載の化合物。

40

(項目46)

$R^1$ が、ピリミジニル、置換ピリミジニル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリルおよび $-X^1-CO_2R^a$ からなる群より選択され、 $X^1$ が結合である、項目43に記載の化合物。

(項目47)

XがSであり、YがCであり、ZがNであり； $R^1$ が、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピリジルおよび置換ピリジルからなる群より選択され、 $R^7$ が、それぞれ独立して、フルオロおよびテトラゾリルからなる群より選択される、項目39に記載の化合物。

(項目48)

実施例1～210に開示されるような化合物。

50

(項目49)

医薬的に許容される賦形剤と、項目20に記載の化合物とを含む、医薬組成物。

(項目50)

治療の必要な被験体に、有効量の項目20に記載の化合物を投与する工程を含む、I型糖尿病、II型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法。

(項目51)

前記疾患がII型糖尿病である、項目50に記載の方法。

(項目52)

有効量の項目20に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、インスリン産生を刺激する方法。

10

(項目53)

前記哺乳動物がヒトである、項目52に記載の方法。

(項目54)

インスリンが、前記哺乳動物の細胞で産生される、項目53に記載の方法。

(項目55)

有効量の項目20に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、グルコース依存性のインスリン分泌を刺激する方法。

(項目56)

前記哺乳動物がヒトである、項目55に記載の方法。

20

(項目57)

インスリンが、前記哺乳動物の細胞で産生される、項目56に記載の方法。

(項目58)

有効量の項目20に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物にて血中グルコースを低下させる方法。

(項目59)

前記哺乳動物がヒトである、項目58に記載の方法。

(項目60)

有効量の項目20に記載の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物にて血中トリグリセリドレベルを低下させる方法。

30

(項目61)

前記哺乳動物がヒトである、項目60に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、他の組織と比較して、IC-GPCR2 mRNAが島に豊富に存在することを示す、ラットの島片のハイブリダイゼーション結果を示す。5セットの単離したラットの島、ラット組織(脳、十二指腸、脂肪(adiposeまたはfat)、腎臓、肝臓、骨格筋、膵臓および脾臓)由来の当量のcRNAを用い、島片をハイブリダイズした。「平均差」スコアは、それぞれの組織におけるIC-GPCR2 mRNAの相対存在量を反映している。Affymetrix GeneChip分析パッケージでは、5つの島サンプルのうち4つでIC-GPCR2 mRNAが「存在し」、他のそれぞれの組織では「存在しない」。

40

【図2】図2は、他の組織と比較して、IC-GPCR2 mRNAが島に豊富に存在することを示す、マウスの島片のハイブリダイゼーション結果を示す。膵臓細胞株(HC9)、4セットの単離したマウスの島、マウス組織(脂肪(adiposeまたはfat)、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、骨格筋、小腸、胸腺、視床下部、副腎、甲状腺および膵臓)由来の当量のcRNAを用い、島片をハイブリダイズした。「シグナル」スコアは、それぞれの組織におけるIC-GPCR2 mRNAの相対存在量を反映している。Affymetrix GeneChip分析パッケージでは、HC9でIC-GPCR2 mRNAが「存在し」、4つの島サンプルのうち3つで「存在する」。Af

50

f y m e t r i x GeneChip分析パッケージでは、他のそれぞれの組織ではIC - GPCR2 mRNAが「存在しない」。

【図3】図3は、高脂肪食を与えたメスZDFラットの非空腹時血漿グルコース濃度の変化を示す。\* p 0.05 アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg 対高脂肪食(HFD)ビヒクル。# p 0.05 HFD 対 一般的な食事を与えたコントロール、Bonferroni post検定を用いた2 way ANOVA。生物学に関する実施例5に記載されるように、実験を行った。

【図4】図4は、高脂肪食を与えたメスZDFラットの非空腹時血漿インスリン濃度の変化を示す。\* p 0.05 アゴニスト2を30mg/kg 対 高脂肪食(HFD)ビヒクル。# p 0.05 アゴニスト2を100mg/kg 対 HFDビヒクル、\$ p 0.05 HFDビヒクル 対 一般的な食事を与えたビヒクル、Bonferroni post検定を用いた2 way ANOVA。生物学に関する実施例5に記載されるように、実験を行った。

【図5】図5は、高脂肪食を与えたメスZDFラットにおける、空腹時血漿グルコース濃度およびインスリン濃度に対する、アゴニスト2を用いた治療の28日間の効果を示す。\* p 0.05 治療 対 高脂肪食(HFD)ビヒクル。# p 0.05 HFDビヒクル 対 一般的な食事を与えたビヒクル。Dunnettのpost検定を用いたone way ANOVA。生物学に関する実施例5に記載されるように、実験を行った。

【発明を実施するための形態】

【0027】

発明の詳細な説明

(省略語および定義)

本明細書で使用する省略語は、他の意味であると定義されていない限り、慣用的なものである。AcOH: 酢酸; nBuLi: n-ブチリチウム; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 炭酸セシウム; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: ジクロロメタン; CH<sub>3</sub>MgI: ヨウ化メチルマグネシウム; CuCl<sub>2</sub>: 塩化銅; DAST: (ジエチルアミノ)三フッ化硫黄; DEAD: ジエチルアゾジカルボキシレート; DIBAL: ジイソブチルアルミニウムヒドリド; DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン; DMSO: ジメチルスルホキシド; Et<sub>3</sub>N: トリエチルアミン; EtOAc: 酢酸エチル; H<sub>2</sub>: 水素; HBr: 臭化水素; HCl: 塩化水素; H<sub>2</sub>O: 水; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 過酸化水素; HPLC: 高速液体クロマトグラフィー; KCN: シアン化カリウム; LHMDs: リチウムヘキサメチルジシラジド; LiAlH<sub>4</sub>: 水素化リチウムアルミニウム; LiOH: 水酸化リチウム; MeCN: アセトニトリル; MeI: ヨウ化メチル; MeOH: メタノール; MgSO<sub>4</sub>: 硫酸マグネシウム; MgCO<sub>3</sub>: 炭酸マグネシウム; MsCl: 塩化メシル; NaHSO<sub>3</sub>: 硫酸水素ナトリウム; mCPBA: メタ-クロロ過安息香酸; N<sub>2</sub>: 窒素; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 炭酸ナトリウム; NaHCO<sub>3</sub>: 炭酸水素ナトリウム; NaNO<sub>2</sub>: 亜硝酸ナトリウム; NaOH: 水酸化ナトリウム; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 重硫酸ナトリウム; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 硫酸ナトリウム; NBS: N-ブロモスクシンイミド; NH<sub>4</sub>Cl: 塩化アンモニウム; NH<sub>4</sub>OAc: 酢酸アンモニウム; NMR: 核磁気共鳴; Pd/C: パラジウム/炭素; PPh<sub>3</sub>: トリフェニルホスフィン; iPrOH: イソプロピルアルコール; SOCl<sub>2</sub>: 塩化チオニル; THF: テトラヒドロフラン; TLC: 薄層クロマトグラフィー。

【0028】

他の意味であると記載されていない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用する以下の用語は、以下に示す意味を有する。

【0029】

「アルキル」は、炭素原子数が1~10個、ある実施形態では1~6個の一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。「C<sub>u</sub>~<sub>v</sub>アルキル」は、炭素原子数がu~v個のアルキル基を指す。この用語は、一例として、直鎖および分枝鎖のヒドロカルビル基、例えば、メチル(CH<sub>3</sub>-)、エチル(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-)、n-プロピル(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、イソプロピル((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-)、n-ブチル(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)

、イソブチル(  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$  )、sec-ブチル(  $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$  )、t-ブチル(  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$  )、n-ペンチル(  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  )およびネオペンチル(  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$  )を含む。

【0030】

「置換アルキル」は、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、スピロシクロアルキル、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群より選択される1～5個、ある実施形態では1～3個または1～2個の置換基を有するアルキル基を指す。ここで、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。

【0031】

「アルキリデン」または「アルキレン」は、炭素原子数が1～10個、ある実施形態では1～6個の二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。「 $(\text{C}_{\text{u}}-\text{v})$ アルキレン」は、炭素原子数がu～v個のアルキレン基を指す。アルキリデン基およびアルキレン基は、分枝鎖および直鎖のヒドロカルビル基を含む。例えば、「 $(\text{C}_{1-6})$ アルキレン」は、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレンなどを含むという意味である。

【0032】

「置換アルキリデン」または「置換アルキレン」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、オキソ、チオン、スピロシクロアルキル、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群より選択される1～5個、ある実施形態では1～3個または1～2個の置換基を有するアルキリデン基を指す。ここで、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。

【0033】

「アルケニル」は、炭素原子数が2～10個、ある実施形態では2～6個または2～4個で、少なくとも1箇所のビニル不飽和部( $>\text{C}=\text{C}<$ )を有する直鎖または分枝鎖のヒドロカルビル基を指す。例えば、 $(\text{C}_{\text{u}}-\text{v})$ アルケニルは、炭素原子数がu～v個のアル

ルケニル基を指し、例えば、エテニル、プロペニル、1,3-ブタジエニルなどを含むという意味である。

【0034】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群より選択される1~3個、ある実施形態では1~2個の置換基を有するアルケニル基を指す。ここで、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。但し、いずれのヒドロキシ置換基またはチオール置換基も、アセチレン性炭素原子には接続していない。

【0035】

「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合を含む直鎖一価炭化水素ラジカルまたは分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指す。用語「アルキニル」は、1個の三重結合と、1個の二重結合とを含むヒドロカルビル基も含むという意味である。例えば、( $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ )アルキニルは、エチニル、プロピニルなどを含むという意味である。

【0036】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群より選択される1~3個、ある実施形態では1~2個の置換基を有するアルキニル基を指す。ここで、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。但し、いずれのヒドロキシ置換基またはチオール置換基も、アセチレン性炭素原子には接続していない。

【0037】

「アルコキシ」は、-O-アルキル基を指し、アルキルは、本明細書に定義されている。アルコキシとしては、一例を挙げると、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、sec-ブトキシおよびn-ペントキシが挙げられる。

【0038】

「置換アルコキシ」は、 $-O-$ （置換アルキル）基を指し、置換アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0039】

「アシル」は、 $H-C(O)-$ 基、アルキル- $C(O)-$ 基、置換アルキル- $C(O)-$ 基、アルケニル- $C(O)-$ 基、置換アルケニル- $C(O)-$ 基、アルキニル- $C(O)-$ 基、置換アルキニル- $C(O)-$ 基、シクロアルキル- $C(O)-$ 基、置換シクロアルキル- $C(O)-$ 基、アリール- $C(O)-$ 基、置換アリール- $C(O)-$ 基、置換ヒドラジノ- $C(O)-$ 基、ヘテロアリール- $C(O)-$ 基、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 基、ヘテロ環- $C(O)-$ 基および置換ヘテロ環- $C(O)-$ 基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。アシルは、「アセチル」基  $CH_3C(O)-$  を含む。

【0040】

「アシルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)H$ 基、 $-NR^{20}C(O)$ アルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ シクロアルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ アルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アルキニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アリール基、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロアリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロアリール基、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロ環および $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロ環基を指す。ここで、 $R^{20}$ は、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0041】

「アシルオキシ」は、 $H-C(O)O-$ 基、アルキル- $C(O)O-$ 基、置換アルキル- $C(O)O-$ 基、アルケニル- $C(O)O-$ 基、置換アルケニル- $C(O)O-$ 基、アルキニル- $C(O)O-$ 基、置換アルキニル- $C(O)O-$ 基、アリール- $C(O)O-$ 基、置換アリール- $C(O)O-$ 基、シクロアルキル- $C(O)O-$ 基、置換シクロアルキル- $C(O)O-$ 基、ヘテロアリール- $C(O)O-$ 基、置換ヘテロアリール- $C(O)O-$ 基、ヘテロ環- $C(O)O-$ 基および置換ヘテロ環- $C(O)O-$ 基を指す。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0042】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0043】

「置換アミノ」は、 $-NR^{21}R^{22}$ 基を指す。ここで、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロシクリルおよび $-SO_2$ -置換ヘテロシクリルからなる群より選択され、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を形成する。ただし $R^{21}$ および $R^{22}$ は、両方とも水素ではなく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアル

10

20

30

40

50



キル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。 $R^{21}$ が水素であり、 $R^{22}$ がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書でアルキルアミノと呼ばれることもある。 $R^{21}$ および $R^{22}$ がアルキルである場合、置換アミノ基は、ジアルキルアミノと呼ばれることもある。一置換アミノと呼ぶ場合、 $R^{21}$ または $R^{22}$ のどちらかが水素であるが、両方とも水素ではないことを意味する。二置換アミノと呼ぶ場合、 $R^{21}$ も $R^{22}$ も水素ではないことを意味する。

【0044】

「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ 基を指す。

【0045】

「アルコキシアミノ」は、 $-NHO-$ アルキル基を指し、アルキルは、本明細書に定義されている。

【0046】

「アミノカルボニル」は、 $-C(O)NR^{23}R^{24}$ 基を指す。ここで、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノからなる群より選択される。ここで、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0047】

「アミノチオカルボニル」は、 $-C(S)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0048】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{20}$ は水素またはアルキルであり、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0049】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、 $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{20}$ は水素またはアルキルであり、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場

合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0050】

「アミノカルボニルオキシ」は、 $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

10

#### 【0051】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

20

#### 【0052】

「アミノスルホニルオキシ」は、 $-O-SO_2NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

30

#### 【0053】

「アミノスルホニルアミノ」は、 $-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{20}$ は水素またはアルキルであるか、または $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

40

#### 【0054】

「アミジノ」は、 $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ 基を指し、 $R^{25}$ 、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアル

50

キル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0055】

「アリール」は、炭素原子数が6～14個であり、環にヘテロ原子を含まない芳香族基を指し、1個の環を有するもの（例えば、フェニル）または複数個の縮合（融合）環を有するもの（例えば、ナフチルまたはアントリル）がある。芳香族環および非芳香族環の縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含み、環ヘテロ原子を含まない複数個の環を有する系の場合、用語「アリール」または「Ar」は、結合点が芳香族炭素原子上にある場合に適用する（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルは、結合点が、芳香族フェニル環の2位にあるため、アリール基である）。

【0056】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群より選択される1～8個、ある実施形態では1～5個、1～3個または1～2個の置換基を有するアリール基を指す。ここで、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。

【0057】

「アリールアルキル」または「アリール( $C_1 \sim C_z$ )アルキル」は、 $-R^U R^V$  基を指す。ここで、 $R^U$  は、アルキレン基（8個以下の主鎖炭素原子を有する）であり、 $R^V$  は、本明細書に定義されるアリール基である。したがって、「アリールアルキル」は、例えば、ベンジルおよびフェニルエチルなどのような基を指す。同様に、「アリールアルケニル」は、 $-R^U R^V$  ラジカルを指す。ここで、 $R^U$  は、アルケニレン基（1個または2個の二重結合を有するアルキレン基）であり、 $R^V$  は、本明細書に定義されるアリール基である。例えば、スチレニル、3-フェニル-2-プロペニルなどである。

【0058】

「アリールオキシ」は、 $-O-$ アリール基を指し、アリールは、本明細書に定義されるとおりであり、一例として、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。

【0059】

「置換アリールオキシ」は、 $-O-$ （置換アリール）基を指し、置換アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

【0060】

「アリールチオ」は、 $-S-$ アリール基を指し、アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

## 【 0 0 6 1 】

「置換アリールチオ」は、 $-S-$ （置換アリール）基を指し、置換アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

## 【 0 0 6 2 】

「アジド」は、 $-N_3$  基を指す。

## 【 0 0 6 3 】

「ヒドラジノ」は、 $-NHNH_2$  基を指す。

## 【 0 0 6 4 】

「置換ヒドラジノ」は、 $-NR^{26}NR^{27}R^{28}$  基を指し、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$  および  $R^{28}$  は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロ環および  $-SO_2$ -置換ヘテロ環からなる群より選択され、 $R^{27}$  および  $R^{28}$  は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。但し、 $R^{27}$  および  $R^{28}$  は、両方ともが水素ではなく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

## 【 0 0 6 5 】

「シアノ」または「カルボニトリル」は、 $-CN$  基を指す。

## 【 0 0 6 6 】

「カルボニル」は、二価の  $-C(O)-$  基を指し、 $-C(=O)-$  と同じ意味を有する。

## 【 0 0 6 7 】

用語「カルボキシル」または「カルボキシ」は、 $-COOH$  またはその塩を指す。

## 【 0 0 6 8 】

用語「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、 $-C(O)O-$  アルキル、 $-C(O)O-$  置換アルキル、 $-C(O)O-$  アルケニル、 $-C(O)O-$  置換アルケニル、 $-C(O)O-$  アルキニル、 $-C(O)O-$  置換アルキニル、 $-C(O)O-$  アリール、 $-C(O)O-$  置換アリール、 $-C(O)O-$  シクロアルキル、 $-C(O)O-$  置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$  ヘテロアリール、 $-C(O)O-$  置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$  ヘテロ環および  $-C(O)O-$  置換ヘテロ環を指す。ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

## 【 0 0 6 9 】

「（カルボキシルエステル）アミノ」は、 $-NR^{20}-C(O)O-$  アルキル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  置換アルキル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  アルケニル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  置換アルケニル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  アルキニル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  置換アルキニル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  アリール基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  置換アリール基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  シクロアルキル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  置換シクロアルキル基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  ヘテロアリール基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  置換ヘテロアリール基、 $-NR^{20}-C(O)O-$  ヘテロ環基および  $-NR^{20}-C(O)O-$  置換ヘテロ環基を指し、 $R^{20}$  は、アルキルまたは水素であり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換ア

ルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0070】

「(カルボキシルエステル)オキシ」は、 $-O-C(O)O$ -アルキル基、 $-O-C(O)O$ -置換アルキル基、 $-O-C(O)O$ -アルケニル基、 $-O-C(O)O$ -置換アルケニル基、 $-O-C(O)O$ -アルキニル基、 $-O-C(O)O$ -置換アルキニル基、 $-O-C(O)O$ -アリール基、 $-O-C(O)O$ -置換アリール基、 $-O-C(O)O$ -シクロアルキル基、 $-O-C(O)O$ -置換シクロアルキル基、 $-O-C(O)O$ -ヘテロアリール基、 $-O-C(O)O$ -置換ヘテロアリール基、 $-O-C(O)O$ -ヘテロ環基および $-O-C(O)O$ -置換ヘテロ環基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

10

#### 【0071】

「シクロアルキル」は、炭素原子数が3～14個であり、環ヘテロ原子を含まない、飽和または部分的に飽和の環状基を指し、1個の環を有するものまたは複数個の環(融合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む)環を有するものがある。芳香族環および非芳香族環を含み、環ヘテロ原子を含まない複数個の環を有する系の場合、用語「シクロアルキル」は、結合点が非芳香族炭素原子上にある場合に適用する(例えば、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-5-イル)。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基を含む。シクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルおよびシクロヘキセニルを指す。 $\text{「}\underline{C}_u\text{--}\underline{C}_v\text{シクロアルキル」}$ は、環に $u\sim v$ 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。 $\text{「}\underline{C}_u\text{--}\underline{C}_v\text{シクロアルケニル」}$ は、環に $u\sim v$ 個の炭素原子を有するシクロアルケニル基を指す。

20

#### 【0072】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1箇所の $>C=C<$ 環不飽和部を有する、部分的に飽和のシクロアルキル環を指す。

#### 【0073】

「置換シクロアルキル」は、オキソ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環、置換ヘテロ環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオからなる群より選択される1～8個または1～5個、ある実施形態では1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるようなシクロアルキル基を指す。ここで、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。用語「置換シクロアルキル」は、置換シクロアルケニル基を含む。

30

40

#### 【0074】

50

「シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルキル基を指し、シクロアルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0075】

「置換シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ （置換シクロアルキル）基を指し、置換シクロアルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0076】

「シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ シクロアルキルを指し、置換シクロアルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0077】

「置換シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ （置換シクロアルキル）を指し、置換シクロアルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0078】

「グアニジノ」は、 $-NHC(=NH)NH_2$ 基を指す。

【0079】

「置換グアニジノ」は、 $-NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$ を指し、 $R^{29}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群より選択され、共通のグアニジノ窒素原子に接続する2個の $R^{29}$ 基は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成する。但し、少なくとも1個の $R^{29}$ は水素ではなく、上述の置換基は、本明細書に定義されるとおりである。

【0080】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを指す。

【0081】

「ハロアルキル」は、アルキル基を1～5個、ある実施形態では1～3個のハロ基で置換したものを指し、例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CFClBr$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ などを指し、さらに、全ての水素原子がフッ素原子と置き換わったペルフルオロアルキルのようなアルキル基も含む。

【0082】

「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基を1～5個、ある実施形態では1～3個のハロ基で置換したものを指し、例えば、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Br$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCF_3$ などを指す。

【0083】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0084】

「ヘテロアルキル」は、ヘテロアルキルラジカルの結合点が、ヘテロアルキルラジカルの炭素原子にあるという理解の下で、シアノ、 $-OR^W$ 、 $-NR^X R^Y$ および $-S(O)_n R^Z$ （ $n$ は0～2の整数である）から独立して選択される1個、2個または3個の置換基を有する、本明細書に定義されるようなアルキルラジカルを意味する。 $R^W$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキサミド、またはモノ-アルキルカルバモイルまたはジ-アルキルカルバモイルである。 $R^X$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリールまたはアリールアルキルである。 $R^Y$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキサミド、モノ-アルキルカルバモイルまたはジ-アルキルカルバモイルまたはアルキルスルホニルである。 $R^Z$ は、水素（但し、 $n$ は0である）、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノまたはヒドロキシアルキルである。代表例としては、例えば、2-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

エチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、ベンジルオキシメチル、2-シアノエチルおよび2-メチルスルホニル-エチルが挙げられる。上述のそれぞれの場合、 $R^W$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ および $R^Z$ は、アミノ、フッ素、アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、OHまたはアルコキシでさらに置換されていてもよい。さらに、炭素原子の数を示す添え字（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ ）は、シアノ、 $-OR^W$ 、 $-NR^X R^Y$ または $-S(O)_n R^Z$ 部分を除く、ヘテロアルキル基部分に存在する炭素原子の合計数を指す。

#### 【0085】

「ヘテロアリール」は、1～14個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される1～6個のヘテロ原子とを含み、5～18員環または5～18環系の芳香族基を指し、1個の環を有するもの（例えば、イミダゾリル）または複数個の環を有するもの（例えば、ベンズイミダゾール-2-イルおよびベンズイミダゾール-6-イル）がある。芳香族環および非芳香族環の縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む複数個の環を有する系の場合、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環ヘテロ原子が存在し、結合点が芳香族環の原子上にある場合に適用する（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル）。一実施形態では、ヘテロアリール基の環窒素原子および/または環硫黄原子は、場合により、N-オキシド( $N=O$ )部分、スルフィニル部分またはスルホニル部分に酸化されていてもよい。より特定的には、ヘテロアリールとの用語は、限定されないが、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピローリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、キナゾリノニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリルまたはベンゾチエニルを含む。

#### 【0086】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールについて定義された置換基からなる群より選択される1～8個、ある実施形態では、1～5個または1～3個または1～2個の置換基で置換されたヘテロアリール基を指す。

#### 【0087】

「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリールを指し、ヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0088】

「置換ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ （置換ヘテロアリール）基を指し、ヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0089】

「ヘテロアリールチオ」は、 $-S-$ ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0090】

「置換ヘテロアリールチオ」は、 $-S-$ （置換ヘテロアリール）基を指し、ヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0091】

「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、1～14個の炭素原子と、窒素、硫黄または酸素からなる群より選択される1～6個のヘテロ原子とを有する、飽和または部分的に飽和の環状基を指し、1個の環を有するものまたは複数個の環（融合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む）環を有するものがある。芳香族環および/または非芳香族環を含む複数個の環を有する系の場合、用語「ヘテロ環式」、「ヘテロ環」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の環ヘテロ原子が存在し、結合点が、非芳香族環の原子上にある場合に適用する（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-6-イルおよび

10

20

30

40

50

デカヒドロキノリン - 6 - イル)。一実施形態では、ヘテロ環基の窒素原子および/または硫黄原子は、場合により、N - オキシド部分、スルフィニル部分、スルホニル部分に酸化されていてもよい。より特定的には、ヘテロシクリルとしては、限定されないが、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジン - 3 - イル、ピペラジニル、N - メチルピロリジン - 3 - イル、3 - ピロリジニル、2 - ピロリドン - 1 - イル、モルホリニルおよびピロリジニルが挙げられる。炭素原子の数を示す添え字（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ ）は、ヘテロ原子の数を除く、ヘテロシクリル基部分に存在する炭素原子の合計数を指す。

#### 【0092】

「置換ヘテロ環」または「置換ヘテロ環式」または「置換ヘテロシクロ」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義された置換基からなる群より選択される1～5個、ある実施形態では、1～3個の置換基で置換された、本明細書に定義されるようなヘテロ環式基を指す。

10

#### 【0093】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0094】

「置換ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ （置換ヘテロシクリル）基を指し、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0095】

「ヘテロシクリルチオ」は、 $-S-$ ヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されるとおりである。

20

#### 【0096】

「置換ヘテロシクリルチオ」は、 $-S-$ （置換ヘテロシクリル）基を指し、ヘテロシクリルは、本明細書に定義されるとおりである。

#### 【0097】

ヘテロ環基およびヘテロアリアル基の例としては、限定されないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[*b*]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[*b*]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジンおよびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

30

#### 【0098】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

40

#### 【0099】

「オキソ」は、 $(=O)$ 原子を指す。

#### 【0100】

「オキシド」は、1個以上のヘテロ原子が酸化して得られる生成物を指す。例としては、N - オキシド、スルホキシドおよびスルホンが挙げられる。

#### 【0101】

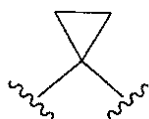
「スピロシクロアルキル」は、以下の構造によって例示されるような、共通の炭素原子上にある2個の水素原子が、2～9個の炭素原子を有するアルキレン基と置換して生成する3～10員環の置換基を指す。ここで、以下の波線で示される結合に接続するメチレン基は、スピロシクロアルキル基で置換されている。

50



## 【 0 1 0 2 】

## 【 化 3 】



「スルホニル」は、二価の  $-S(O)_2-$  基を指す。

## 【 0 1 0 3 】

「置換スルホニル」は、 $-SO_2-$  アルキル基、 $-SO_2-$  置換アルキル基、 $-SO_2-$  アルケニル基、 $-SO_2-$  置換アルケニル基、 $-SO_2-$  アルキニル基、 $-SO_2-$  置換アルキニル基、 $-SO_2-$  シクロアルキル基、 $-SO_2-$  置換シクロアルキル基、 $-SO_2-$  アリール基、 $-SO_2-$  置換アリール基、 $-SO_2-$  ヘテロアリール基、 $-SO_2-$  置換ヘテロアリール基、 $-SO_2-$  ヘテロ環基、 $-SO_2-$  置換ヘテロ環基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。置換スルホニルとしては、メチル  $-SO_2-$ 、フェニル  $-SO_2-$  および 4-メチルフェニル  $-SO_2-$  のような基が挙げられる。

10

## 【 0 1 0 4 】

「スルホニルオキシ」は、 $-OSO_2-$  アルキル基、 $-OSO_2-$  置換アルキル基、 $-OSO_2-$  アルケニル基、 $-OSO_2-$  置換アルケニル基、 $-OSO_2-$  シクロアルキル基、 $-OSO_2-$  置換シクロアルキル基、 $-OSO_2-$  アリール基、 $-OSO_2-$  置換アリール基、 $-OSO_2-$  ヘテロアリール基、 $-OSO_2-$  置換ヘテロアリール基、 $-OSO_2-$  ヘテロ環基、 $-OSO_2-$  置換ヘテロ環基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

20

## 【 0 1 0 5 】

「チオアシル」は、 $H-C(S)-$  基、アルキル  $-C(S)-$  基、置換アルキル  $-C(S)-$  基、アルケニル  $-C(S)-$  基、置換アルケニル  $-C(S)-$  基、アルキニル  $-C(S)-$  基、置換アルキニル  $-C(S)-$  基、シクロアルキル  $-C(S)-$  基、置換シクロアルキル  $-C(S)-$  基、アリール  $-C(S)-$  基、置換アリール  $-C(S)-$  基、ヘテロアリール  $-C(S)-$  基、置換ヘテロアリール  $-C(S)-$  基、ヘテロ環  $-C(S)-$  基および置換ヘテロ環  $-C(S)-$  基を指し、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

30

## 【 0 1 0 6 】

「チオール」は、 $-SH$  基を指す。

## 【 0 1 0 7 】

「アルキルチオ」は、 $-S-$  アルキル基を指し、アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

40

## 【 0 1 0 8 】

「置換アルキルチオ」は、 $-S-$  (置換アルキル) 基を指し、置換アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

## 【 0 1 0 9 】

「チオカルボニル」は、二価の  $-C(S)-$  基を指し、 $-C(=S)-$  と同じ意味を有する。

## 【 0 1 1 0 】

「チオン」は、 $(=S)$  原子を指す。

50

## 【0111】

「チオシアネート」は、-SCN基を指す。

## 【0112】

「化合物 (compound)」および「化合物 (compounds)」は、本明細書で使用する場合、本明細書に開示される一般式によって包含される化合物を指す (この一般式の任意のサブグループ、およびこの一般式およびサブグループに含まれる任意の化合物の形態、例えば、酸化物、エステル、プロドラッグ、医薬的に許容される塩または溶媒和物)。他の意味であると特定されていない限り、この用語には、この化合物のラセミ体、立体異性体および互変異性体が含まれる。

## 【0113】

「ラセミ体」は、エナンチオマー混合物を指す。

## 【0114】

ある化合物の「溶媒和物 (solvate)」または「溶媒和物 (solvates)」は、上に定義されるような化合物が、量論量または非量論量の溶媒と結合した化合物を指す。化合物の溶媒和物は、化合物のあらゆる形態 (例えば、開示される一般式およびサブグループの酸化物、エステル、プロドラッグ、医薬的に許容される塩または溶媒和物) の溶媒和物を含む。好ましい溶媒は、揮発性であり、毒性がなく、および/またはヒトに投与することが許容されるものである。

## 【0115】

「立体異性体 (stereoisomer)」または「立体異性体 (stereoisomers)」は、1個以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を指す。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有している場合、または非対称な置換基を有する二重結合を有する場合、立体異性体形態で存在してもよく、したがって、個々の立体異性体として製造してもよいし、混合物として製造してもよい。他の意味であると記載されていない限り、その記載は、個々の立体異性体も混合物も含むことを意図している。立体化学を決定し、立体異性体を分離する方法は、当該技術分野で周知である (Advanced Organic Chemistry, 第4版, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章の議論を参照)。

## 【0116】

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる化合物の代替形態 (例えば、エノール-ケト互変異性体およびイミン-エナミン互変異性体)、または環の-NH-部分および環の=N-部分の両方に接続する環原子を含有するヘテロアリアル基の互変異性形態 (例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾール) を指す。

## 【0117】

「プロドラッグ」は、患者に投与した場合、実施形態の化合物またはその活性代謝物または残基を直接的または間接的に与えることが可能な、実施形態の化合物の任意の誘導体を指す。本発明の化合物のプロドラッグは、in vivoで開裂して親化合物または活性代謝物を放出するような様式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製される。例えば、プロドラッグとしては、化合物Iのヒドロキシ~~ル~~基、アミノ基またはスルフヒドリル基が、in vivoで開裂し、それぞれ遊離のヒドロキシ基、アミノ基またはスルフヒドリル基を再生することが可能な任意の基に結合している化合物が挙げられる。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、実施形態の化合物が患者に投与されると、親種と比較して、実施形態の化合物のバイオアベイラビリティを高める (例えば、経口投与された化合物がきわめて容易に血中に吸収されることによって) もの、または親種と比較して生体のある区画 (例えば、脳またはリンパ系) への親化合物の送達を高めるものである。プロドラッグとしては、本発明の化合物のヒドロキシ官能基のエステル形態、アミド形態、カルバメート (例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル) 形態が挙げられる。エステルプロドラッグの例としては、ギ酸誘導体、酢酸誘導体、プロピオン酸誘

10

20

30

40

50

導体、ブタン酸誘導体、アクリル酸誘導体およびエチルコハク酸誘導体が挙げられる。プロドラッグの一般的な総説は、T Higuchi and V Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、およびEdward B Roche編、Bioreversible Carriers in Drug Design、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年（両方とも本明細書に参考として組み込まれる）に記載されている。

#### 【0118】

用語「医薬的に許容される塩」は、当該技術分野で周知の種々の有機対イオンおよび無機対イオンから誘導された、医薬的に許容される塩を指し、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩が挙げられる。分子内に塩基性官能基が存在する場合、有機酸または無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）の酸性付加塩、または有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、メタンスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸など）から製造される塩が挙げられる。さらに、親化合物中に存在する酸性プロトン金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン）またはアルミニウムイオンと置換するか、または有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、N-メチルグルカミンなど）と共役させることによって塩を形成してもよい。医薬的に許容される塩は、患者に投与するのに適しており、望ましい薬理学的性質を有している。さらなる適切な塩としては、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編)、Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002年に記載されているものが挙げられる。

#### 【0119】

他の意味であると示されていない限り、本明細書に明確に定義されていない置換基は、官能基の末端部分を命名し、次いで結合点に向かう方向で隣接する官能基を命名することによって命名している。例えば、置換基「アリーラルキルオキシカルボニル」は、（アリール）-（アルキル）-O-C(O)-基を指す。

#### 【0120】

上に定義された全ての置換された基、置換基にさらなる置換基を有する置換基を定義することによって得られるポリマー（例えば、置換アリール基で置換された置換アリール基を置換基として有する置換アリールなど）は、本発明に含むことは意図されていないことが理解される。このような場合、置換基の最大数は3個である。つまり、例えば、2個の他の置換アリール基で置換アリール基を順に置換することは、-置換アリール-（置換アリール）-置換アリールまでに限定される。

#### 【0121】

同様に、上述の定義は、実現不可能な置換パターン（例えば、5個のフッ素基で置換されたメチル）を含むことを意図していないと理解される。このような実現不可能な置換パターンは、当業者に周知である。

#### 【0122】

「患者」は、哺乳動物を指し、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む。患者の例としては、

限定されないが、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシおよびヒトが挙げられる。

【0123】

用語「哺乳動物」は、限定されないが、ヒト、ペット（例えば、イヌまたはネコ）、家畜（ウシ、ウマまたはブタ）および実験動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、イヌまたはサル）が挙げられる。

【0124】

「任意の」または「場合により」は、本明細書で使用する場合、この語句の後に記載される事象または状況が、起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その記載が、この事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「場合により、アルキル基で一置換または二置換されたヘテロシクロ基」は、アルキルが存在してもしなくてもよいことを意味し、この記載は、ヘテロシクロ基がアルキル基で一置換または二置換されている状況と、ヘテロシクロ基がアルキル基で置換されていない状況とを含む。

【0125】

「保護基」は、反応性基に分子マスクが結合すると、その反応性を低下させるかまたは抑制する原子群を指す。保護基の例は、T. W. GreeneおよびP. G. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley、第2版、1991)およびHarrisonおよびHarrisonら、Compendium of Synthetic Organic Methods、第1巻～第8巻 (John Wiley and Sons、1971 - 1996)に記載されている。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、トリメチルシリル (TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル (SES)、トリチル基および置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル (NVOC) などが挙げられる。代表的なヒドロキシ保護基としては、ヒドロキシ基がアシル化またはアルキル化されたもの、例えば、ベンジリエーテルおよびトリチリエーテル、およびアルキリエーテル、テトラヒドロピラニリエーテル、トリアルキルシリリエーテルおよびアリリエーテルが挙げられる。

【0126】

本発明の組成物について記載すると、用語「医薬的に許容される担体または賦形剤」は、一般的に安全で、毒性が許容範囲にある医薬組成物を調製するのに有用な担体または賦形剤を意味する。許容される担体または賦形剤としては、獣医学用途およびヒトへの医療用途で許容されるものが挙げられる。「医薬的に許容される担体または賦形剤」は、本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、このような1種類の担体または賦形剤または2種以上の担体または賦形剤の両方を含む。

【0127】

本発明の方法を参照する場合、以下の用語は、以下の意味で使用する。

【0128】

ある疾患を「治療する」または「治療」との用語は、

(1) 疾患の発症（すなわち、まだ発症していない哺乳動物であって、疾患に曝され得るか、またはすでにその疾患であると診断が出ているが、疾患の症状をまだ経験していないか、示していない哺乳動物で疾患の臨床症状が生じること）を予防するか、または発症リスクを低下させること、

(2) 疾患を抑制すること（すなわち、疾患またはその臨床症状を阻止することまたはその進行を遅らせること）、または

(3) 疾患を軽減すること（すなわち、疾患またはその臨床症状を回復させること）を含む。

【0129】

本発明の好ましい実施形態は、疾患を軽減することからなる、疾患の治療である。

【0130】

用語「診断する」は、特定の疾患または状態が存在するかどうかを決定することを指す。さらに、この用語は、特定の疾患または状態のレベルまたは重篤度を決定すること、およびその疾患または状態が特定の治療計画にตอบสนองするか否かを決定するために監視することを含む。

【0131】

用語「治療的に有効量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床医が標的とする組織、系、動物またはヒトの生物学的応答または医学的応答を誘発する目的化合物の量を意味する。「治療的に有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物に投与される場合、その疾患の治療に影響を与えるのに十分な化合物の量を含む。「治療的に有効量」は、使用する化合物、疾患およびその重篤度、および治療対象の哺乳動物の年齢、体重などによって変わる。

10

【0132】

「患者」は、哺乳動物を指し、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む。患者の例としては、限定されないが、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウシおよびヒトが挙げられる。

【0133】

用語「哺乳動物」は、限定されないが、ヒト、ペット（例えば、イヌまたはネコ）、家畜（ウシ、ウマまたはブタ）および実験動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、イヌまたはサル）が挙げられる。

20

【0134】

用語「インスリン抵抗性」は、一般的に、糖代謝障害であると定義することができる。より特定的には、インスリン抵抗性は、インスリンが、生体で作用する能力が広範囲の濃度にわたって低下し、予想される生体効果が得られなくなる状態であると定義することができる（例えば、Reaven GM, J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9: 387 - 406およびFlie J, Ann Rev. Med. (1983) 34: 145 - 60を参照）。インスリン抵抗性を獲得してしまったヒトは、グルコースを適切に代謝する能力が低下し、インスリン治療に対する応答が見られるにしても、かなり悪くなる。インスリン抵抗性の徴候としては、グルコースの取り込みに対するインスリン活性化が不十分になること、筋肉での酸化および蓄積、脂肪組織での脂肪分解に対するインスリン抑制が不十分であること、肝臓でのグルコース産生および分泌に対するインスリン抑制が不十分であることが挙げられる。インスリン抵抗性は、多嚢胞性卵巣症候群、耐糖能異常、妊娠糖尿病、メタボリック症候群、高血圧、肥満、アテローム性動脈硬化症および種々の他の障害の原因となるか、何らかの関与がある場合がある。結局、個体がインスリン抵抗性を獲得してしまうと、糖尿病状態への到達が促進される場合がある。

30

【0135】

用語「糖尿病 (diabetes mellitus)」または「糖尿病 (diabetes)」は、一般的に、グルコースを産生および利用する代謝ができなくなり、体内の適切な血中糖濃度を維持することができなくなることを特徴とする疾患または状態を意味する。これらの機能不全の結果、血中グルコースが増加する（「高血糖」と呼ばれる）。糖尿病には、大きく2つに分けてI型糖尿病とII型糖尿病がある。上述のように、I型糖尿病は、一般的に、インスリンが絶対的に不足し、グルコース利用を制御するホルモンが絶対的に不足することが原因である。II型糖尿病は、インスリン濃度は通常レベルであるか、または高濃度であるが、組織がインスリンに適切にตอบสนองすることができないことが原因であることが多い。ほとんどのII型糖尿病患者はインスリン抵抗性を有しており、相対的にインスリンが不足しており、インスリンを分泌しても、インスリンに対する応答に対する末梢組織の抵抗性を相殺することができない。さらに、多くのII型糖尿病患者は、肥満である。他のグルコース恒常性障害としては、正常なグルコース恒常性と糖尿

40

50

病との中間的な代謝状態にある耐糖能不全、およびⅠ型糖尿病またはⅡ型糖尿病の病歴がない妊婦で耐糖能異常が起こる妊娠糖尿病が挙げられる。

【0136】

用語「メタボリック症候群」は、腹部肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病、高血圧および脂質異常症を含む、包括的な代謝異常を指す。これらの異常は、血管の疾病リスク増加と関係があることが知られている。

【0137】

用語「腹部肥満」は、成人の血中高コレステロールの検出、評価および治療に対する、国際的なコレステロール教育プログラムの専門家による第3の報告書（NCEP/ATP Panel III）によって推奨されているように、胸回りの下限が男性で102 cm以上、女性で80 cm以上であると定義されている。

10

【0138】

Ⅱ型糖尿病、耐糖能不全、および妊娠糖尿病を診断するガイドラインは、American Diabetes Associationによって概要が説明されている（例えば、The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care（1999）第2巻（補遺1）：S5-19を参照）。

【0139】

用語「分泌促進剤」は、分泌を刺激する基質または化合物を意味する。例えば、インスリン分泌促進剤は、インスリンの分泌を刺激する物質または化合物である。

20

【0140】

糖尿病の「症状」との用語は、本明細書で使用する場合、限定されないが、一般的な使用意図に加え、多尿症、多渴症および多食症を含む。例えば、「多尿症」は、所定時間内に大量の尿を排泄することを意味し、「多渴症」は、慢性的で過剰などの渴きを意味し、「多食症」は、過剰に食べることを意味する。糖尿病の他の症状としては、例えば、特定の感染にかかりやすくなること（特に、真菌およびブドウ球菌への感染）、吐き気およびケトアシドーシス（血中でのケトン体産生量増加）が挙げられる。

【0141】

糖尿病の「合併症」との用語は、限定されないが、微小血管合併症および大血管合併症が挙げられる。微小血管合併症は、一般的に小さな血管が損傷を受ける合併症である。微小血管合併症としては、例えば、網膜症（眼の血管が損傷することによる、視力の悪化または視力を失うこと）、ニューロパチー（神経系への血管が損傷することによる、神経の損傷および肢部の障害）および腎症（腎臓の血管が損傷することによる、腎臓疾患）が挙げられる。大血管合併症は、一般的に、大きな血管が損傷することによる合併症である。大血管合併症としては、例えば、心疾患および末梢血管の疾患が挙げられる。心疾患は、心臓の血管の疾患を指す。例えば、Kaplan RMら、「Cardiovascular diseases」、Health and Human Behavior、p p . 206 - 242（McGraw-Hill、New York 1993）を参照。心疾患は、一般的に、例えば、高血圧（hypertension、high blood pressureとも呼ばれる）、冠状心疾患、卒中およびリウマチ性心疾患を含むいくつかの形態の1つである。末梢血管の疾患は、心臓から出る血管のいずれかに起こる疾患を指す。肢および腕の筋肉へ血液を運ぶ血管が狭くなることが多い。

30

40

【0142】

用語「アテローム性動脈硬化症」は、医薬関連分野で実務を行う医師に認識され、理解される血管の疾患および状態を包含する。アテローム性動脈硬化症、冠状心疾患（冠動脈疾患または虚血性心疾患とも呼ばれる）、脳血管疾患および末梢血管疾患は、全てアテローム性動脈硬化症の臨床的徴候であり、したがって、用語「アテローム性動脈硬化症」および「アテローム性疾患」に包含される。

【0143】

用語「抗脂質異常症」とは、過剰な血中脂質濃度を所望の濃度まで下げること指す。

50

## 【 0 1 4 4 】

用語「調整する」は、ある機能または状態を治療し、予防し、抑制し、高めるかまたは誘導することを指す。例えば、化合物は、ヒトのインスリンを増加させ、高血糖を抑制することによってⅡ型糖尿病を調整する。

## 【 0 1 4 5 】

用語「トリグリセリド」(「TG」)は、本明細書で使用する場合、一般的な意味を含む。TGは、3個の脂肪酸分子がグリセロール分子とエステル化したものである。TGは、筋肉細胞でエネルギー発生のために使用するか脂肪酸を蓄える役割をはたすか、または脂肪組織に取り込まれ、蓄えられる脂肪酸を蓄える役割をはたす。

## 【 0 1 4 6 】

コレステロールおよびTGは水不溶性のため、血漿内を移動させるために「リポタンパク質」として知られる特定の分子複合体に封入される必要がある。リポタンパク質は、過剰に産生されるか、および/またはうまく除去できないために、血漿中に蓄積することがある。少なくとも5種類の異なるリポタンパク質が存在し、大きさ、組成、密度および機能が異なっている。小腸細胞では、食物中の脂肪が、「カイロミクロン」と呼ばれる大きなリポタンパク質複合体に封入されており、この複合体は、TG濃度が高く、コレステロール濃度が低い。肝臓では、TGおよびコレステロールエステルは、低密度リポタンパク質(「VLDL」)と呼ばれるTGを豊富に含むリポタンパク質に封入され、血漿中に放出される。このリポタンパク質の主な機能は、肝臓で製造されたTGまたは脂肪組織から放出されたTGを体内で移動させることである。酵素作用によって、VLDLは、還元されるか、または肝臓に取り込まれるか、または中密度リポタンパク質(「IDL」)に変換される。次いで、IDLは、肝臓に取り込まれるか、またはさらに修飾され、低密度リポタンパク質(「LDL」)を生成する。LDLは、肝臓に取り込まれるか、肝臓で分解するか、または肝臓外の組織に取り込まれる。高密度リポタンパク質(「HDL」)は、コレステロール逆転送と呼ばれるプロセスで、末梢組織からコレステロールを取り除くのに役立つ。

## 【 0 1 4 7 】

用語「脂質異常症」は、リポタンパク質の濃度の低下および/または上昇(例えば、LDLおよび/またはVLDLの濃度上昇、HDLの濃度低下)を含む、血漿中のリポタンパク質の濃度が異常なことを指す。

## 【 0 1 4 8 】

用語「脂質異常症」としては、限定されないが、以下のものが挙げられる。

## 【 0 1 4 9 】

(1) 家族性高カイロミクロン血症、脂肪分子を分解するLPLリパーゼ酵素がないことから生じる稀な遺伝性の障害である。LPLリパーゼがないことにより、血中に脂肪またはリポタンパク質が多量に蓄積することがある。

## 【 0 1 5 0 】

(2) 家族性高コレステロール血症、LDL受容体の機能不全に至る一連のLDL受容体遺伝子の変異による何らかの欠損および/またはLDL受容体がないことから生じる、比較的よく発生する遺伝性の障害である。LDL受容体によるLDLの除去がうまくいかず、血漿LDL濃度が上昇し、総コレステロール濃度が上昇する。

## 【 0 1 5 1 】

(3) 家族性混合型脂質異常症(多種リポタンパク質型高脂血症としても知られる)は、患者および罹患した一等親血縁者が、さまざまなタイミングで、コレステロール濃度とトリグリセリド濃度が高くなるという徴候を示す遺伝性の障害である。HDLコレステロール濃度は、穏やかに低下していくことが多い。

## 【 0 1 5 2 】

(4) 家族性低アポリポタンパクB-100血症は、比較的よく発生する常染色体優性遺伝子異常である。この欠損は、1個のヌクレオチドがアルギニンからグルタミンに置換される変異によって生じ、LDL粒子とLDL受容体との親和性が減少し得る。その結果

10

20

30

40

50

、血漿LDL濃度が高くなり、総コレステロール濃度が高くなり得る。

【0153】

(5) 家族性低リポタンパク血症は、III型高リポタンパク血症とも呼ばれ、異常なアポリポタンパク質Eの機能によって血清中のTG濃度およびコレステロール濃度がきわめて高くなる、あまり一般的ではない遺伝性の障害である。HDL濃度は、通常は正常値である。

【0154】

(6) 家族性高トリグリセリド血症は、血漿VLDLが高くなる一般的な遺伝性障害である。TG濃度が穏やかに増加～中程度増加し(通常はコレステロール濃度は増加しない)、関連して血漿HDL濃度が低下していくことも多い。

10

【0155】

脂質異常症のリスク因子としては、限定されないが、以下のものが挙げられる。(1) 疾患のリスク因子、例えば、I型糖尿病、II型糖尿病、クッシング症候群、甲状腺機能低下症および特定の種類の腎不全の病歴あり、(2) 薬物リスク因子(避妊ピル、ホルモン(例えば、エストロゲンおよびコルチコステロイド)、特定の利尿薬および種々の遮断薬を含む)、(3) 食事リスク因子(合計摂取カロリーの40%を超える食事脂肪から摂取、合計摂取カロリーの10%を超える飽和脂肪酸から摂取、毎日300mgを超えるコレステロールを摂取、習慣的かつ過剰なアルコール摂取、および肥満)。

【0156】

用語「肥満(obese)」および「肥満(obesity)」は、World Health Organizationによれば、Body Mass Index(「BMI」)が男性で $27.8 \text{ kg/m}^2$ を超えること、女性で $27.3 \text{ kg/m}^2$ を超えることを指す(BMIは、体重(kg)/身長( $\text{m}^2$ )である)。肥満は、種々の医学的状態(糖尿病および脂質異常症を含む)と関連がある。肥満は、II型糖尿病進行のリスク因子であることも知られている(例えば、Barrett-Connor E、Epidemiol. Rev. (1989) 11: 172-181、およびKnowlerら、Am. J. Clin. Nutr. (1991) 53: 1543-1551を参照)。

20

【0157】

用語「膵臓」は、脊椎動物(哺乳動物を含む)の消化系および内分泌系の腺器官を指す。膵臓は、消化酵素とホルモン(例えば、インスリン、GLP-1およびGIP、および他のホルモン)とを分泌する。

30

【0158】

用語「島」または「ランゲルハンス島」は、島としてまとめられ、インスリンおよび他のホルモンを分泌する膵臓の内分泌細胞を指す。

【0159】

用語「細胞」は、ランゲルハンス島に存在し、インスリン、アミリンおよび他のホルモンを分泌する細胞を指す。

【0160】

用語「内分泌細胞」は、血流にホルモンを分泌する細胞を指す。内分泌細胞は、体内の種々の腺および臓器系(膵臓、腸および他の臓器を含む)に存在する。

40

【0161】

用語「L細胞」は、GLP-1を産生する腸管内分泌細胞を指す。

【0162】

用語「K細胞」は、GIPを産生する腸管内分泌細胞を指す。

【0163】

用語「インクレチン」は、食物摂取に応答してインスリンの分泌量を増やすホルモン群を指す。インクレチンとしては、GLP-1およびGIPが挙げられる。

【0164】

用語「インスリン」は、糖代謝を調節するポリペプチドホルモンを指す。インスリンは、インスリン感受性細胞のインスリン受容体に結合し、グルコース取り込みを媒介する。

50



I 型糖尿病を治療するのにインスリンを使用し、II 型糖尿病を治療するのにもインスリンを使用することがある。

【0165】

用語「GLP-1」または「グルカゴン様ペプチド」は、L 細胞によって主に産生されるペプチドホルモンである。GLP-1 は、インスリンの分泌量を高め、グルカゴンの分泌量を減らし、細胞の量を増やし、インスリン遺伝子の発現量を増やし、胃で酸分泌および内容物排出を抑制し、満腹感が増大することによって、食物摂取量を減らす。

【0166】

用語「GIP」または「胃抑制ペプチド」または「グルコース依存性のインスリン分泌促進ポリペプチド」は、主に K 細胞によって産生されるペプチドホルモンを指す。GIP は、インスリンの分泌を刺激する。さらに、GIP は、脂質代謝に顕著な効果を示す。

10

【0167】

用語「cAMP」または「環状AMP」または「環状アデノシンーリン酸」は、多くの生体プロセス（糖代謝および脂質代謝を含む）に關与する細胞内シグナル伝達分子を指す。

【0168】

用語「アゴニスト」は、受容体に結合し、細胞内での応答の引き金になる化合物を指す。アゴニストは、内因性リガンド、例えば、ホルモンの効果を模倣するものであり、内因性リガンドによって起こるのと類似の生理学的応答を発生させる。

【0169】

20

用語「部分アゴニスト」は、受容体に結合し、細胞内での部分応答の引き金になる化合物を指す。部分アゴニストは、内因性リガンドの生理学的応答を部分的にのみ発生させる。

【0170】

本発明は、細胞に基づくスクリーニングを用い、IC-GPCR2 アゴニスト（配列番号1）として作用する化合物を発見したことから導かれた。CMVプロモータ制御下でIC-GPCR2 を発現する安定なCHO細胞株を使用し、均一時間分解蛍光アッセイを用い、細胞内のcAMP濃度を測定した。親細胞であるCHO細胞株をコントロールとして用い、cAMP濃度の増加量を測定し、細胞内でcAMPを増加させる化合物（例えばエクセナチド）を特定した（生物学に関する実施例1の*in vitro*活性の表を参照）。細胞内cAMP濃度が増加すると、グルコース依存性の様式でインスリン分泌量が高まるため（生物学に関する実施例2および3を参照）、本発明は、特に、II 型糖尿病および糖調節がうまくいかないことに関連する他の疾患を治療するのに有用である。本発明に記載した新規アゴニストは、経口で活性であり（生物学に関する実施例3を参照）、エクセナチドとは顕著に異なる特徴を示す。さらに、本発明の新規アゴニストに対する受容体が島で特異的に発現すること（生物学に関する実施例4を参照）も、特に、糖尿病および細胞の健康度に関連する他の疾患の診断に有用である。

30

【0171】

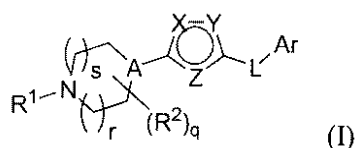
（化合物）

本発明の化合物は、式Iによってあらわされる。

40

【0172】

【化4】



式中、文字X、YおよびZは、それぞれ独立して、O、N、N(R<sup>3</sup>)、SおよびC(R<sup>3</sup>)から選択され、X、YおよびZのうち少なくとも1個は、O、N、N(R<sup>3</sup>)およびSから選択される。添え字qは、0～4の整数であり；添え字rは、0～3の整数であ

50

り；添え字  $s$  は、 $0 \sim 3$  の整数であり、 $r + s$  の合計は  $4$  以下である。文字  $A$  は、 $C(R^4)$  または  $N$  であり； $L$  は、 $-(CH_2)_n-$  であり、 $n$  は、 $2 \sim 4$  の整数であり、少なくとも  $1$  個の  $CH_2$  は、 $O$ 、 $N(R^5)$ 、 $S$ 、 $S(O)$  または  $S(O)_2$  と置換されており、残りの任意の  $CH_2$  は、場合により、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルから選択される  $1$  個または  $2$  個のメンバーで置換されている。 $Ar$  は、 $5 \sim 10$  員環のアリール基またはヘテロアリール基であり、これらは、 $1 \sim 5$  個の  $R^6$  置換基で場合により置換されている。

#### 【0173】

$R$  基について考えると、 $R^1$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $4 \sim 7$  員環ヘテロシクロ基、アリールおよび  $5 \sim 10$  員環ヘテロアリール基から選択されるメンバーであり、前記ヘテロシクロ基および前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される  $1 \sim 4$  個の置換基で置換されており； $X^1$  は、結合、 $-C(O)-$  および  $-C(O)-(CH_2)_{1 \sim 4}-$  からなる群より選択され、ここで、 $X^1$  の脂肪族部分は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルから選択される  $1 \sim 3$  個のメンバーで場合により置換されている。

#### 【0174】

$R^2$  は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 8}$  アルキル、 $C_{1 \sim 8}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SO_2R^a$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から選択されるメンバーである。

#### 【0175】

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、アリールおよび  $OR^a$  から選択されるメンバーである。

#### 【0176】

$R^4$  は、 $H$ 、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $OR^a$  および  $CN$  から選択されるメンバーである。

#### 【0177】

$R^5$  は、 $-R^a$ 、 $-COR^a$  および  $-SO_2R^a$  から選択されるメンバーである。

#### 【0178】

$R^6$  は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $4 \sim 7$  員環ヘテロシクロ基、アリール基および  $5 \sim 10$  員環ヘテロアリール基から選択され、添え字  $m$  は、 $0 \sim 2$  の整数であり、前記ヘテロシクロ基および前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される  $1 \sim 4$  個の置換基で置換されている。

#### 【0179】

上述のそれぞれの基について、 $R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリール、 $5 \sim 6$  員環ヘテロアリールおよ

びアリール  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；ここで、 $R^a$  および  $R^b$  のそれぞれの脂肪族部分は、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)N(R^n)_2$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)_2N(R^n)_2$ 、 $-NR^nS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)N(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)N(R^n)_2$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^n)_2$  および  $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$  から選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^n$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルであり、前記アリール部分および前記ヘテロアリール部分は、場合により、ハロゲン、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)N(R^m)_2$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-NR^mS(O)_2R^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^m$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$  および  $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$  から選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^m$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルである。

#### 【0180】

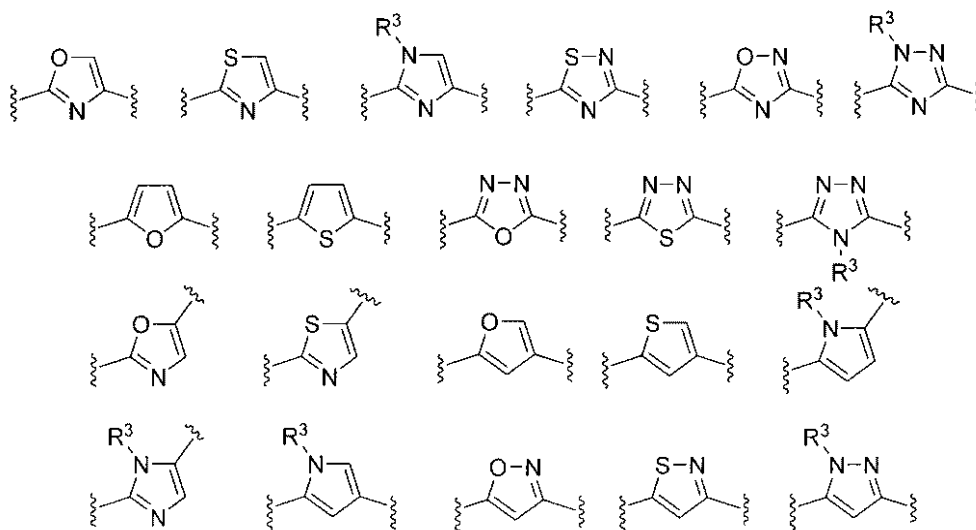
さらに、本明細書で提供する化合物は、化合物の任意の医薬的に許容される塩および任意の同位体標識された異性体を含む。一般的に、本明細書に記載の方法で有用な化合物は、上の式を有する化合物であり、化合物の分子量は、1200未満、さらに好ましくは約1000未満、さらに好ましくは約800未満、さらに好ましくは約200~約600である。

#### 【0181】

環の成員として  $X$ 、 $Y$  および  $Z$  を有する環は、ある実施形態群では、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  のうち 2 個が、 $O$ 、 $N$ 、 $N(R^3)$  および  $S$  から独立して選択される環であってもよい。別の実施形態群では、この環は、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  の 3 個全てが、 $O$ 、 $N$ 、 $N(R^3)$  および  $S$  から独立して選択される環であってもよい。好ましい環の一群は、以下の式によってあらわされる。

#### 【0182】

##### 【化5】



〔式中、波線は、 $L$  または  $A$  のいずれかへの結合点を示す。〕

別の実施形態群では、 $A$  は  $CR^4$  である。

#### 【0183】

上述のそれぞれの実施形態群では、さらなる実施形態群は、 $r$  が 1 であり、 $s$  が 0 または 1 であり、 $q$  が 0 ~ 2 であり、 $Ar$  が、1 ~ 3 個の  $R^6$  置換基で場合により置換されたフェニルである群である。さらに別の実施形態群は、 $r$  が 1 であり、 $s$  が 0 または 1 であり、 $q$  が 0 であり、 $Ar$  が、ピリジル、ピリミジニルおよびピラジニルからなる群より選

択され、それぞれ、1～3個の $R^6$ 置換基で場合により置換されている群である。さらに別の実施形態群は、 $r$ が1であり、 $s$ が0または1であり、 $q$ が0～2であり、 $n$ が2である群である。さらに別の実施形態群では、 $r$ が1であり、 $s$ が0または1であり、 $q$ が0～2であり、 $n$ が2であり、1個の $CH_2$ がOと置換されている群である。

#### 【0184】

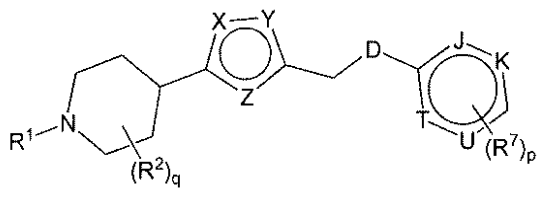
式Iの別の実施形態群では、 $r$ が1であり； $s$ が0または1であり； $q$ が0～2であり； $n$ が2であり；Lの1個の $CH_2$ が、O、SまたはN( $R^5$ )と置換されており；Aが、CH、C( $CH_3$ )、CFおよびC(OH)から選択され；環の成員としてX、YおよびZを有する環が、チアゾール、オキサゾール、チアジアゾールおよびオキサジアゾールから選択される群である。好ましくは、Arは、1～3個の $R^6$ 置換基で場合により置換されたフェニルである。さらに好ましくは、Arは、ハロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～5員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5～6員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択される1～2個の $R^6$ 置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^6$ は、それぞれ独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～5員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5～6員環ヘテロアリール基からなる群より選択される。それぞれの実施形態群および好ましい実施形態群の中で、さらなる好ましい実施形態群は、 $R^1$ が5～10員環ヘテロアリール基であり、場合により、ハロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ および $-SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1～2個の置換基で置換されている群である。さらに好ましいのは、 $R^1$ がピリジンまたはピリミジンであり、場合により、ハロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ および $-SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1～2個の置換基で置換されている実施形態である。さらなる別の実施形態群では、 $R^1$ は、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ および $-SO_2R^a$ からなる群より選択される。

#### 【0185】

別の局面では、本発明は、式IIによってあらわされる化合物を提供する。

#### 【0186】

#### 【化6】



式中、文字X、YおよびZは、それぞれ独立して、O、N、SおよびC( $R^3$ )からなる群より選択され、X、YおよびZのうち少なくとも1個は、O、N、 $NR^8$ またはSであり；J、K、TおよびUは、それぞれ独立して、CおよびNからなる群より選択され；添え字pは、0～4の整数であり；添え字qは、0～4の整数である。

#### 【0187】

式IIでは、 $R^1$ は、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ 置換アルキル、 $C_{3-7}$ シ

クロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、4～7員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5～10員環ヘテロアリール基からなる群より選択されるメンバーであり、前記シクロアルキル基、前記ヘテロシクロ基および前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される1～4個の置換基で置換されているか、または場合により、 $R^a$  と  $R^b$  とが組み合わさって、4員環、5員環または6員環を形成し、 $X^1$  は、結合、 $C_{2 \sim 6}$  アルケン、 $C_{2 \sim 6}$  アルキン、 $-C(O)-$  および  $-C(O)-(CH_2)_{1 \sim 4}-$  からなる群より選択され、ここで、 $X^1$  の脂肪族部分は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  置換アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルから選択される1～3個のメンバーで場合により置換されている。

10

## 【0188】

$R^2$  について考えると、 $R^2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1 \sim 5}$  アルキル、 $C_{1 \sim 5}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-SOR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群より選択されるメンバーであり、添え字 q が2であり、 $R^2$  がアルキルまたは置換アルキルである場合、2個の  $R^2$  メンバーが、場合により環化して環を形成していてもよい。

20

## 【0189】

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルからなる群より選択されるメンバーである。

## 【0190】

式 I I の  $R^7$  は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  置換アルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～7員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5～10員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、 $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される1～4個の置換基で置換されており、添え字 m は、0～2の整数であるか；または場合により、 $R^a$  と  $R^b$  とが組み合わさって、4員環、5員環または6員環を形成する。

30

## 【0191】

$R^8$  は、水素、 $C_{1 \sim 4}$  アルキルおよび  $C_{1 \sim 4}$  ハロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーである。

40

## 【0192】

上述のそれぞれの基について、 $R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  ハロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、アリール、5～6員環ヘテロアリールおよびアリール  $C_{1 \sim 4}$  アルキルからなる群より選択され；ここで、前記  $R^a$  および  $R^b$  のそれぞれの脂肪族部分は、ハロ、 $-OR^n$ 、 $-OCOR^n$ 、 $-OC(O)N(R^n)_2$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)_2N(R^n)_2$ 、 $-NR^nS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)N(R^n)_2$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)R^n$ 、 $-NR^nC(O)N(R^n)_2$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N$

50

( $R^n$ )<sub>2</sub> および  $-NR^nS(O)_2N(R^n)_2$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^n$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルであり；前記アリール部分および前記ヘテロアリール部分は、場合により、ハロゲン、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)N(R^m)_2$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-NR^mS(O)_2R^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^m$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)_2$  および  $-NR^mS(O)_2N(R^m)_2$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個のメンバーで場合により置換されており、 $R^m$  は、それぞれ独立して、水素または置換されていない  $C_{1-6}$  アルキルである。

10

## 【0193】

さらに、本明細書で提供する化合物は、化合物の任意の医薬的に許容される塩および任意の同位体標識された異性体を含む。一般的に、本明細書に記載の方法で有用な化合物は、上の式を有する化合物であり、化合物の分子量は、1200未満、さらに好ましくは約1000未満、さらに好ましくは約800未満、さらに好ましくは約200~約600である。

## 【0194】

一実施形態では、好ましい  $R^1$  基は、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。 $R^1$  が芳香族置換基の場合、 $R^1$  は、好ましくは、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される。

20

## 【0195】

$R^1$  が芳香族置換基（例えば、アリールまたはヘテロアリールの場合）、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

30

## 【0196】

一実施形態では、好ましい  $R^2$  は、ハロ、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{1-5}$  ハロアルキルからなる群から独立して選択されるメンバーであり、添え字  $q$  は、0 ~ 2 の整数である。

## 【0197】

別の好ましい実施形態では、 $D$  は  $O$  である。式 I I の化合物では、 $D$  が  $O$  の場合、好ましい  $R^1$  基は、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。 $R^1$  が芳香族置換基の場合、 $R^1$  は、好ましくは、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される。

40

## 【0198】

さらに、 $D$  が  $O$  の場合、 $R^1$  は、芳香族置換基（例えば、アリールまたはヘテロアリール）であり、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$

50

<sup>b</sup> からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

【 0 1 9 9 】

本発明のさらに別の実施形態は、J、K、TおよびUが全てCである、式 I I の化合物である。この実施形態では、好ましい R<sup>1</sup> 基は、- X<sup>1</sup> - C O R<sup>a</sup>、- X<sup>1</sup> - C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- X<sup>1</sup> - C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、S O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。R<sup>1</sup> が芳香族置換基の場合、R<sup>1</sup> は、好ましくは、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される。さらに、J、K、TおよびUが全てCである場合、R<sup>1</sup> は、芳香族置換基（例えば、アリールまたはヘテロアリール）であり、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、N O<sub>2</sub>、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- S ( O )<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> S ( O )<sub>2</sub> R<sup>b</sup> および - S O<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

【 0 2 0 0 】

本発明の一実施形態は、添え字 p が 1 ~ 3 の整数であり、R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、C N、N O<sub>2</sub>、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O R<sup>a</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- S ( O )<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> S ( O )<sub>m</sub> R<sup>b</sup>、- S O<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリールおよび 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C N、N O<sub>2</sub>、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- S ( O )<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>b</sup> および - S O<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、添え字 m が、0 ~ 2 の整数である式 I I の化合物を含む。

【 0 2 0 1 】

本発明のさらに別の局面は、J、K、TおよびUが全てCであり；好ましい R<sup>1</sup> 基が、- X<sup>1</sup> - C O R<sup>a</sup>、- X<sup>1</sup> - C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- X<sup>1</sup> - C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、S O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される式 I I の化合物を提供する。R<sup>1</sup> が芳香族置換基の場合、R<sup>1</sup> は、好ましくは、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択され；添え字 p は、1 ~ 3 の整数であり、R<sup>7</sup> は、それぞれ独立して、ハロ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、C N、N O<sub>2</sub>、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O R<sup>a</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- S ( O )<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> S ( O )<sub>m</sub> R<sup>b</sup>、- S O<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ基、アリールおよび 5 ~ 10 員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C N、N O<sub>2</sub>、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O R<sup>b</sup>、- N R<sup>a</sup> C O<sub>2</sub> R<sup>b</sup>、- S ( O )<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>b</sup> および - S O<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、添え字 m は、0 ~ 2 の整数である。場合により、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、N O<sub>2</sub>、- O R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- C O N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、- S ( O )<sub>m</sub> R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup>

$S(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

【0202】

本発明の化合物のさらなる実施形態は、J、K、TおよびUのうち少なくとも1個がNである、式IIの化合物である。この実施形態では、Dは、O、Sまたは $NR^8$ である。

【0203】

式IIの好ましい実施形態は、J、K、TおよびUのうち少なくとも1個がNであり、DがOである、式IIの化合物である。

【0204】

J、K、TおよびUのうち少なくとも1個がNであり、DがOである式IIの化合物では、好ましい $R^1$ 基は、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。 $R^1$ が芳香族置換基の場合、 $R^1$ は、好ましくは、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、置換イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択され；添え字pは、1 ~ 3の整数であり、 $R^7$ は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4 ~ 7員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5 ~ 10員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、添え字mは、0 ~ 2の整数である。場合により、 $R^1$ は、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

【0205】

1つの好ましい実施形態は、J、K、TおよびUのうち少なくとも1個がNであり、DがOであり、 $R^1$ が上の段落で記載されるとおりであり、添え字pは、1 ~ 3の整数であり、 $R^7$ は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4 ~ 7員環ヘテロシクロ基、アリールおよび5 ~ 10員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択され、前記ヘテロシクロ基および前記アリールおよび前記ヘテロアリール基は、それぞれ場合により、ハロ、オキソ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$  および  $-SO_2NR^aR^b$  から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されており；添え字mが、0 ~ 2の整数である、式IIの化合物を提供する。

【0206】

式IIの好ましい別の化合物は、J、TおよびUが全てCであり；DがO、Sまたは $NR^8$ である化合物を提供する。

【0207】

10

20

30

40

50



式 I I のさらに好ましい化合物は、J、T および U が全て C であり；D が O である化合物を提供する。

【0208】

J、T および U が全て C であり；D が O である式 I I の化合物の場合、 $R^7$  基は、ハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～5 員環ヘテロシクロ基、5～6 員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択されるメンバーであり、添え字 m は、0～2 の整数である。好ましい  $R^7$  基は、独立して、ハロ、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  ハロアルキル、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$  および 5 員環ヘテロアリール基からなる群より選択される。さらに好ましい  $R^7$  基は、独立して、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群より選択され、添え字 p は、1～2 の整数である。

10

【0209】

式 I I では、J、T および U が全て C であり、D が O である場合、好ましい化合物は、 $R^7$  基が、ハロ、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-S(O)_mR^a$ 、 $-NR^aS(O)_mR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、4～5 員環ヘテロシクロ基、5～6 員環ヘテロアリール基からなる群から独立して選択されるメンバーであり、添え字 m が、0～2 の整数であり、 $R^2$  が、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{1-5}$  ハロアルキルからなる群より選択されるメンバーであり、添え字 q が、0～2 の整数である化合物である。好ましい  $R^7$  基は、それぞれ独立して、ハロ、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  ハロアルキル、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$  および 5 員環ヘテロアリール基からなる群より選択される。さらに好ましい  $R^7$  基は、独立して、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-SO_2C_{1-3}$  アルキル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群より選択され、添え字 p は、1～2 の整数である。

20

【0210】

本発明の別の実施形態は、J、T および U が全て C であり、D が O であり、 $R^7$  基が、上述のメンバーであり、 $R^1$  が、 $-X^1-COR^a$ 、 $-X^1CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $SO_2R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される、式 I I の化合物を提供する。好ましい  $R^1$  基は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。さらに好ましくは、 $R^1$  が、ピリジル、置換ピリジル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピラジニル、置換ピラジニル、ピリダジニル、置換ピリダジニル、フェニル、置換フェニル、イミダゾリル、トリアゾリル、置換トリアゾリル、置換イミダゾリル、オキサゾリル、置換オキサゾリル、チアゾリル、置換チアゾリル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリル、テトラゾリルおよび置換テトラゾリルからなる群より選択される化合物である。さらに好ましくは、 $R^1$  が、ピリミジニル、置換ピリミジニル、オキサジアゾリル、置換オキサジアゾリルおよび  $-X^1-CO_2R^a$  からなる群より選択され、 $X^1$  が結合である化合物である。

30

40

【0211】

本発明のさらに好ましい化合物は、J、T および U が全て C であり、D が O であり、X が S であり、Y が C であり、Z が N であり； $R^1$  が、ピリミジニル、置換ピリミジニル、ピリジルおよび置換ピリジルからなる群より選択され、 $R^7$  が、それぞれ独立して、フルオロおよびテトラゾリルからなる群より選択される化合物である。

【0212】

1 つの局面では、本発明は、I 型糖尿病、II 型糖尿病およびメタボリック症候群からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法を提供する。この方法は、治療に必要な被験体に、有効量の式 I または式 I I の化合物を投与する工程を含む。

50

## 【 0 2 1 3 】

本発明の別の局面は、有効量の式 I または式 I I の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、インスリン産生を刺激する方法を提供する。1つの局面では、膵臓の細胞が刺激され、インスリンを産生する。

## 【 0 2 1 4 】

本発明のさらに別の局面は、有効量の式 I または式 I I の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、グルコース依存性のインスリン分泌を刺激する方法を提供する。1つの局面では、膵臓の細胞が刺激され、インスリンを産生する。

## 【 0 2 1 5 】

本発明のさらなる局面は、哺乳動物の血中グルコースを低下させる方法を提供する。この方法は、有効量の式 I または式 I I の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。この方法は、さらに、本発明の化合物を投与する前後に、血中グルコース濃度を測定する工程を含む。血中グルコース濃度は、血液サンプルまたは尿サンプルから血中グルコースを測定する、多くの市販のグルコースモニタリングデバイスによって容易に測定できる。血中グルコースは、血液サンプルまたは尿サンプルを必要としない市販の血糖計で測定することもできる。生物学に関する実施例 5 は、グルコース濃度の測定方法を提供する。

10

## 【 0 2 1 6 】

別の実施形態では、本発明は、哺乳動物の血中トリグリセリドレベルを低下させる方法を提供する。この方法は、有効量の式 I または式 I I の化合物を哺乳動物に投与する工程を含む。この方法は、さらに、本発明の化合物を投与する前後に、血中トリグリセリドレベルを測定する工程を含む。血中トリグリセリドレベルは、血液サンプルから血中トリグリセリドレベルを測定する、多くの市販のデバイスによって容易に測定できる。生物学に関する実施例 6 は、トリグリセリド濃度の測定方法を提供する。

20

## 【 0 2 1 7 】

( 本発明の化合物の調製 )

本発明の化合物は、有機合成分野の当業者には有名な多くの様式で調製することができる。本発明の化合物の合成経路は、以下に概要を示した方法または実施例に記載される方法に限定されるものではない。個々の化合物は、種々の官能基に適応するために条件を操作する必要がある場合があり、適切な保護基を使用する必要がある場合もある。必要な場合、シリカゲルカラムを用いて適切な有機溶媒系で溶出させて精製してもよい。さらに、逆相 H P L C または再結晶を利用してもよい。

30

## 【 0 2 1 8 】

本発明の1つの局面は、G P R 1 1 9 を発現する細胞での環状 A M P ( c A M P ) の細胞内濃度を高める方法を提供する。この方法は、G P R 1 1 9 を発現する細胞を、本明細書に記載の化合物と接触させる工程を含む。環状 A M P の濃度は、本明細書に開示した方法によって決定される。G P R 1 1 9 を発現する好ましい細胞は、膵臓細胞、島細胞、ベータ細胞、腸内分泌細胞および L 細胞または K 細胞である。

## 【 0 2 1 9 】

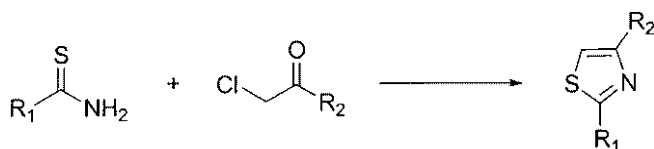
式 I の所定のチアゾール化合物は、一般的にスキーム 1 に概要を記載した方法を用いて調製することができる。

40

## 【 0 2 2 0 】

## 【 化 7 】

スキーム 1



スキーム 1 によれば、チオアミドをクロロメチルケトンと縮合させ、適切なチアゾール

50

中間体を得ることができる。R<sub>1</sub>基およびR<sub>2</sub>基の操作は、以下の実施例に記載されるように行うことができる。

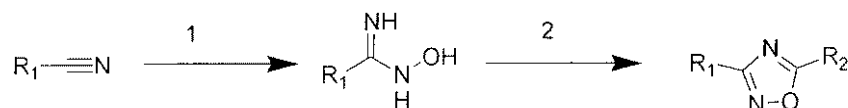
【0221】

同様に、式Iのオキサジアゾール化合物は、一般的にスキーム2に概要を記載した方法を用いて調製することができる。

【0222】

【化8】

スキーム2



ここで、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>存在下、適切なニトリルをNH<sub>2</sub>OH・HClで処理し（工程1）、N-ヒドロキシアミジンを得て、例えば、R<sub>2</sub>COOH、クロロギ酸イソブチルおよびトリエチルアミンを用い、この物質をオキサジアゾール化合物に変換することができる。上述のように、R<sub>1</sub>基およびR<sub>2</sub>基の操作は、以下の実施例に記載されるように行うことができる。

【0223】

（組成物および治療方法）

本発明によれば、治療的に有効量の式Iの化合物を、II型糖尿病の治療および/または血漿グルコース濃度の低下に有用な医薬組成物を調製するのに使用することができる。さらに、治療的に有効量の式Iの化合物を、要素として糖尿病を含む他の徴候（例えば、メタボリック症候群を含む）の治療に有用な医薬組成物を調製するのに使用することができ、インスリン産生が高まると改善可能な徴候（例えば、I型糖尿病の初期段階）の治療に有用な医薬組成物を調製するのに使用することができる。

【0224】

本発明の組成物は、式Iおよび式IIの化合物、その医薬的に許容される塩または加水分解可能な前駆体を含んでもよい。一般的に、上述の化合物を、治療的に有効な量で適切な担体または賦形剤と混合する。「治療的に有効な投薬量」、「治療的に有効量」、またはほぼ同じ意味の「薬理学的に許容される投薬量」または「薬理学的に許容される量」とは、所望の結果を達成する（II型糖尿病の症状または合併症を改善する）のに十分な、本発明の化合物および医薬的に許容される担体の量を意味する。

【0225】

本発明の方法で使用する式Iおよび式IIの化合物は、治療のために投与する種々の処方物に組み込むことができる。さらに特定のには、式Iおよび式IIの化合物を、適切な医薬的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて医薬組成物に配合することができ、固体形態、半固体形態、液体形態または気体形態の製剤（例えば、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、顆粒、糖衣錠、ゲル、スラリー、軟膏、溶液、坐剤、注射液、吸入剤およびエアロゾル）に配合することができる。このように、化合物の投与は、経口投与、口腔内投与、直腸投与、非経口投与、腹腔内投与、皮内投与、経皮投与および/または気管内投与を含む種々の様式で達成することができる。さらに、デポー製剤または徐放性処方物で、化合物を全身ではなく局所的に投与することもできる。さらに、上述の化合物をリポソームで投与してもよい。

【0226】

式Iおよび式IIの化合物は、一般的な賦形剤、希釈剤および担体とともに配合し、圧縮して錠剤にするか、または簡便な経口投与のためにエリキシル剤または溶液として処方化するか、または筋肉内または静脈内に投与してもよい。上述の化合物を経皮投与してもよく、徐放性形態などとして処方してもよい。式Iまたは式IIの化合物は、単独で投与してもよく、互いに組み合わせて投与してもよく、または他の既知の化合物と組み合わ

10

20

30

40

50

せて使用してもよい（以下の「組み合わせ治療」を参照）。

【0227】

本発明で使用するのに適した処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985) ペンシルバニア州フィラデルフィア、第17版) に記載されており、本明細書に参考として組み込まれる。さらに、薬物送達方法の簡単な総説としては、Langer, Science (1990) 249: 1527 - 1533 (本明細書に参考として組み込まれる) を参照。本明細書に記載の医薬組成物は、当業者に既知の様式で（すなわち、従来の混合プロセス、溶解プロセス、顆粒化プロセス、糖衣錠製造プロセス、微粉化プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは凍結乾燥プロセスによって）製造することができる。以下の方法および賦形剤は、単に一例であり、いかなる様式にも限定するものではない。

10

【0228】

注射液の場合、化合物を水系溶媒または非水系溶媒（例えば、植物油または他の類似油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸またはプロピレングリコールのエステル）に溶解し、懸濁するか、または乳化することによって、化合物を製剤に処方化することができ、所望な場合、従来の添加剤（例えば、可溶化剤、等張化剤、懸濁剤、乳化剤、安定化剤および防腐剤）を加えてもよい。好ましくは、本発明の化合物は、水溶液、好ましくは、生理学的に適合性のバッファ、例えば、Hanks 溶液、Ringer 溶液または生理食塩水に配合してもよい。経粘膜投与の場合、通過させる障壁に適した浸透剤を処方物に使用してもよい。このような浸透剤は、当該技術分野で一般的に知られている。

20

【0229】

経口投与の場合、式 I または式 II の化合物を、当該技術分野で周知の医薬的に許容される担体と混合することによって、簡単に処方化することができる。このような担体は、治療対象の患者が経口摂取するために、化合物を、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、エマルション、親油性および親水性の懸濁物、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁物などに配合することができる。経口用途の医薬製剤は、化合物と固体賦形剤とを混合し、場合により、得られた混合物を微粉化し、顆粒混合物を加工し、所望な場合、適切な補助剤を加えた後、錠剤または糖衣錠コアを得ることができる。適切な賦形剤は、特に、フィラー（例えば、ラクトース、ショ糖、マンニトールまたはソルビトールを含む糖）、セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン）である。所望な場合、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸またはアルギン酸塩（例えばアルギン酸ナトリウム）のような崩壊剤を加えてもよい。

30

【0230】

糖衣錠コアは、適切なコーティングを用いて提供される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用してもよく、この溶液は、場合により、アラビアゴム、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/または二酸化チタン、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有してもよい。判別のため、または活性化化合物の投薬量の組み合わせが異なることを知らせるために、錠剤または糖衣錠コーティングに色素または顔料を加えてもよい。

40

【0231】

経口使用可能な医薬製剤としては、ゼラチン製のプッシュフィット (push-fit) カプセル、およびゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）から製造する軟質密閉カプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、フィラー（例えば、ラクトース）、バインダー（例えばデンプン）および/または滑沢剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）と組み合わせる含有し、場合により、安定化剤を含有してもよい。軟質カプセルの場合、活性化化合物は、適切な液体（例えば、脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁して

50

もよい。さらに、安定化剤を加えてもよい。経口投与用のあらゆる処方物は、経口投与に適した投薬形態であるべきである。

【0232】

口腔投与の場合、組成物は、従来の様式で処方された、錠剤または薬用キャンデーの形態であってもよい。

【0233】

吸入投与の場合、本発明にしたがって使用する化合物は、適切な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体）を用い、加圧バックまたはネプライザからエアロゾルスプレーの形態で、または噴射剤を使わず、乾燥粉末吸入器によって簡便に送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投薬単位は、一定量を送達するようにバルブを合わせる

10

ことによって決定することができる。吸入器または注入器に使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えばゼラチン製）は、化合物と、適切な粉末基材（例えば、ラクトースまたはデンプン）との粉末混合物を含有するように処方化してもよい。

【0234】

上述の化合物を、注射（例えばボーラス注射）または連続的な注入によって非経口投与するために処方化してもよい。注射用処方物は、単位投薬形態（例えば、アンプル）であってもよいし、防腐剤を加え、複数回投与用容器に入っているもよい。組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクルの懸濁物、溶液またはエマルションの形態であってもよく、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤のような処方化剤を含有してもよい。

20

【0235】

非経口投与用の医薬処方物は、活性化合物を水溶性形態にした水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁物は、適切な油性注射用懸濁物として調製してもよい。適切な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油（例えばゴマ油）または合成脂肪酸エステル（例えばオレイン酸エチルまたはトリグリセリド）またはリポソームが挙げられる。水溶性注射用懸濁物は、懸濁物の粘度を上げる物質（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストラン）を含有してもよい。場合により、懸濁物は、適切な安定化剤または化合物の溶解性を高め、高濃度溶液を調製可能な薬剤を含有してもよい。あるいは、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル（例えば、発熱物質を含まない滅菌水）を用いて構築するための粉末形態であってもよい。

30

【0236】

上述の化合物は、例えば、従来の坐剤基剤（例えば、ココアバター、カルボワックス、ポリエチレングリコールまたは他のグリセリド、これらはすべて体温で溶解し、室温では固体である）を含有する直腸組成物（例えば、坐剤または停留浣腸）に処方化してもよい。

【0237】

上に記載した処方物に加え、化合物を、デポー製剤として処方化してもよい。このような長期にわたって作用する処方物は、移植によって投与してもよく（例えば皮下投与または筋肉内投与）、または、筋肉注射によって投与してもよい。したがって、例えば、上述の化合物を、適切なポリマー物質または疎水性物質とともに（例えば、許容される油のエマルションとして）、またはイオン交換樹脂とともに配合してもよく、または難溶性誘導体（例えば、難溶性塩）として配合してもよい。

40

【0238】

あるいは、疎水性医薬化合物のための他の送達系を利用してもよい。リポソームおよびエマルションは、疎水性薬物を送達するビヒクルまたは担体の周知の例である。現時点で好ましい実施形態では、長期間循環するもの（すなわちステルスリポソーム）を使用してよい。このようなリポソームは、一般的に、Woodleら、米国特許第5,013,556号に記載されている。さらに、本発明の化合物は、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第3,536,809号、同第3,598,123号および同第4,008,719号に記載されるような、制御放出手段および/または送達

50

デバイスによって投与してもよい。

【0239】

毒性が強いという問題はあるが、特定の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（「DMSO」））を使用してもよい。さらに、上述の化合物を、徐放性システム（例えば、治療薬剤を含有する疎水性固体ポリマーの半透過性マトリックス）で投与してもよい。種々の徐放性物質が確立されており、当該技術分野で周知である。徐放性カプセルは、その化学的性質に依存し、化合物を数時間～100日間にわたって放出することが可能である。

【0240】

さらに、医薬組成物は、固体状態またはゲル状態の担体または賦形剤を含んでもよい。このような担体または賦形剤の例としては、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー（例えばポリエチレングリコール）が挙げられる。

10

【0241】

本発明で使用するのに適した医薬組成物は、活性成分を治療的に有効量含有する組成物を含む。もちろん、組成物の投与量は、治療対象の被験体、被験体の体重、疾患の重篤度、投与様式および主治医の判断によって変わる。有効量の決定は、特に、本明細書の詳細な開示を鑑みれば、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0242】

本発明の方法で使用する任意の化合物で、治療的に有効な投薬量は、細胞培養アッセイ、動物モデルまたはヒト被験体へのマイクロドージングによって最初に概算することができる。

20

【0243】

さらに、本明細書で記載の化合物の毒性および治療効力は、細胞培養物または実験動物を用いた標準的な薬学的手順によって、例えば、LD<sub>50</sub>（集合の50%が死亡する投薬量）およびED<sub>50</sub>（集合の50%に治療的に有効な投薬量）を決定することによって、決定することができる。毒性がある投薬量と治療効果のある投薬量との投薬比は、治療指数であり、LD<sub>50</sub>とED<sub>50</sub>との比率であらわすことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物試験から得たデータを使用し、ヒトで使用しても毒性のない投薬範囲で処方化することができる。上述の化合物の投薬量は、好ましくは、ほとんどまたは全く毒性がなく、ED<sub>50</sub>を含む血中濃度範囲内の量である。投薬量は、使用する投薬形態および使用する投与経路に基づいて、この範囲内で変えてもよい。実際の処方物、投与経路および投薬量は、患者の状態を鑑みて、個々の医師が選択することができる（例えば、Fingler、1975、The Pharmacological Basis of Therapeutics、第1章を参照）。

30

【0244】

担体物質と組み合わせて単位投薬形態を製造することが可能な活性化合物の量は、治療対象の疾患、哺乳動物の種類および特定の投与態様によって変わる。しかし、一般的なガイドとして、本発明の化合物の適切な単位投薬量は、例えば、好ましくは、活性化合物を0.1mg～約1000mgを含むものである。好ましい単位投薬量は、1mg～約100mgである。さらに好ましい単位投薬量は、1mg～約20mgである。このような単位投薬量は、1日に1回以上、例えば、2回、3回、4回、5回または6回投与されてもよいが、好ましくは、1日に1回または2回であり、70kgの成人の合計投薬量は、投与あたり、0.001～約15mg/kg被験体体重である。好ましい投薬量は、投与あたり、0.01～約1.5mg/kg被験体体重であり、このような治療は、数週間または数ヶ月続いてもよく、ある場合には、数年続いてもよい。しかし、任意の特定の患者に対する特定の投薬量は、当業者が十分に理解しているように、使用する特定の化合物の活性、治療対象の個体の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事、投与時間および投与経路、排泄速度、すでに投与している他の薬物、および治療を受ける特定の疾患の重篤度を含む種々の因子によって変わることが理解される。

40

【0245】

50

典型的な投薬量は、1 mg ~ 約 20 mg の錠剤を 1 日に 1 回、または 1 日に複数回、または活性成分の含有量が比例して高い徐放性カプセルまたは徐放性錠剤を 1 日に 1 回であってもよい。徐放性の効果は、異なる pH 値で溶解するカプセル材料によって得ることができ、浸透圧でゆっくりと放出するカプセルによって得ることができ、または他の既知の制御放出様式で得ることができる。

#### 【0246】

当業者にとって明らかなように、ある場合には、この範囲からはずれる投薬量を使用する必要がある場合もある。さらに、臨床医または治療する医師は、個々の患者の応答と組み合わせ、どのように、いつ頃中断するか、調節するか、または中止するかがわかっていることを注記しておく。

#### 【0247】

##### (組み合わせ治療)

上述のように、本発明の化合物は、ある場合には、所望の効果をもたらす他の治療薬剤と組み合わせ使用する。追加薬剤の選択は、大部分は、所望の標的となる治療に依存する(例えば、Turner Nら、Prog. Drug Res. (1998) 51: 33-94、Haffner S、Diabetes Care (1998) 21: 160-178、およびDeFronzo Rら(編)、Diabetes Reviews (1997)、第5巻、No. 4を参照)。多くの研究によって、経口薬剤との組み合わせ治療の利点が観察されている(例えば、Mahler R、J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84: 1165-71、United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28、Diabetes Care (1998) 21: 87-92、Bardin CW(編)、Current Therapy in Endocrinology and Metabolism、第6版(Mosby-Year Book, Inc.、モンリオール州セントルイス、1997)、Chiasson Jら、Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928-935、Coniff Rら、Clin. Ther. (1997) 19: 16-26、Coniff Rら、Am. J. Med. (1995) 98: 443-451、およびIwamoto Yら、Diabet. Med. (1996) 13: 365-370、Kwiterovich P、Am. J. Cardiol (1998) 82 (12A): 3U-17Uを参照)。これらの研究から、糖尿病の調整は、治療計画に第2の薬剤を加えることによって、さらに改良できることが示されている。組み合わせ治療としては、式Iまたは式IIの一般式を有する化合物と、1つ以上の追加活性薬剤とを含有する1個の医薬投薬処方物を投与すること、および、式Iまたは式IIの化合物およびそれぞれの活性薬剤と別個の医薬投薬処方物で投与することが挙げられる。例えば、式Iまたは式IIの化合物およびDPP-IV阻害剤を含有する経口用の単一投薬組成物(例えば、錠剤またはカプセル)をヒト被験体に投与してもよく、または、それぞれの薬剤を別個の経口用投薬処方物で投与してもよい。別個の投薬処方物を用いる場合、式Iまたは式IIの化合物と、1つ以上の追加活性薬剤とを、本質的に同じときに(すなわち、同時に)投与してもよく、または別個のずらした時間帯に(すなわち、順に)投与してもよい。組み合わせ治療は、これら全ての治療計画を含むと理解される。

#### 【0248】

組み合わせ治療の例は、糖尿病を調整する(糖尿病に関連する症状または合併症の発症を予防する、または糖尿病および関連する症状、合併症および障害を治療する、予防する、または発症リスクを減らす)治療であってもよく、式Iまたは式IIの化合物は、例えば、ビッグアニド(例えばメトホルミン); チアゾリジンジオン(例えば、シグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾンおよびロシグリタゾン); ジペプチジル-ペプチダーゼ-4(「DPP-IV」)阻害剤(例えば、ビルダグリプチンおよびシタグリプチン); グルカゴン様ペプチド-1(「GLP-1」)受容体アゴニスト(例えば、エクセナチド)(またはGLP-1模倣物); PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト; 二重PP

10

20

30

40

50

AR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；二重 PPAR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；パン PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；デヒドロエピアンドロステロン（DHEA またはその結合硫酸エステル、DHEA- $\text{SO}_4$  と呼ばれる）；抗グルココルチコイド；TNF 阻害剤； $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ミグリトールおよびボグリボース）；スルホニルウレア（例えば、クロルプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリブリド、グリクラジド、グリナーゼ、グリメピリドおよびグリピザイド）；プラムリンチド（ヒトホルモンアミリンの合成アナログ）；他のインスリン分泌促進物質（例えば、レパグリニド、グリキドンおよびナテグリニド）；インスリン（またはインスリン模倣物）；グルカゴン受容体アンタゴニスト；胃抑制ペプチド（「GIP」）；または GIP 模倣物；および肥満、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および/またはメタボリック症候群を治療するための、以下の記載する活性薬剤と組み合わせて有効に使用することができる。

#### 【0249】

組み合わせ治療の別の例は、肥満または肥満に関連する障害を治療する治療であってもよく、式 I または式 II の化合物は、例えば、フェニルプロパノールアミン、フェンテラミン；ジエチルプロピオン；マジンドール；フェンフルラミン；デクスフェンフルラミン；フェンテラミン、 $\beta$ -3 アドレナリン受容体アゴニスト薬剤；シブトラミン；胃腸リパーゼ阻害剤（例えばオルリスタット）；およびレプチンと組み合わせて有効に使用することができる。式 I または式 II の化合物と組み合わせて有効に使用可能な肥満または肥満に関連する障害の治療に使用する他の薬剤は、例えば、カンナビノイド-1（「CB-1」）受容体アンタゴニスト（例えばリモナバン）；PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；二重 PPAR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；二重 PPAR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；パン PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；神経ペプチド Y；エンテロスタチン；コレシトキニン；ボンベシン；アミリン；ヒスタミン  $\text{H}_3$  受容体；ドーパミン  $\text{D}_2$  受容体；メラニン細胞刺激ホルモン；副腎皮質刺激ホルモン放出因子；ガラニン；および アミノ酪酸（GABA）である。

#### 【0250】

組み合わせ治療のさらに別の例は、脂質異常症を調整する（脂質異常症および関連する合併症を治療する）治療であってもよく、式 I または式 II の化合物は、例えば、スタチン（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチン）、CETP 阻害剤（例えばトルセトラピブ）；コレステロール吸収阻害剤（例えばエゼチミブ）；PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；二重 PPAR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；二重 PPAR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；二重 PPAR、PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；パン PPAR アゴニストまたは部分アゴニスト；フェノフィブリン酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベザフィブラート）；胆汁酸結合樹脂（例えば、コレステポールまたはコレステラミン）；ニコチン酸；プロブコール；カロチン；ビタミン E；またはビタミン C と組み合わせて有効に使用することができる。

#### 【0251】

組み合わせ治療のさらなる例は、アテローム性動脈硬化症を調整する治療であってもよく、式 I または式 II の化合物は、1 つ以上の以下の活性薬剤と組み合わせて投与される。抗脂質異常症薬剤；血漿 HDL を上昇させる薬剤；抗高コレステロール血症剤、例えば、コレステロール生合成阻害剤、例えば、ヒドロキシメチルグルタリル（HMG）CoA レダクターゼ阻害剤（スタチンとも呼ばれる、例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンおよびアトルバスタチン）；HMG-CoA シンターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；またはスクアレンシンターゼ阻害剤（スクアレン合成阻害剤としても知られる）；アシルコエンザイム A コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、例えば、メリナミド；プロブコール；ニコチン酸およびニコチン酸塩およびナイアシンアミド；コレステロール吸収阻害剤、例えば、 $\alpha$ -シ

10

20

30

40

50



トステロール；胆汁酸抑制剤アニオン交換樹脂、例えば、コレスチラミン、コレスチポールまたは架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；LDL受容体誘発剤；フィブラート、例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラートおよびゲムフィブロジル（gemfibrozil）；ビタミンB<sub>6</sub>（ピリドキシンとしても知られる）およびその医薬的に許容される塩、例えば、HCl塩；ビタミンB<sub>12</sub>（シアノコバラミンとしても知られる）；ビタミンB<sub>3</sub>（ニコチン酸およびナイアシンアミドとしても知られる）；抗酸化ビタミン、例えば、ビタミンCおよびEおよびカロチン；遮断薬；アンジオテンシンIIアンタゴニスト；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；二重PPAR、PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；二重PPAR、PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；二重PPAR、PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストまたは部分アゴニスト；および血小板凝集阻害剤、例えば、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト（すなわち、糖タンパク質IIb/IIIaフィブリノーゲン受容体アンタゴニスト）およびアスピリン。上述のように、式Iまたは式IIの化合物は、1つ以上の追加活性薬剤と組み合わせて、例えば、式Iまたは式IIの化合物と、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチン）およびアスピリンとを組み合わせて、または式Iまたは式IIの化合物と、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および遮断薬とを組み合わせて投与してもよい。

#### 【0252】

さらに、有効量の式Iまたは式IIの化合物と、抗脂質異常症薬剤；血漿HDLを上昇させる薬剤；抗高コレステロール血症剤、例えば、コレステロール生合成阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤；HMG-CoAシターゼ阻害剤；スクアレンエポキシダーゼ阻害剤またはスクアレンシンターゼ阻害剤（スクアレン合成阻害剤としても知られる）；アシルコエンザイムAコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤；プロブコール；ニコチン酸およびニコチン酸塩；CETP阻害剤、例えばトルセトラピブ；コレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミブ；PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；二重PPAR、PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；二重PPAR、PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；二重PPAR、PPARアゴニストまたは部分アゴニスト；パンPPARアゴニストまたは部分アゴニスト；ナイアシンアミド；コレステロール吸収阻害剤；胆汁酸抑制剤アニオン交換樹脂；LDL受容体誘発剤；クロフィブラート、フェノフィブラートおよびゲムフィブロジル；ビタミンB<sub>6</sub>およびその医薬的に許容される塩；ビタミンB<sub>12</sub>；抗酸化ビタミン；遮断薬；アンジオテンシンIIアンタゴニスト；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；血小板凝集阻害剤；フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト；アスピリン；フェンテラミン、 $\alpha$ -3アドレナリン受容体アゴニスト；スルホニルウレア、ピグアニド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、他のインスリン分泌促進物質およびインスリンからなる群より選択される、治療的に有効量の1つ以上の活性薬剤とを一緒に使用し、上述の治療に有用な医薬組成物を調製してもよい。

#### 【0253】

組み合わせ治療のさらなる例は、メタボリック症候群を調整する（またはメタボリック症候群および関連する症状、合併症および障害を治療する）治療であってもよく、式Iまたは式IIの化合物は、糖尿病、肥満、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症および/またはこれらの関連する症状、合併症および障害を調整または治療するために、例えば、上述の活性薬剤と組み合わせて有効に使用することができる。

#### 【0254】

さらなる実施形態では、本発明の化合物は、ハロフェン酸（halofenic acid）、ハロフェン酸エステル、またはハロフェン酸の別のプロドラッグ、好ましくは、 $(-)-(4\text{-クロロフェニル})-(3\text{-トリフルオロメチルフェノキシ})\text{-酢酸}$  2-

10

20

30

40

50

アセチルアミノエチルエステル（メタグリダセン）と組み合わせて投与することができる。

#### 【0255】

（診断および／または画像化の方法）

本発明の化合物は、診断および／または画像化にも有用である。薬剤が生体内でどのように分布しているかを評価するために、多くの直接的な方法（例えば、磁気共鳴映像法（「MRI」）、陽電子放出断層撮影法（「PET」）、単光子放出コンピュータ断層撮影（「SPECT」））が利用可能である。これらの方法は、それぞれ、化合物に、適切な核特性を有する原子が含まれていれば、化合物の体内分布を検出することができる。MRIは、常時性核種を検出し、PETおよびSPECTは、放射性核種が崩壊するときの粒

10

#### 【0256】

ほとんどの治療薬剤は、修飾しなければ上述の技術で検出することができない。したがって、PETの場合、陽電子を放出する適切な放射性核種を組み込むことが必要である。治療薬剤を標識化するのに適する、陽電子を放出する同位体は比較的少ない。炭素同位体である $^{11}\text{C}$ は、PETで使用されるが、半減期が20.5分と短い。したがって、合成する設備と使用する設備は、典型的には、前駆体である $^{11}\text{C}$ 出発物質を生成するサイクロトロンの近くに設置する。他の同位体は、さらに半減期が短い。 $^{13}\text{N}$ の半減期は10分であり、 $^{15}\text{O}$ の半減期は、さらに短く、2分である。しかし、これらの物質の発光は、 $^{11}\text{C}$ の発光よりもエネルギーが高く、これらの同位体を用いてPET試験を行っている（Clinical Positron Emission Tomography、Mosby Year Book、1992、KF Hubnerら、Chapter 2を参照）。別の有用な同位体である $^{18}\text{F}$ は、半減期が110分である。この半減期は、放射能標識されたトレーサに組み込み、精製し、ヒト被験体または動物被験体に投与するのに十分な時間である。 $^{18}\text{F}$ 標識された化合物を、糖代謝試験および脳活性に関連するグルコース取り込み量の局在判断に使用する。例えば、 $^{18}\text{F}$ -L-フルオロドーパおよび他のドーパミン受容体アナログは、ドーパミン受容体分布をマッピングするのに使用する。

20

#### 【0257】

SPECT画像化は、高エネルギーの光子を発光する同位体トレーサ（ $\gamma$ -エミッタ）を利用する。有用な同位体の範囲はPETよりも大きい、SPECTの三次元解像度は低い。それにもかかわらず、SPECTは、アナログ結合、局在判断および排泄速度に関する臨床的に有意な情報を得るのに広範囲に使用される。SPECT画像化の有用な同位体は、 $^{123}\text{I}$ であり、これは半減期が13.3時間の $\gamma$ -エミッタである。 $^{123}\text{I}$ で標識化した化合物は、製造箇所から約1000マイルまで運搬することができ、またはその場で合成するために、同位体自身を運搬することができる。同位体の発光の85%が159KeV光子であり、現在使用されているSPECT装置で簡単に測定できる。他のハロゲン同位体は、PET画像化またはSPECT画像化に役立ち、または従来のトレーサ標識に役立つ。これらの同位体としては、有用な半減期および発光特性を示す、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ および $^{82}\text{Br}$ が挙げられる。一般的に、任意のハロゲン部分を所望の同位体に置換するための化学的手段がある。したがって、当業者が使用するために、記載の化合物の任意のハロゲン化ホモログ（安定な同位体ハロゲンホモログを含む）の生化学的活性または生理活性を利用することができる。

30

40

#### 【0258】

本発明の内容から、I型糖尿病およびII型糖尿病から選択される疾患または状態を診断する方法が提供される。この方法は、

（a）上述の疾患または状態に罹った被験体またはそのリスクがある被験体に、本発明の同位体標識された化合物を画像化可能な量投与する工程と、

（b）被験体を画像化し、膵臓細胞または島の内分泌細胞の数、重量または容積を決定するか、または膵臓細胞または島の内分泌細胞の機能を評価する工程とを含む。

50

## 【 0 2 5 9 】

好ましくは、上述の化合物は、 $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ で標識されている。他の好ましい実施形態では、画像化は、PETまたはSPECTで行う。

## 【 0 2 6 0 】

(キット)

さらに、本発明は、単位投薬量の式 I または式 II の化合物を、経口用または注射用の投薬量で含むキットを提供する。単位投薬量を含む容器に加え、II 型糖尿病、肥満、脂質異常症、アテローム性動脈硬化およびメタボリック症候群、および/またはそれらの関連する症状、合併症および障害を治療する薬剤の用途および付随する利益を記載したパッケージ情報添付物も含有する。好ましい化合物および単位投薬量は、本明細書に記載したとおりである。

10

## 【 0 2 6 1 】

上述の組成物、方法およびキットの場合、それぞれの用途に好ましい化合物が、上に好ましいと記載した化合物であることを当業者は理解する。さらに、組成物、方法およびキットにするのにさらに好ましい化合物は、以下の非限定例に記載した化合物である。

## 【実施例】

## 【 0 2 6 2 】

(実験の章)

一般的な方法：水分および/または酸素に感受性の高い物質を含む全ての操作は、あらかじめ乾燥したガラス器具中で、乾燥窒素雰囲気下で行った。他の意味であると言及されていない限り、材料は商業的な供給業者から得て、さらに精製することなく使用した。

20

## 【 0 2 6 3 】

フラッシュクロマトグラフィーは、Still, Kahn および Mitra のプロトコル (J. Org. Chem. (1978) 43, 2923) にしたがって、E. Merck シリカゲル 60 (240 ~ 400 メッシュ) で行った。薄層クロマトグラフィーは、E. Merck から購入した、あらかじめコーティングされたプレート (シリカゲル 60 PF<sub>254</sub>, 0.25 mm) を用いて行い、スポットは、紫外線を照射し、適切な染色試薬を用いて視覚化した。

## 【 0 2 6 4 】

核磁気共鳴 (「NMR」) スペクトルは、Varian Inova - 400 共鳴分析計で記録した。 $^1\text{H}$  NMR 化学シフトは、内部標準としてテトラメチルシラン (「TMS」) または残った溶媒のシグナルを用い ( $\text{CHCl}_3 = 7.24$ ,  $\text{DMSO} = 2.50$ )、TMS からどれだけ低磁場にあるかをパーツパーミリオン (parts per million) ( ) であらわす。 $^1\text{H}$  NMR の情報を、以下のフォーマットで表形式にする。プロトン数、多重度 (s、一重線; d、二重線; t、三重線; q、四重線; m、多重線)、カップリング定数 (J、単位は Hz)、ある場合には、位置のアサインメント。正しいシグナル多重度が解像できない場合には、前に app を付けることがあり、問題のシグナルがブロードになっている場合には、br で示す。

30

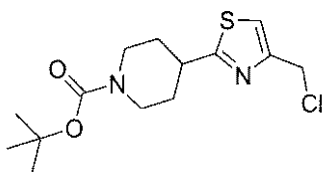
## 【 0 2 6 5 】

(中間体 1 : 4 - (4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製)

40

## 【 0 2 6 6 】

## 【化 9】



4 - チオカルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.9 g、20 mmol) のアセトン (80 mL) 溶液に、1,3 - ジクロロアセトン (3

50

. 3 g、26 mmol)、 $MgSO_4$  (3.6 g、30 mmol) および  $MgCO_3$  (1.68 g、20 mmol) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、セライト濾過した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を  $EtOAc$  (150 mL) に再び溶解した。得られた溶液を、5%  $NaHSO_3$ 、飽和  $NaHCO_3$  および塩水で順に洗浄した。乾燥した ( $Na_2SO_4$ ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得た。

【0267】

【化10】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.20 (1H, s), 4.67

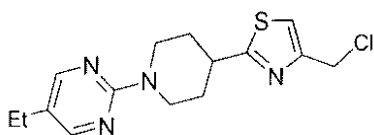
(2H, s), 4.20 (2H, br), 3.16 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s).

10

(中間体2: 2-[4-(4-クロロメチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-エチル-ピリミジンの調製)

【0268】

【化11】



上述の中間体1に類似した様式で、中間体2を調製した。

【0269】

【化12】

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.45 (2H, d), 7.62 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.61 (2H, m), 3.41

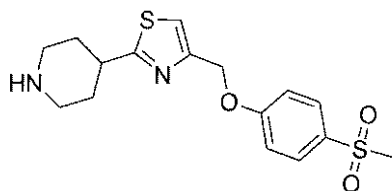
(1H, m), 3.24 (2H, m), 2.52 (2H, q), 2.15 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.17 (3H, m).

20

(中間体3: 4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジンの調製)

【0270】

【化13】



30

4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (615 mg、1.36 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を、4N  $HCl$  ジオキサン溶液 10 mL で処理した。得られた溶液を室温で30分間撹拌した。減圧下で全ての溶媒を除去し、所望の生成物を  $HCl$  塩として得た。

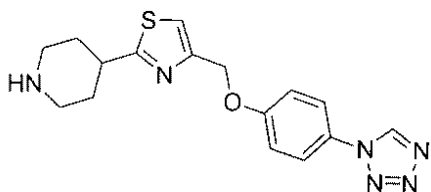
【0271】

(中間体4: 4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジンの調製)

【0272】

40

## 【化 1 4】



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 4 を調製した。

## 【 0 2 7 3】

## 【化 1 5】

10

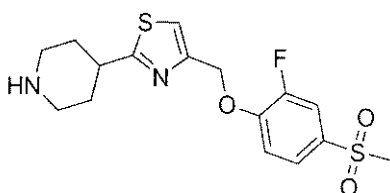
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.28 (2H, m), 5.19 (2H, s), 3.01 (3H, m), 2.54 (3H, m), 1.92 (2H, m), 1.54 (2H, m).

( 中間体 5 : 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

## 【 0 2 7 4】

## 【化 1 6】

20



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 5 を調製した。

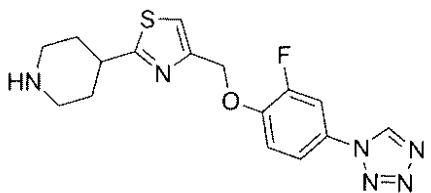
## 【 0 2 7 5】

( 中間体 6 : 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

## 【 0 2 7 6】

## 【化 1 7】

30



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 6 を調製した。

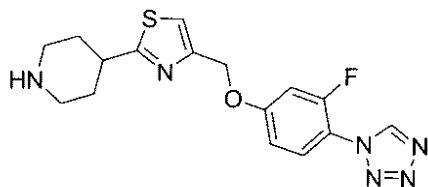
## 【 0 2 7 7】

( 中間体 7 : 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

## 【 0 2 7 8】

## 【化 1 8】

40



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 7 を調製した。

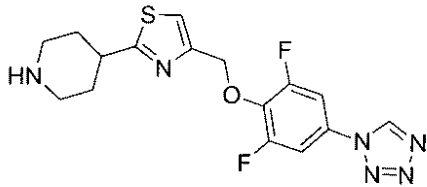
## 【 0 2 7 9】

50

( 中間体 8 : 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

【 0 2 8 0 】

【 化 1 9 】



10

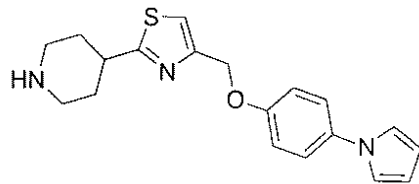
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 8 を調製した。

【 0 2 8 1 】

( 中間体 9 : 4 - [ 4 - ( 4 - ピロール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

【 0 2 8 2 】

【 化 2 0 】



20

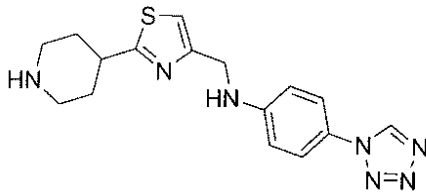
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 9 を調製した。

【 0 2 8 3 】

( 中間体 10 : ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イルメチル ) - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル ) - アミンの調製 )

【 0 2 8 4 】

【 化 2 1 】



30

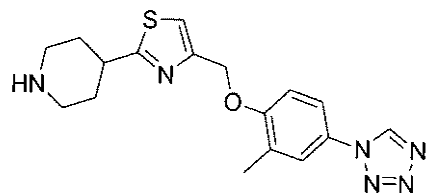
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 10 を調製した。

【 0 2 8 5 】

( 中間体 11 : 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

【 0 2 8 6 】

【 化 2 2 】



40

上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 11 を調製した。

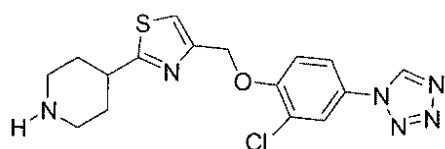
【 0 2 8 7 】

( 中間体 12 : 4 - [ 4 - ( 2 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

50

【 0 2 8 8 】

【 化 2 3 】



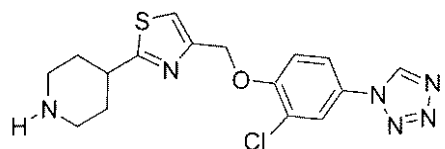
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 1 2 を調製した。

【 0 2 8 9 】

( 中間体 1 3 : 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 ) 10

【 0 2 9 0 】

【 化 2 4 】



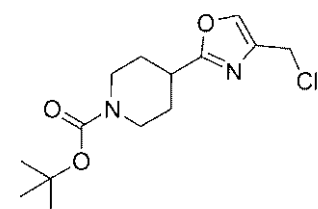
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 1 3 を調製した。

【 0 2 9 1 】

( 中間体 1 4 : 4 - ( 4 - クロロメチル - オキサゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製 ) 20

【 0 2 9 2 】

【 化 2 5 】



4 - ( 4 - ヒドロキシメチル - オキサゾール ( w x a z o l ) - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 8 0 0 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) ( 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 3 5 5 0 1 A 1 号にしたがって合成した 4 - ( 4 - エトキシカルボニル - オキサゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを還元して得た ) 、 T s C l ( 8 1 2 m g 、 4 . 2 6 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 1 m L 、 7 5 2 m g 、 7 . 4 4 m m o l ) をジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中で混合し、室温で 5 時間攪拌した。得られた溶液を 5 % N a H S O <sub>3</sub> 、飽和 N a H C O <sub>3</sub> および塩水で順に洗浄した。乾燥した ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得た。 30

【 0 2 9 3 】

【 化 2 6 】

<sup>1</sup>H

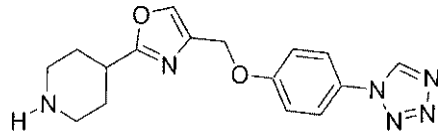
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

( 中間体 1 5 : 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

【 0 2 9 4 】

50

## 【化 27】



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 15 を調製した。

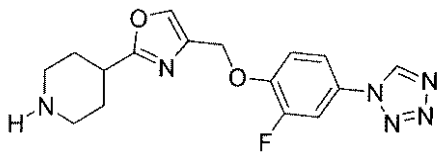
## 【0295】

(中間体 16 : 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製)

10

## 【0296】

## 【化 28】



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 16 を調製した。

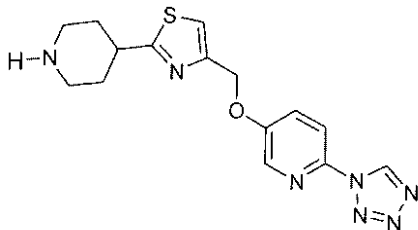
## 【0297】

(中間体 17 : 5 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イルメトキシ ) - 2 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジンの調製)

20

## 【0298】

## 【化 29】



30

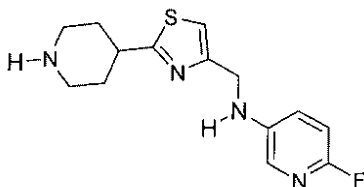
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 17 を調製した。

## 【0299】

(中間体 18 : ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イルメチル ) - アミンの調製)

## 【0300】

## 【化 30】



40

上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 18 を調製した。

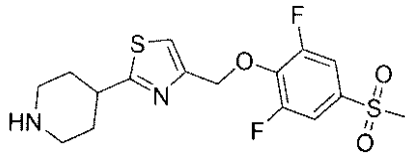
## 【0301】

(中間体 19 : 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製)

## 【0302】



## 【化 3 1】



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 19 を調製した。

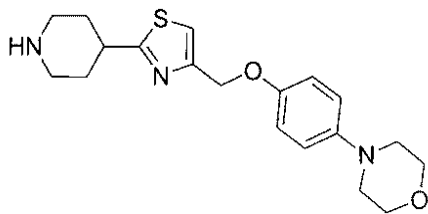
## 【0303】

( 中間体 20 : 4 - [ 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - モルホリンの調製 )

10

## 【0304】

## 【化 3 2】



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 20 を調製した。

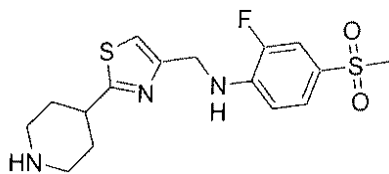
20

## 【0305】

( 中間体 21 : 4 - [ 4 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - モルホリンの調製 )

## 【0306】

## 【化 3 3】



30

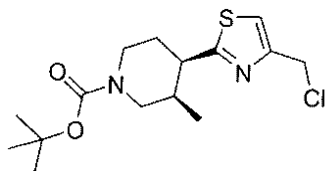
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 21 を調製した。

## 【0307】

( 中間体 22 : 4 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製 )

## 【0308】

## 【化 3 4】



40

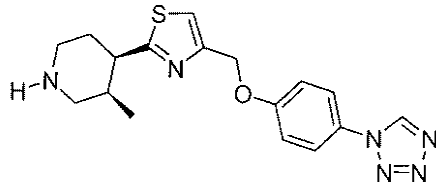
上述の中間体 1 に類似した様式で、中間体 22 を調製した。

## 【0309】

( 中間体 23 : 3 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 )

## 【0310】

## 【化 3 5】



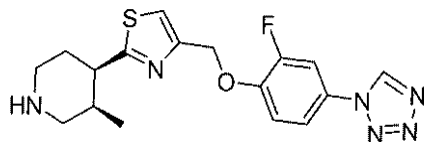
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 2 3 を調製した。

## 【 0 3 1 1】

( 中間体 2 4 : 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジンの調製 ) 10

## 【 0 3 1 2】

## 【化 3 6】



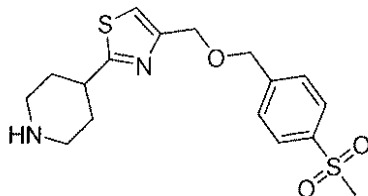
上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 2 4 を調製した。

## 【 0 3 1 3】

( 中間体 2 5 : 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジンの調製 ) 20

## 【 0 3 1 4】

## 【化 3 7】



上述の中間体 3 に類似した様式で、中間体 2 5 を調製した。

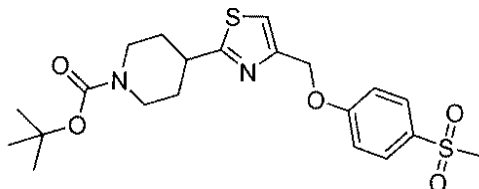
## 【 0 3 1 5】

( 実施例 1 )

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 3 1 6】

## 【化 3 8】



4 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 中間体 1、463mg、1.46mmol )、4 - メタンスルホニル - フェノール ( 252mg、1.46mmol ) および  $K_2CO_3$  ( 404mg、2.92mmol ) をアセトン ( 25mL ) 中で混合し、還流下で一晩加熱した。冷却した後、固体をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル ( EtOAc - ヘキサン、1 : 1 ) で精製し、所望の生成物を得た。

## 【 0 3 1 7】

## 【化 3 9】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.21 (2H, br), 3.17 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.88 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.47 (9H, s).

実施例 2 ~ 19 の化合物は、4 - (4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (中間体 1)、2 - [4 - (4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - エチル - ピリミジン (中間体 2)、4 - (4 - クロロメチル - オキサゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (中間体 14) から合成するか、または実施例 1 に記載した方法と類似の様式で、対応するフェノール、チオフェノール、アミンまたはアニリンを用いて合成した。有機合成分野の当業者は、溶媒 (例えば、DMF、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ; 温度、塩基 (例えば、 $\text{NEt}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) および濃度といった条件を、収率を最適化するための通常の実験によって選択可能であることを理解する。さらに、有機合成分野で周知の代替的なカップリング法を使用してもよい。

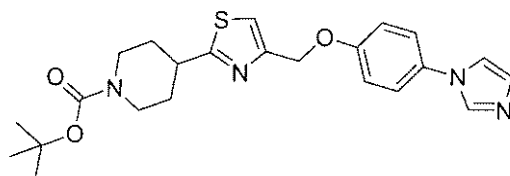
## 【0318】

(実施例 2)

4 - [4 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

## 【0319】

## 【化 4 0】



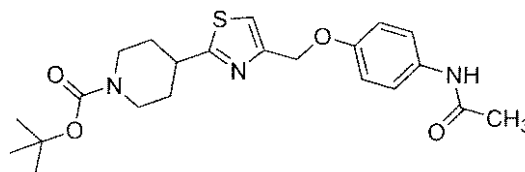
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.12 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.54 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.05 (1H, s), 5.15 (2H, s), 3.98 (2H, m), 3.21 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.39 (9H, s).

(実施例 3)

4 - [4 - (4 - アセチルアミノ - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

## 【0320】

## 【化 4 1】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.77 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 5.04 (2H, s), 3.98 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.51 (2H, m), 1.39 (9H, s).

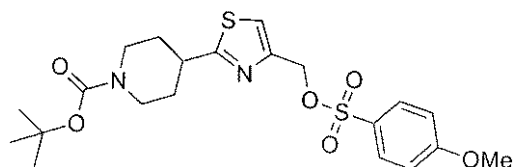
(実施例 4)

4 - [4 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニルオキシメチル) - チアゾール - 2 - イ

ル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 2 1 】

【 化 4 2 】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.24 (1H, s), 6.91 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.50 (2H, s), 4.10 (2H, m), 3.85 (3H, s), 2.99 (1H, m), 2.82 (2H, m), 1.89~1.92 (2H, m), 1.53~1.57 (2H, m), 1.46 (9H, s).

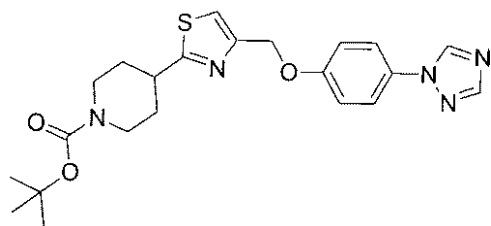
10

( 実施例 5 )

4 - [ 4 - ( 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 2 2 】

【 化 4 3 】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.47 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.2 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.47 (9H, s).

20

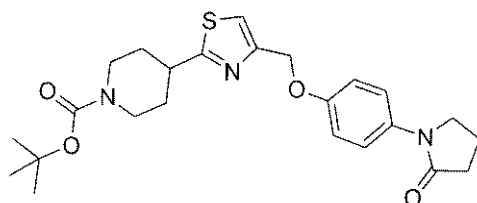
30

( 実施例 6 )

4 - { 4 - [ 4 - ( 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - フェノキシメチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 2 3 】

【 化 4 4 】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50 (2H, d), 7.20 (1H, s), 6.98 (2H, d), 5.17 (2H, s), 4.20 (2H, br), 3.81 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.16 (4H, m), 1.73 (2H, m), 1.46 (9H, s).

40

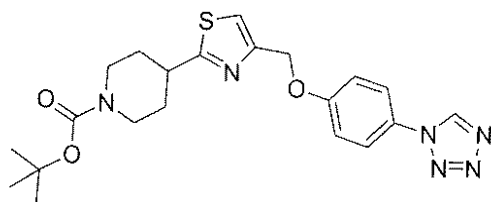
( 実施例 7 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 2 4 】

50

【化 4 5】



【 0 3 2 5】

【化 4 6】

10

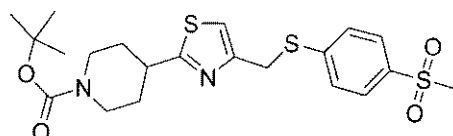
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.25 (1H, s), 7.19 (2H, d), 5.21 (2H, s), 4.20 (2H, br), 3.20 (1H, m), 2.90 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.49 (9H, s).

( 実施例 8 )

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニルスルファニルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 2 6】

【化 4 7】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.7 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.00 (1H, s), 4.24 (2H, s), 4.3 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.78 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.38 (9H, s).

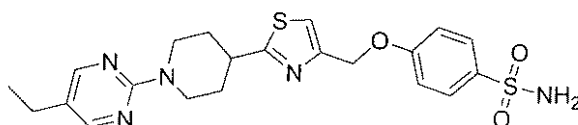
( 実施例 9 )

4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - ベンゼンスルホンアミド

30

【 0 3 2 7】

【化 4 8】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.24 (2H, s), 7.73 (2H, d), 7.64 (1H, s), 7.20 (4H, m), 5.18 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.53 (3H, m).

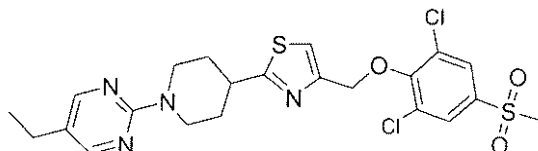
40

( 実施例 10 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン

【 0 3 2 8】

## 【化 4 9】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.23 (2H, s), 7.99 (2H, s), 7.68 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.64 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.30 (1H, m), 3.0 (2H, m), 2.40 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.15 (3H, m).

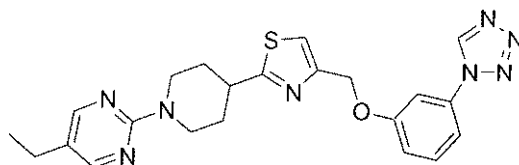
10

( 実施例 1 1 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 2 9 】

【化 5 0】



20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.05 (1H, s), 8.19 (2H, s), 7.55-7.10 (5H, m), 5.24 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.47 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 2.21 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.19 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

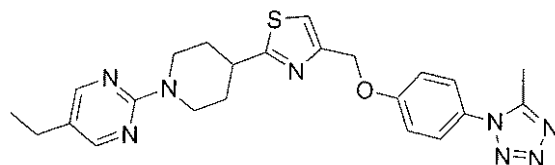
( 実施例 1 2 )

5 - エチル - 2 - ( 4 - { 4 - [ 4 - ( 5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル ) - フェ  
ノキシメチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - ピリミジン

【 0 3 3 0 】

【化 5 1】

30



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.19 (2H, s), 7.38 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.84 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.47 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 2.22 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.20 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz).

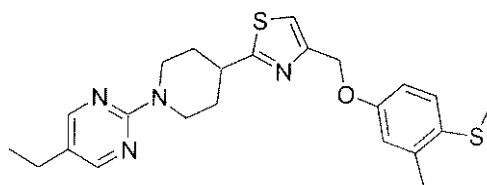
40

( 実施例 1 3 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェノキシメ  
チル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 3 1 】

【化 5 2】



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.23 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.16 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.06 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.01 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.09 (3H, m).

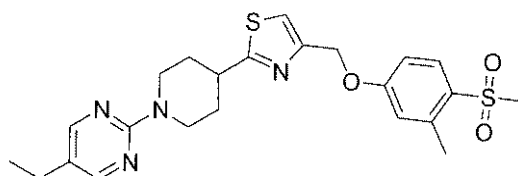
10

( 実施例 1 4 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 3 2 】

【化 5 3】



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.13 (2H, s), 7.91 (1H, m), 7.20 (1H, s), 6.85 (2H, m), 5.14 (2H, s), 4.76 (2H, m), 3.23 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.42 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.13 (3H, m).

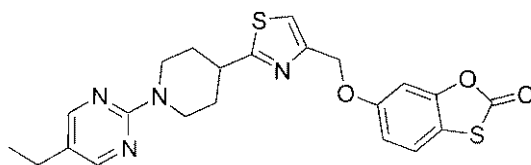
20

( 実施例 1 5 )

6 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - ベンゾ [ 1 , 3 ] オキサチオール - 2 - オン

【 0 3 3 3 】

【化 5 4】



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.23 (2H, s), 7.64 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.03 (1H, m), 5.14 (2H, s), 4.64 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.09 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.12 (3H, t).

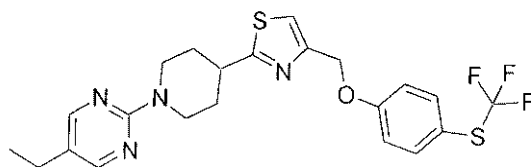
40

( 実施例 1 6 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 3 4 】

【化 5 5】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.23 (2H, s), 7.63 (3H, m), 7.18 (2H, m), 5.17 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.08 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.13 (3H, t).

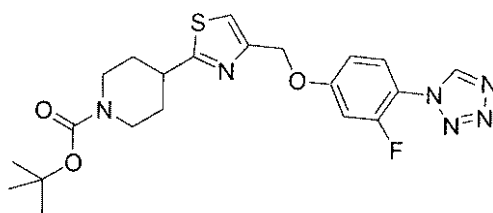
10

(実施例 1 7)

4 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 3 5 】

【化 5 6】



20

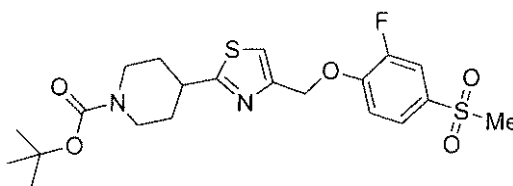
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.04 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.01 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.22 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.48 (9H, s).

(実施例 1 8)

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 3 6 】

【化 5 7】



30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.79 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.57 (1H, m), 5.31 (2H, s), 3.99 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.20 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.39 (9H, s).

40

(実施例 1 9)

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 3 3 7 】



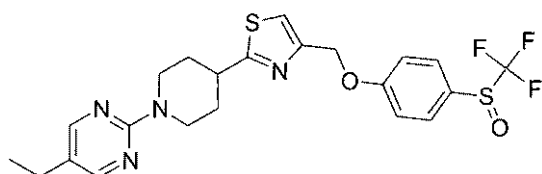
CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1C2=NC=C(COC3=CC=C(N4C=NC=CN4)C=C3F)S2

【化 5 9】

10

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメタンスルフィニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【化 6 0】



20

30

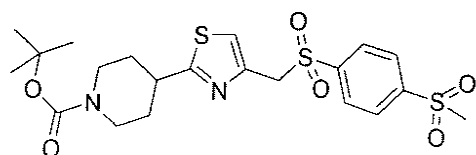
【化 6 1】

$\delta$  8.40 (2H, s), 7.58 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.02 (2H, d), 5.17 (2H, s), 3.74 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.22 (4H, m), 1.24 (3H, m).

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホニルメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

40

【化 6 2】



50

g g、0.42 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、5% NaHSO<sub>3</sub>、飽和NaHCO<sub>3</sub>および塩水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0342】

【化63】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.10 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.75 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.44 (9H, s).

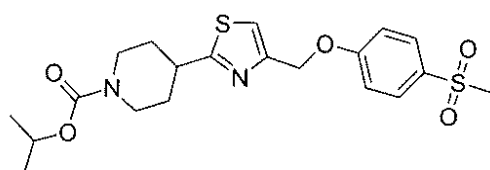
10

(実施例22)

4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル

【0343】

【化64】



20

4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジンのHCl塩(中間体3、43 mg、約0.12 mmol)に、THF 3 mLを加え、次いでクロロギ酸イソプロピル(1.0 Mトルエン溶液、0.15 mL、0.15 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.05 mL)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとに分配した。有機層を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでEtOAc/ヘキサン(40-70%)を用いて精製し、所望の生成物を得た。

【0344】

【化65】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.22 (2H, s), 4.92 (1H, m), 4.24 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.90 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.4 Hz).

30

実施例23~46の化合物は、実施例22に記載した方法と類似の様式で、中間体3~13または中間体15~25のうち1つと、対応する塩化スルホニル、塩化アルキル、臭化アルキル、クロロホルメート、酸塩化物、塩化カルバミルまたはイソシアネートとから合成した。有機合成分野の当業者は、溶媒(例えば、DMF、CH<sub>3</sub>CN);温度、塩基(例えば、NEt<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)および濃度といった条件を、収率を最適化するための通常の実験によって選択可能であることを理解する。さらに、有機合成分野で周知の代替的なカップリング法を使用してもよい。

40

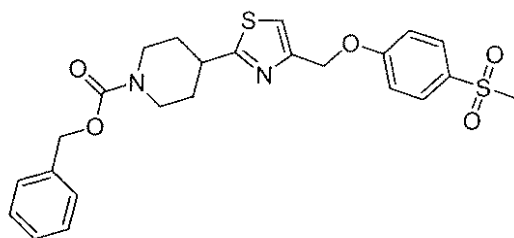
【0345】

(実施例23)

4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

【0346】

【化 6 6】



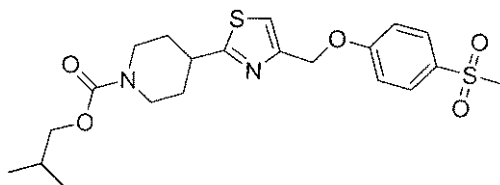
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.31~7.37 (5H, m), 7.23 (1H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.22 (2H, s), 5.14 (2H, s), 4.29 (2H, m), 3.16~3.22 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.96 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.70~1.80 (2H, m).

(実施例 2 4)

4 - [ 4 - ( 4 - メタンサルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル

【 0 3 4 7 】

【化 6 7】



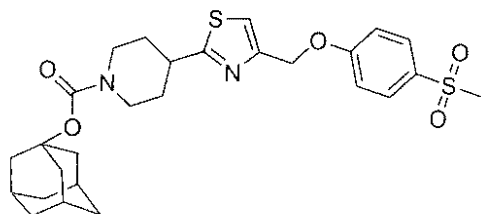
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.22 (2H, s), 4.25 (2H, m), 3.87 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.17 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.94 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.75 (2H, m), 0.93 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz).

(実施例 2 5)

4 - [ 4 - ( 4 - メタンサルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 アダマンタン - 1 - イルエステル

【 0 3 4 8 】

【化 6 8】



【 0 3 4 9 】

【化 6 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.21 (2H, m), 3.12~3.20 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.05~2.17 (11H, m), 1.62~1.79 (8H, m).

(実施例 2 6)

4 - [ 4 - ( 4 - メタンサルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] -

10

20

30

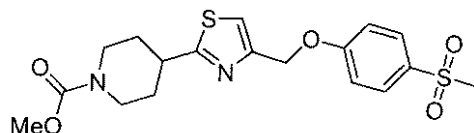
40

50

ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

【 0 3 5 0 】

【 化 7 0 】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.11 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 5.22 (2H, s), 4.24 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.14~3.17 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.94 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.70~1.80 (2H, m).

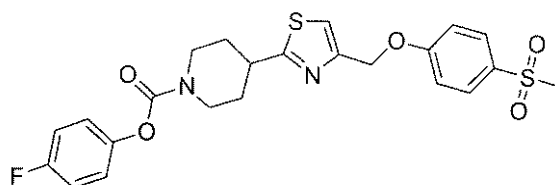
10

( 実施例 2 7 )

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - フルオロ - フェニルエステル

【 0 3 5 1 】

【 化 7 1 】



20

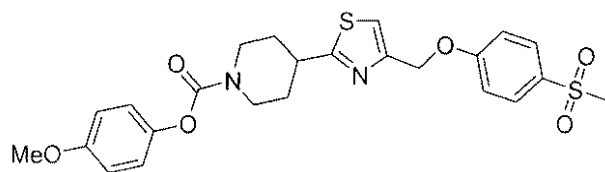
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01~7.09 (5H, m), 5.24 (2H, s), 4.37 (2H, m), 3.23~3.27 (1H, m), 3.19 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.20 (2H, m), 1.88 (2H, m).

( 実施例 2 8 )

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - メトキシ - フェニルエステル

【 0 3 5 2 】

【 化 7 2 】



【 0 3 5 3 】

【 化 7 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.38 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.15~3.28 (3H, m), 3.03 (3H, s), 2.19 (2H, m), 1.87 (2H, m).

40

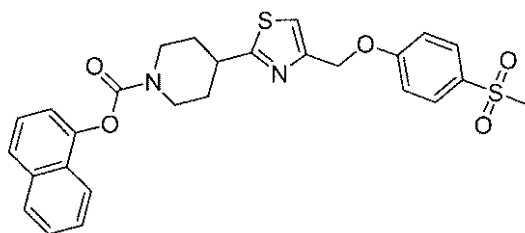
( 実施例 2 9 )

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ナフタレン - 1 - イルエステル

【 0 3 5 4 】

50

## 【化 7 4】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (4H, m), 7.72 (1H, m), 7.49 (3H, m), 7.29 (2H, m), 7.14 (2H, m), 5.26 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.41 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.27 (2H, m), 2.00 (2H, m).

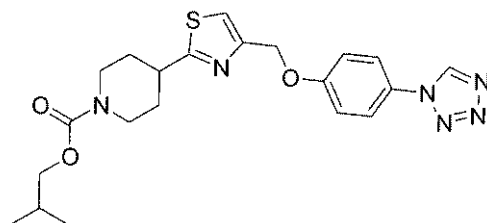
10

( 実施例 3 0 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル

【 0 3 5 5 】

## 【化 7 5】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.24 (1H, s), 7.14 (2H, d), 5.20 (2H, s), 4.24 (2H, br), 3.85 (2H, d), 3.18 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.75 (2H, m), 0.91 (6H, d).

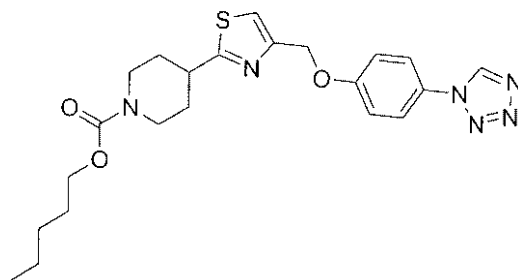
30

( 実施例 3 1 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ペンチルエステル

【 0 3 5 6 】

## 【化 7 6】



40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.27 (2H, br), 4.09 (2H, m), 3.21 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.35 (4H, m), 0.91 (3H, m).

( 実施例 3 2 )

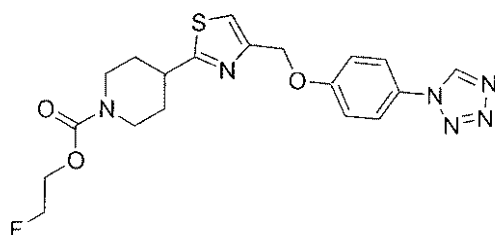
4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ

50

ル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - フルオロ - エチルエステル

【 0 3 5 7 】

【 化 7 7 】



10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.97 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.70-4.30 (6H, m), 3.22 (1H, m), 2.99 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.78 (2H, m).

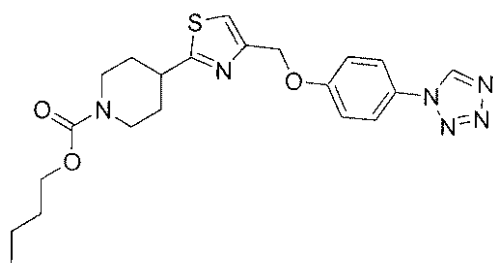
( 実施例 3 3 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル

【 0 3 5 8 】

【 化 7 8 】

20



【 0 3 5 9 】

【 化 7 9 】

30

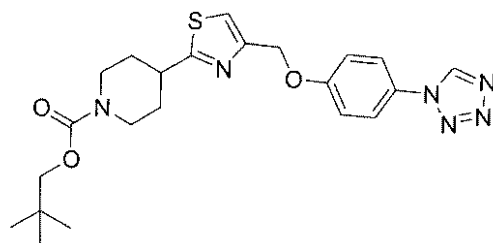
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.01 (1H, s), 7.64 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.26 (2H, m), 4.10 (2H, t), 3.21 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.40 (2H, m), 0.95 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

( 実施例 3 4 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - 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

【 0 3 6 0 】

【化 8 0】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.00 (1H, s), 7.56 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.08 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.14 (2H, s), 4.17 (2H, br), 3.69 (2H, s), 3.13 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.73 (2H, m), 0.86 (9H, s).

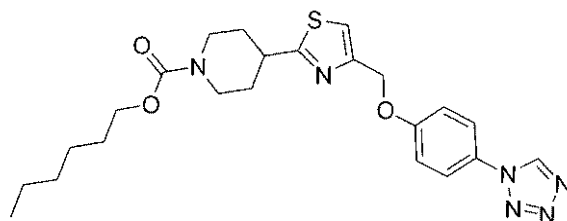
10

( 実施例 3 5 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ヘキシルエステル

【 0 3 6 1 】

【化 8 1】



20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.06 (1H, s), 7.65 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.27 (2H, br), 4.09 (2H, t), 3.21 (1H, m), 2.95 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.33 (6H, m), 0.89 (3H, m).

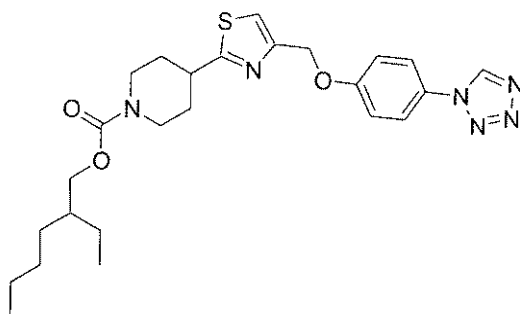
30

( 実施例 3 6 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エチル - ヘキシルエステル

【 0 3 6 2 】

【化 8 2】



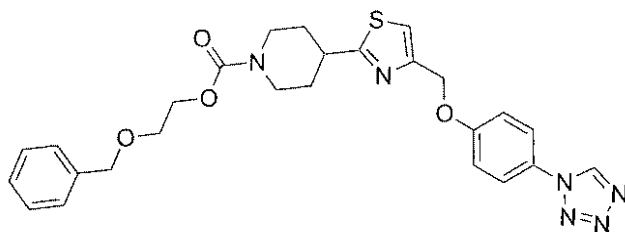
40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.10 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.17 (2H, s), 4.19 (2H, br), 3.95 (2H, m), 3.15 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.35-1.20 (8H, m), 0.90-0.80 (6H, m).

( 実施例 3 7 )

50

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - エチルエステル  
【 0 3 6 3 】  
【 化 8 3 】



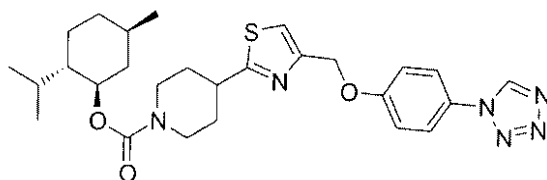
10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (1H, s), 7.57 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.30-7.20 (6H, m), 7.11 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.17 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.25-4.20 (4H, m), 3.65 (2H, m), 3.15 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.73 (2H, m).

( 実施例 3 8 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - 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  
【 0 3 6 4 】  
【 化 8 4 】

20

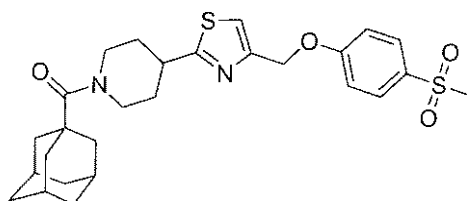


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.97 (1H, s), 7.58 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.11 (2H, m), 5.18 (2H, s), 4.21 (2H, br), 3.13 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.05-0.70 (23H, m).

30

( 実施例 3 9 )

アダマンタン - 1 - イル - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル )  
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン  
【 0 3 6 5 】  
【 化 8 5 】



40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.61 (2H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.93-3.00 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.02-2.04 (9H, m), 1.70-1.80 (8H, m).

( 実施例 4 0 )

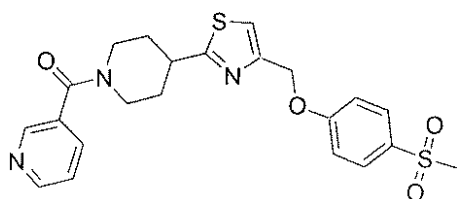
{ 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ]  
- ピペリジン - 1 - イル } - ピリジン - 3 - イル - メタノン

50



【 0 3 6 6 】

【 化 8 6 】



【 0 3 6 7 】

【 化 8 7 】

10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.69 (2H, m), 7.88 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.79 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.79 (2H, br), 3.86 (2H, br), 3.31 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.20 (2H, m), 1.84 (2H, m).

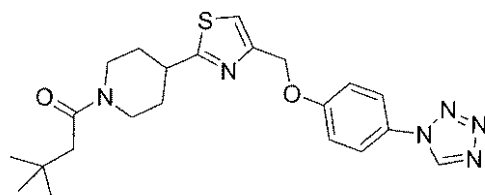
( 実施例 4 1 )

3, 3 - ジメチル - 1 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 1 - オン

【 0 3 6 8 】

【 化 8 8 】

20



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.52 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.96 (9H, s).

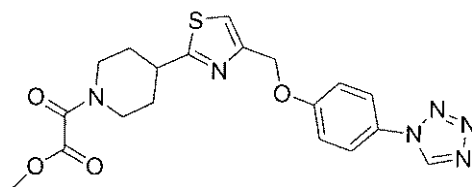
30

( 実施例 4 2 )

オキソ - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 酢酸メチルエステル

【 0 3 6 9 】

【 化 8 9 】



40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.32 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.57 (2H, m).

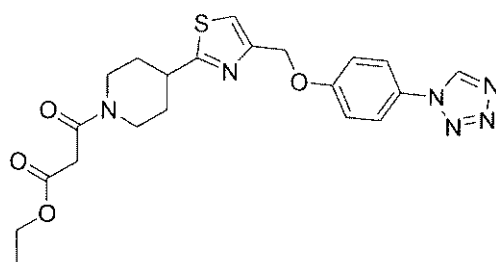
( 実施例 4 3 )

3 - オキソ - 3 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロピオン酸エチルエステル

50

【 0 3 7 0 】

【 化 9 0 】



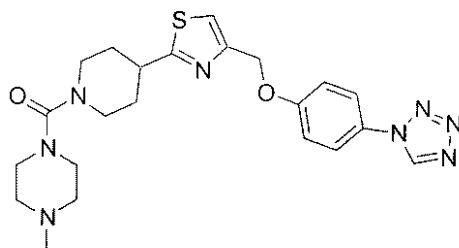
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.15 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.65 (1H, m), 4.17 (2H, q), 3.87 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.26 (2H, m), 2.81 (1H, m), 2.18 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.27 (3H, t).

( 実施例 4 4 )

( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン

【 0 3 7 1 】

【 化 9 1 】



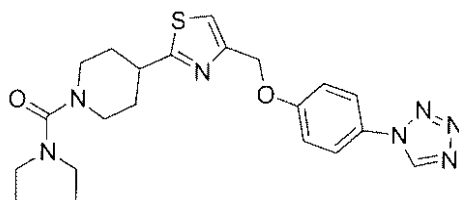
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.29 (2H, d), 5.20 (2H, s), 3.29 (2H, m), 3.18 (5H, m), 2.95 (2H, d), 2.61 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.03 (4H, m), 1.65 (2H, m).

( 実施例 4 5 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジエチルアミド

【 0 3 7 2 】

【 化 9 2 】



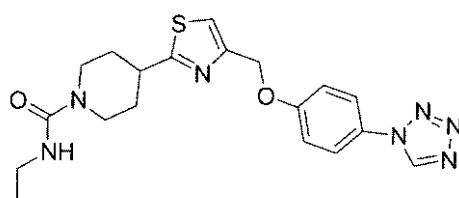
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 5.20 (2H, s), 3.55 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.14 (4H, q), 2.81 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.02 (6H, t,  $J = 6.8$  Hz).

( 実施例 4 6 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド

【 0 3 7 3 】

【 化 9 3 】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.29 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 6.47 (1H, m), 5.20 (2H, s), 4.01 (2H, d), 3.17 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.78 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.52 (2H, m), 0.99 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz).

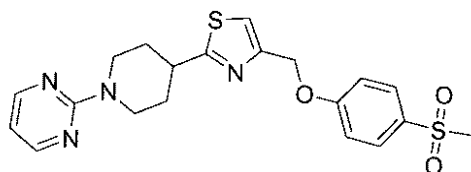
10

( 実施例 4 7 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 7 4 】

【 化 9 4 】



20

4 - [ 4 - ( 4 - メチルスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン塩酸塩 ( 100 mg、0.24 mmol )、2 - クロロピリミジン ( 30 mg、1.1 当量 ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 122 mg、4 当量 ) を  $i$ -PrOH ( 5 mL ) 中で混合し、90 で 1.5 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲル ( 60 % EtOAc ヘキサン溶液 ) で精製し、所望の生成物を得た。

【 0 3 7 5 】

【 化 9 5 】

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.32 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.89 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.06 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.22 (2H, m), 1.81 (2H, m).

実施例 4 8 ~ 7 7 の化合物は、実施例 4 7 に記載した方法と類似の様式で、中間体 3 ~ 1 3 または中間体 1 5 ~ 2 5 のうち 1 つと、対応する置換された 2 - クロロピリミジン、2 - ヨードピリミジン、2 - クロロピリジン、2 - フルオロピリジン、2 - メタンスルホニル - ピリミジン、2 - クロロピラジン、2 - クロロピリダジンまたは他の適切なヘテロ環とから合成した。有機合成分野の当業者は、溶媒 ( 例えば、DMF、 $\text{CH}_3\text{CN}$  ) ; 温度、塩基 ( 例えば、 $\text{NEt}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ) および濃度といった条件を、収率を最適化するための通常の実験によって選択可能であることを理解する。さらに、有機合成分野で周知の代替的なカップリング法を使用してもよい。

40

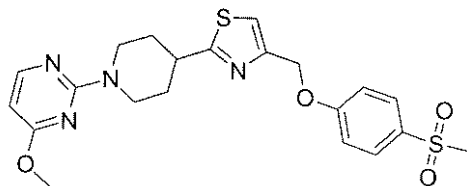
【 0 3 7 6 】

( 実施例 4 8 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - メトキシ - ピリミジン

【 0 3 7 7 】

【化 9 6】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.98 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.88 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.31 (1H, m), 3.04 (5H, m), 2.20 (2H, m), 1.81 (2H, m).

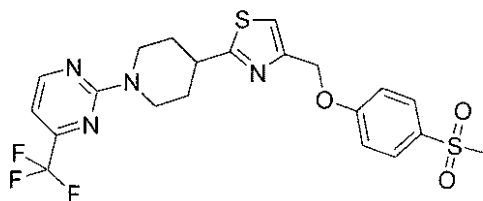
10

(実施例 4 9)

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン

【 0 3 7 8 】

【化 9 7】



20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.92 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.24 (2H, m), 1.84 (2H, m).

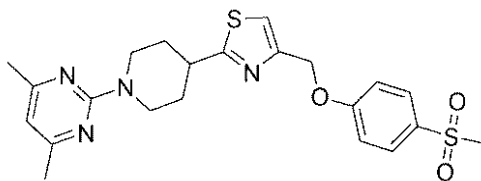
(実施例 5 0)

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 , 6 - ジメチル - ピリミジン

30

【 0 3 7 9 】

【化 9 8】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.27 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.96 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.99 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.19 (2H, m), 1.80 (2H, m).

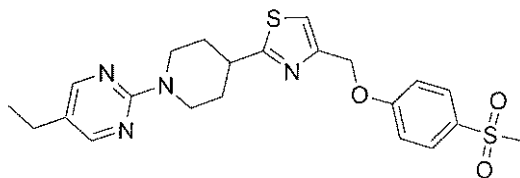
40

(実施例 5 1)

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾ  
ール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 0 】

【化 9 9】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.19 (2H, s), 7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.84 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.47 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.22 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.20 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

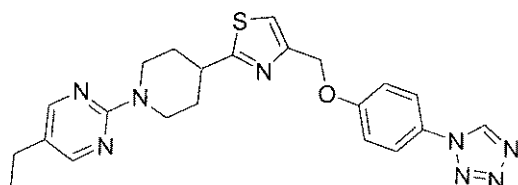
10

(実施例 5 2)

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 1 】

【 化 1 0 0 】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 8.24 (2H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.07 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.11 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

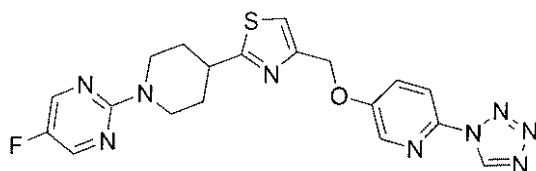
(実施例 5 3)

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル  
オキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

30

【 0 3 8 2 】

【 化 1 0 1 】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.07 (1H, s), 8.43 (2H, s), 8.41 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 9.2, 3.2$  Hz), 7.71 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.58 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.59 (2H, m).

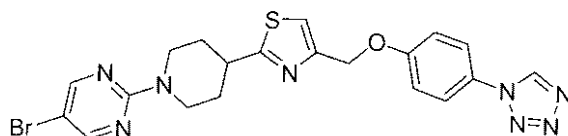
40

(実施例 5 4)

5 - ブロモ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 3 】

【化 1 0 2】



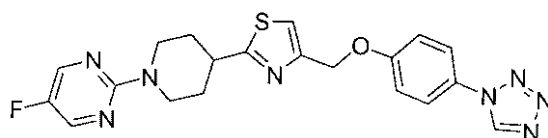
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.90 (1H, s), 8.29 (2H, s), 7.60 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.25 (1H, s), 7.16 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.23 (2H, s), 4.81 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.79 (2H, m).

( 实施例 5 5 )

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル )  
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 4 】

【化 1 0 3】



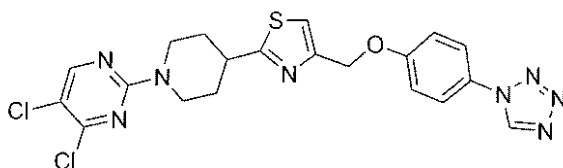
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (1H, s), 8.20 (2H, s), 7.60 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.16 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.23 (2H, s), 4.78 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.83 (2H, m).

( 实施例 5 6 )

4, 5 - ジクロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 5 】

【化 1 0 4】



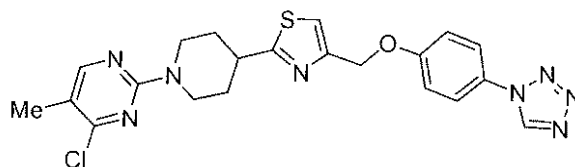
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.91 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.61 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.16 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.23 (2H, s), 4.62 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.98 (2H, m).

( 实施例 5 7 )

4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 6 】

## 【化 1 0 5】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.80 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.81 (2H, m).

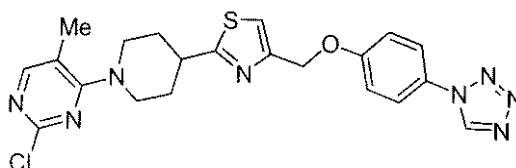
10

( 実施例 5 8 )

2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 7 】

## 【化 1 0 6】



20

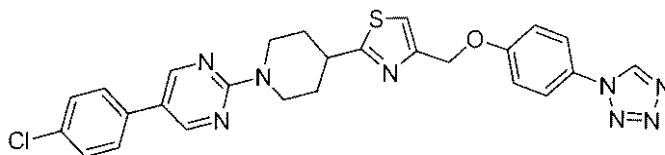
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.17 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.95 (2H, m).

( 実施例 5 9 )

5 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 8 】

## 【化 1 0 7】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.97 (1H, s), 8.71 (2H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.48 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.76 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.13 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.66 (2H, m).

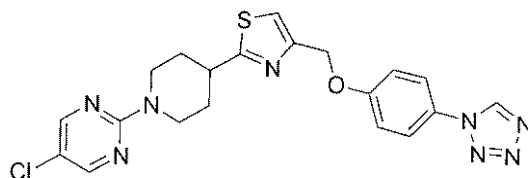
40

( 実施例 6 0 )

5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 8 9 】

## 【化 1 0 8】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.23 (2H, s), 7.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.82 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.81 (2H, m).

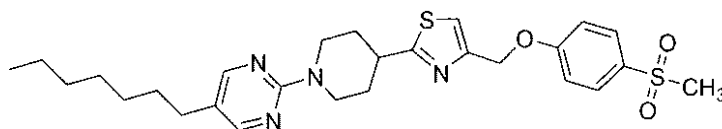
10

## ( 実施例 6 1 )

5 - ヘプチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プリミジン

## 【 0 3 9 0 】

## 【化 1 0 9】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (2H, s), 7.87 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.21 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.28 (8H, m), 0.89 (3H, t).

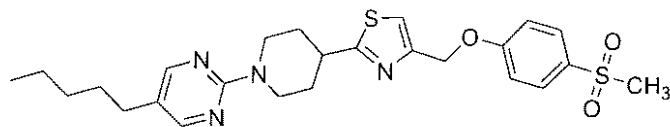
## ( 実施例 6 2 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - ペンチル - プリミジン

## 【 0 3 9 1 】

## 【化 1 1 0】

30



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (2H, s), 7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.21 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.32 (4H, m), 0.90 (3H, t).

## ( 実施例 6 3 )

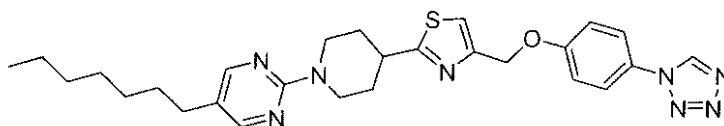
40

5 - ヘプチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プリミジン

## 【 0 3 9 2 】



【化 1 1 1】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, s), 8.16 (2H, s), 7.60 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.82 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.28 (8H, m), 0.87 (3H, t).

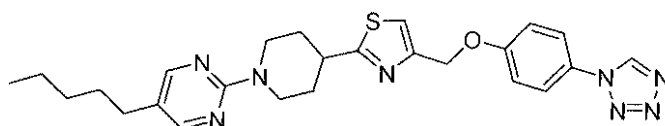
10

( 実施例 6 4 )

5 - ペンチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 9 3 】

【化 1 1 2】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, s), 8.16 (2H, s), 7.60 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.20 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.30 (4H, m), 0.89 (3H, t).

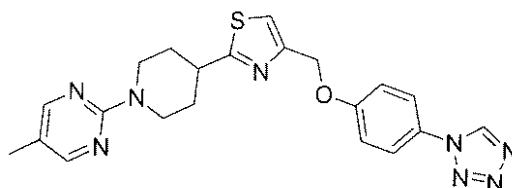
20

( 実施例 6 5 )

5 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 9 4 】

【化 1 1 3】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 8.17 (2H, s), 7.62 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.82 (2H, d), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.13 (3H, s), 1.81 (2H, m).

30

( 実施例 6 6 )

5 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 3 9 5 】

40

COc1ccc(cc1)-c2ccnc(c2)N3CCCCC3c4nc(COc5ccc(cc5)n6nn[nH]6)s4

10

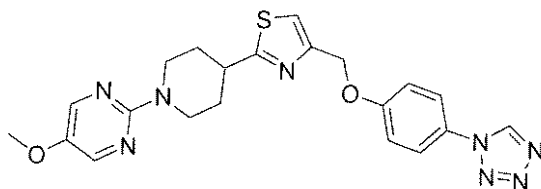
【 0 3 9 6 】

CCCC1=CN=C(N2CCN(CC2)C3=NC(=CS3)COC4=CC=C(N5C=NC6C(=N5)N=N6)C4)N1

20

30

【化 1 1 6】



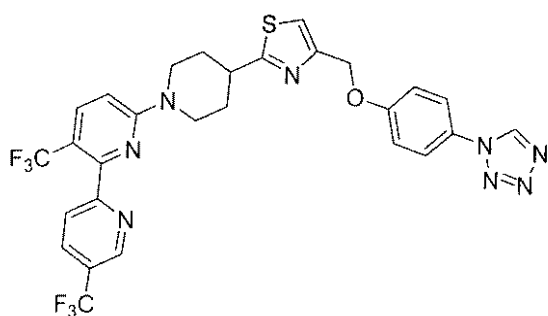
40

5'-メチル-4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チア  
ゾール-2-イル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル  
【0398】

Cc1ccc2nc(CCN3CCCCC3c4nc(COc5ccc(cc5N6C=NN=C6)cc5)cs4)ccc21

10

【化 1 1 8】

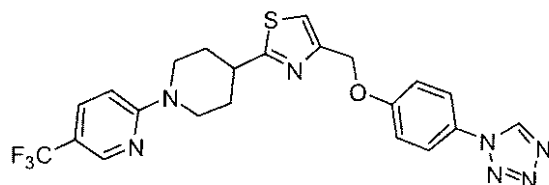


20

【化 1 1 9】

30

【化 1 2 0】



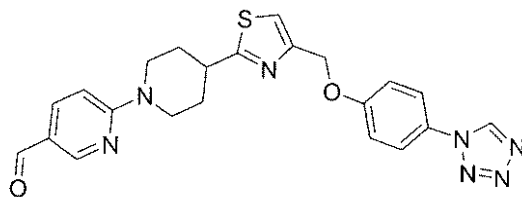
50

(実施例 7 2)

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 5 ' - カルボアルデヒド

【 0 4 0 2 】

【 化 1 2 1 】



10

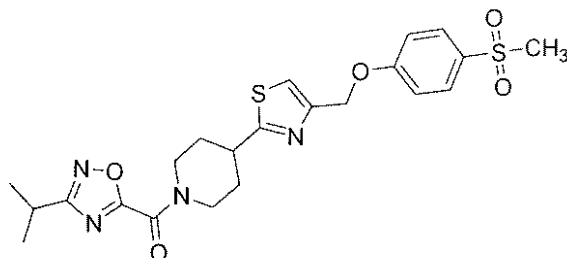
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 9.72 (1H, s), 8.58 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 9.2, 2$  Hz), 7.8 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.2 (2H, s), 4.58 (2H, d), 3.41 (1H, m), 3.17 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.65 (2H, m).

(実施例 7 3)

1 - ( 3 - イソプロピル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン

【 0 4 0 3 】

【 化 1 2 2 】



30

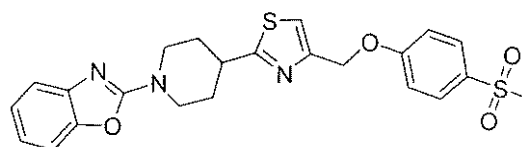
$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.11 (2H, m), 5.23 (2H, s), 4.76-4.68 (1H, m), 4.26-4.18 (1H, m), 3.4~3.3 (2H, m), 3.2~3.04 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.32-2.2 (2H, m), 2.00-1.86 (2H, m), 1.36 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz).

(実施例 7 4)

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンゾオキサゾール

【 0 4 0 4 】

【 化 1 2 3 】



40

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.01~7.19 (6H, m), 5.24 (2H, s), 4.42 (2H, m), 3.30 (3H, m), 3.03 (3H, s), 2.27 (2H, m), 1.95 (2H, m).

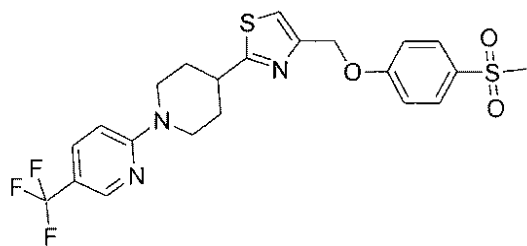
(実施例 7 5)

50

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 5 ' - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル

【 0 4 0 5 】

【 化 1 2 4 】



10

【 0 4 0 6 】

【 化 1 2 5 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.4 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.63 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.12 (2H, d), 6.69 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.55-4.50 (2H, m), 3.38-3.28 (1H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.30-2.20 (2H, m), 1.90-1.80 (2H, m).

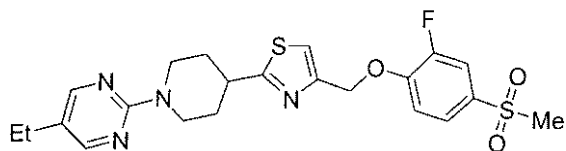
( 実施例 7 6 )

20

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 4 0 7 】

【 化 1 2 6 】



30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (2H, s), 7.65~7.70 (2H, m), 7.21~7.26 (2H, m), 5.30 (2H, s), 4.81~4.84 (2H, m), 3.25~3.28 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.00~3.07 (2H, m), 2.44 (2H, q), 2.21 (2H, m), 1.77~1.81 (2H, m), 1.19 (3H, t).

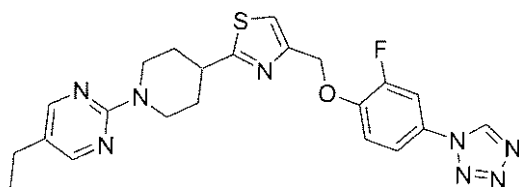
( 実施例 7 7 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 4 0 8 】

【 化 1 2 7 】

40



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.96 (1H, s), 8.19 (2H, s), 7.55-7.25 (4H, m), 5.31 (2H, s), 4.82 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.47 (2H, q), 2.23 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.20 (3H, t).

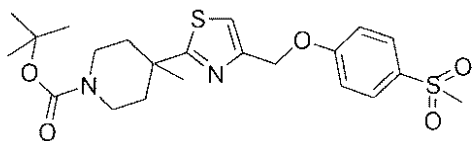
50

(実施例 78)

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] -  
4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 0 9 】

【 化 1 2 8 】

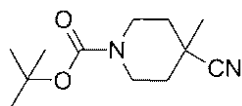


10

工程 1 : 4 - シアノ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエ  
ステル

【 0 4 1 0 】

【 化 1 2 9 】



4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 4 . 5 2 g 、  
2 0 m m o l ) の T H F ( 5 0 m L ) 溶液に、T H F 中の L H M D S ( 2 4 m L 、 2 4 m  
m o l ) を 0 で加えた。0 で 1 時間攪拌した後、M e I ( 5 . 7 g ) を加えた。反応  
混合物を 0 に 2 時間保持し、E t O A c と H<sub>2</sub> O とに分配した。減圧下で濃縮した後、  
残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで E t O A c / ヘキサンを用いて精製し、所望の  
生成物を得た。

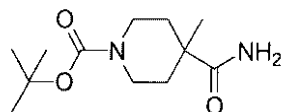
20

【 0 4 1 1 】

工程 2 : 4 - カルバモイル - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブ  
チルエステル

【 0 4 1 2 】

【 化 1 3 0 】



30

4 - シアノ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (   
2 . 2 4 g 、 1 0 m m o l ) のメタノール ( 2 5 m L ) 溶液に、D M S O ( 1 m L ) 、 1  
N N a O H 水溶液 ( 1 2 m L 、 1 2 m m o l ) および H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> ( 4 m L ) を室温で加え  
た。混合物を 5 0 で 3 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を E t O A c と H<sub>2</sub>  
O とに分配した。有機層を H<sub>2</sub> O および塩水で順に洗浄した。乾燥した ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )  
後、溶媒を除去し、所望の生成物を得た。

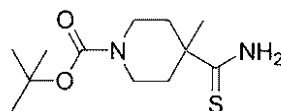
【 0 4 1 3 】

40

工程 3 : 4 - メチル - 4 - チオカルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert  
- ブチルエステル

【 0 4 1 4 】

【 化 1 3 1 】



4 - カルバモイル - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエ  
ステル ( 2 . 1 g 、 8 . 7 m m o l ) の T H F ( 3 0 m L ) 溶液に、L a w e s s o n 試薬

50

(3.5 g、8.7 mmol)を室温で加えた。混合物を50℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をEtOAcとH<sub>2</sub>Oとに分配した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>および塩水で洗浄した。乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーでEtOAc/ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

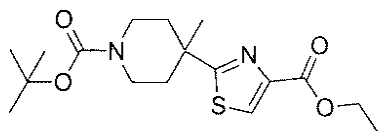
【0415】

工程4：4-(4-エトキシカルボニル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0416】

【化132】

10



4-メチル-4-チオカルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1 g、4 mmol)のEtOH(10 mL)溶液に、プロモピルビン酸エチル(0.78 g、4 mmol)を室温で加えた。混合物を加熱して3時間還流させた。室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を塩化メチレン(15 mL)に溶解し、Et<sub>3</sub>N(1 mL)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(1.3 g)を溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をH<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗浄した。乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーでEtOAc/ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

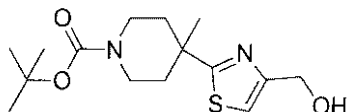
20

【0417】

工程5：4-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0418】

【化133】



30

4-(4-エトキシカルボニル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.6 g、1.7 mmol)の無水THF(10 mL)溶液に、0℃でLiAlH<sub>4</sub>(0.1 g、2.6 mmol)を加えた。混合物を0℃に2時間保持し、EtOHを加えて反応を停止させた。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAcで希釈し、1N NaOH、塩水で洗浄した。乾燥した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーでEtOAc/ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

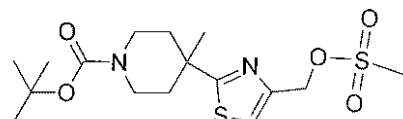
【0419】

40

工程6：4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0420】

【化134】



4-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-1

50

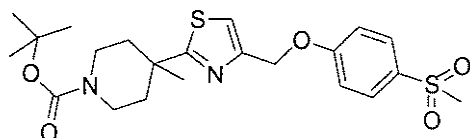
- カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.42 g, 1.3 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、0 で塩化メタンスルホニル (0.19 g, 1.7 mmol) およびトリエチルアミン (0.2 g, 2 mmol) を加えた。0 で1時間攪拌した後、混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O および塩水で洗浄した。乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで EtOAc / ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

【0421】

工程7: 4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

【0422】

【化135】



4-(4-メタンスルホニルオキシメチル-チアゾール-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.2 g, 0.5 mmol)、4-メタンスルホニル-フェノール (86 mg, 0.5 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 mg, 0.52 mmol) をアセトニトリル (4 mL) 中で混合し、40 で一晩加熱した。冷却した後、固体をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (EtOAc - ヘキサン、1:1) で精製し、所望の生成物を得た。

【0423】

【化136】

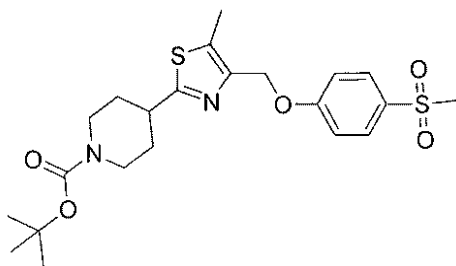
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.09 (2H, m), 5.2 (2H, s), 3.64-3.54 (2H, m), 3.3~3.24 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.2~2.1 (2H, m), 1.72-1.64 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.36 (3H, s).

(実施例79)

4-[4-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-5-メチル-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

【0424】

【化137】



4-(4-ヒドロキシメチル-5-メチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.18 g, 0.6 mmol)、4-メタンスルホニル-フェノール (0.1 g, 0.6 mmol) および PPh<sub>3</sub> (0.19 g, 0.72 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (0.22 g, 0.72 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0425】

10

20

30

40

50



## 【化 1 3 8】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.9 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5.2 (2H, s), 4.28-4.10 (2H, m), 3.14-3.04 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.9-2.8 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.1~2 (2H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 1.47 (9H, s).

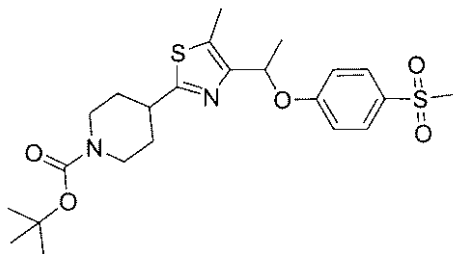
## ( 実施例 8 0 )

4 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - エチル ] - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 4 2 6 】

10

## 【化 1 3 9】

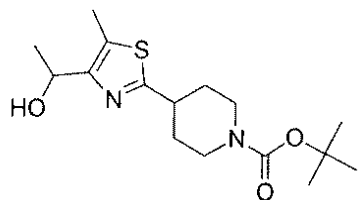


工程 1: 4 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

## 【 0 4 2 7 】

## 【化 1 4 0】



4 - ( 4 - ホルミル - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 3 1 g 、 1 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 溶液に、Et<sub>2</sub>O中のMeMgI ( 1 m L 、 3 m m o l ) を室温で加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えて反応を停止させ、EtOAcで抽出した。有機層をH<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した後、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

30

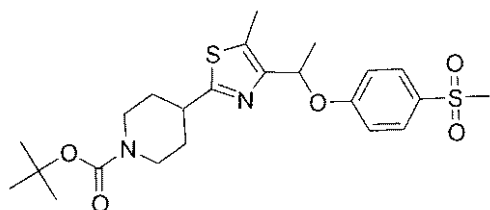
## 【 0 4 2 8 】

工程 2 : 4 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - エチル ] - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 4 2 9 】

40

## 【化 1 4 1】



4 - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - エチル ) - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 1 5 g 、 0 . 4 6 m m o l ) 、 4 - メタンスルホニル - フェノール ( 0 . 0 8 g 、 0 . 4 6 m m o l ) およびPPh<sub>3</sub>

50

(0.14 g, 0.55 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、DEAD (0.1 g, 0.55 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0430】

【化142】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 (2H, m), 6.94 (2H, m), 5.59 (1H, q,  $J = 6$  Hz), 4.2-4.04 (2H, m), 3.04-2.94 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.86-2.72 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.04-1.96 (2H, m), 1.67 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1.66-1.58 (2H, m), 1.42 (9H, s).

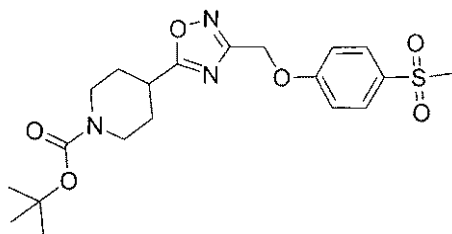
10

(実施例 81)

4 - [ 3 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - [ 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

【0431】

【化143】

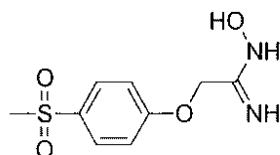


20

工程 1 : N - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - アセトアミジン

【0432】

【化144】



30

( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - アセトニトリル ( 2 g, 9.5 mmol )、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1.3 g, 9.5 mmol ) を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 30 mL ) および  $\text{EtOH}$  ( 15 mL ) と混合し、これに塩酸ヒドロキシルアミン ( 1.32 g, 19 mmol ) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、減圧下でエタノールを除去し、残渣を  $\text{EtOAc}$  ( 150 mL ) で抽出した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  および食塩水で順に洗浄した。乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得た。

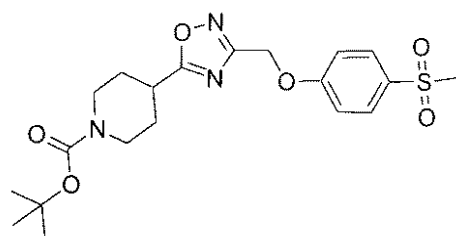
【0433】

工程 2 : 4 - [ 3 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - [ 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

40

【0434】

【化145】



50

ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 モノ - *tert* - ブチルエステル ( 2 . 0 6 g 、 9 mmol ) 、  $\text{NEt}_3$  ( 1 . 2 g 、 12 mmol ) のトルエン ( 150 mL ) 溶液に、クロロギ酸イソブチル ( 1 . 23 g 、 9 mmol ) を 0 で加えた。混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。混合物に *N* - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - アセトアミジン ( 1 . 5 g 、 6 mmol ) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  および食塩水で順に洗浄した。乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 後、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【 0 4 3 5 】

【 化 1 4 6 】

10

$^1\text{H}$  NMR

( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (2H, m), 7.14 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.2-4.05 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.03

(3H, s), 2.95 (2H, m), 2.12~2.04 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.46 (9H, s).

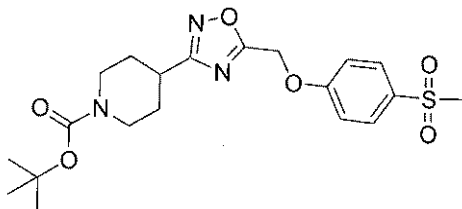
( 実施例 8 2 )

4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - [ 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

【 0 4 3 6 】

【 化 1 4 7 】

20

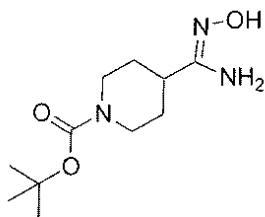


工程 1 : 4 - ( *N* - ヒドロキシカルバムイミドイル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【 0 4 3 7 】

【 化 1 4 8 】

30



4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 6 . 3 g 、 30 mmol ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 4 . 2 g 、 30 mmol ) を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 50 mL ) および  $\text{EtOH}$  ( 30 mL ) と混合し、これに塩酸ヒドロキシルアミン ( 4 . 17 g 、 60 mmol ) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、室温で冷却し、減圧下でエタノールを除去した。残渣を  $\text{EtOAc}$  ( 300 mL ) で抽出した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  および食塩水で順に洗浄した。乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得た。

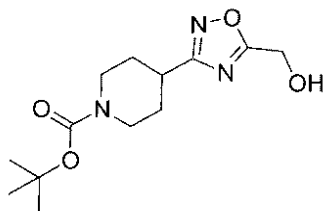
【 0 4 3 8 】

工程 2 : 4 - ( 5 - ヒドロキシメチル - [ 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

【 0 4 3 9 】

40

## 【化 1 4 9】



ヒドロキシ酢酸 (1.67 g、22 mmol)、NEt<sub>3</sub> (4.4 g、44 mmol) のトルエン (150 mL) 溶液に、クロロギ酸イソブチル (6 g、44 mmol) を 0 で加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物に 4-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.35 g、22 mmol) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、室温まで冷却し、混合物を H<sub>2</sub>O および食塩水で順に洗浄した。乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、溶媒を除去した。残渣を THF (20 mL) に溶解し、NaOH 水溶液 (10 mL、10 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで EtOAc / ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

10

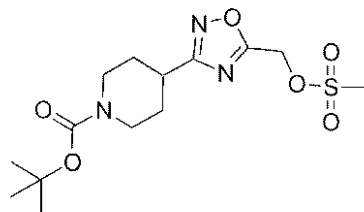
## 【0 4 4 0】

工程 3: 4-(5-メタンスルホニルオキシメチル-[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

20

## 【0 4 4 1】

## 【化 1 5 0】



30

4-(5-ヒドロキシメチル-[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 (0.2 g、0.7 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (0.1 g、0.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 g、1.4 mmol) を 0 で加えた。0 で 1 時間攪拌した後、混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄した。乾燥した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで EtOAc / ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

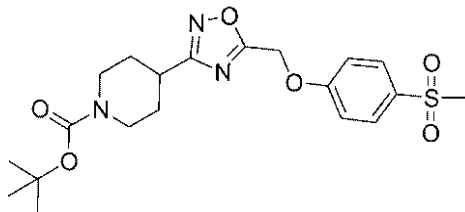
## 【0 4 4 2】

工程 4: 4-[5-(4-メタンスルホニル-フェノキシメチル)-[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

40

## 【0 4 4 3】

## 【化 1 5 1】



4-(5-メタンスルホニルオキシメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イ

50

ル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.12 g、0.33 mmol)、4 - メタンスルホニル - フェノール (86 mg、0.5 mmol) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.33 g、1 mmol) をアセトニトリル (5 mL) 中で混合し、50 で2時間加熱した。冷却した後、固体をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (EtOAc - ヘキサン、1 : 1) で精製し、所望の生成物を得た。

【0444】

【化152】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.9 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.34 (2H, s), 4.2~4.05 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.04~2.85 (3H, m), 2.05~1.96 (2H, m), 1.8~1.7 (2H, m), 1.45 (9H, s).

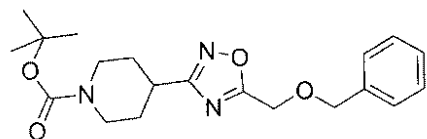
10

(実施例83)

4 - (5 - ベンジルオキシメチル - [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

【0445】

【化153】



20

ベンジルオキシ酢酸 (5 g、30 mmol)、 $\text{NEt}_3$  (3.6 g、36 mmol) のトルエン (150 mL) 溶液に、クロロギ酸イソブチル (4.1 g、30 mmol) を0 で加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物に4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7.3 g、30 mmol) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、混合物を $\text{H}_2\text{O}$ および食塩水で順に洗浄した。乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

30

【0446】

【化154】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.4~7.3 (5H, m), 4.7 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.2~4.04 (2H, m), 3.02~2.84 (3H, m), 2.04~1.94 (2H, m), 1.84~1.7 (2H, m), 1.46 (9H, s).

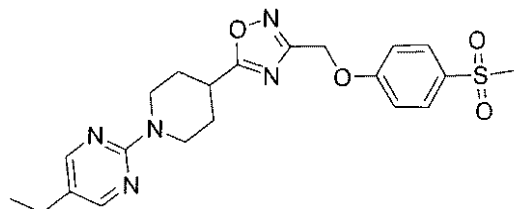
(実施例84)

5 - エチル - 2 - {4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - [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

40

【0447】

【化155】



4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - [1, 2, 4] オキサジア

50

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 (実施例 81) を 4 N HCl でジオキサン中で処理して調製した 4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジンの粗 HCl 塩 (0.18 g、約 0.5 mmol) に、2 - プロパノール (3 mL) を加え、次いで DIPEA (0.13 g、1 mmol) および 2 - クロロ - 5 - エチル - ピリミジン (0.14 g、1 mmol) を加えた。得られた混合物を 70 °C で一晩攪拌した。減圧下で濃縮した後、残渣をシリカカラムクロマトグラフィーで EtOAc / ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を得た。

【0448】

【化156】

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (2H, s), 7.89 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.75~4.65 (2H, m), 3.3~3.2 (1H, m), 3.2~3.1 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.47 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 2.22~2.16 (2H, m), 1.96~1.84 (2H, m), 1.19 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

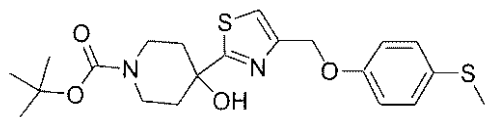
(実施例 85)

4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【0449】

【化157】

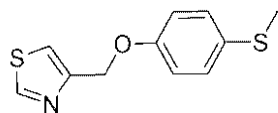
20



工程 1 : 4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシメチル) - チアゾール

【0450】

【化158】



30

4 - クロロメチルチアゾール塩酸塩 (3.0 g、17.6 mmol)、4 - メチルスルファニル - フェノール (2.5 g、1 当量) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.1 g、2.5 当量) をアセトン (60 mL) 中で混合し、加熱して 48 時間還流させた。冷却した後、固体を濾別した。減圧下で乾燥するまで濾液を蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテルに再び溶解させた。溶液を 2 N NaOH 溶液で 2 回洗浄し、次いで  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、溶媒を除去し、所望の生成物をオフホワイト色固体として得た。

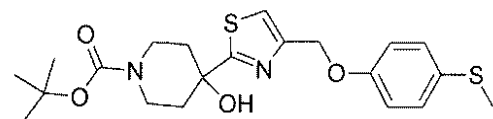
【0451】

工程 2 : 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

40

【0452】

【化159】



4 - (4 - メタンスルファニル - フェノキシメチル) - チアゾール (3.92 g、16.5 mmol) の THF (40 mL) 溶液を -78 °C で攪拌し、*n*-BuLi (1.73 mL、1.05 当量、ヘキサン中 10.0 M) を加えた。得られた溶液を -78 °C で 30

50

分間攪拌した。次いで、1 - B o c - 4 - ピペリドン ( 3 . 3 0 g、1 当量 ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液を滴下した。得られた混合物を 3 0 分間攪拌した。H<sub>2</sub>O ( 5 m L ) を加えて反応を停止させた。T H F のほとんどを減圧下で除去した。混合物を E t O A c で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル ( E t O A c : ヘキサン = 2 : 3 ) で精製し、所望の生成物を泡状物として得た。

【 0 4 5 3 】

【 化 1 6 0 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 6.93

(2H, d, J = 8.8 Hz), 5.14 (2H, s), 4.02 (2H, br), 3.27 (2H, br), 2.97 (1H, br), 2.45 (3H, s), 2.11

(2H, m), 1.86 (2H, m), 1.48 (9H, s).

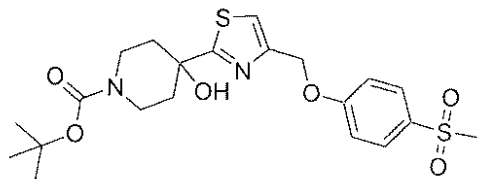
10

( 実施例 8 6 )

4 - ヒドロキシ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 5 4 】

【 化 1 6 1 】



20

4 - ヒドロキシ - 4 - [ 4 - ( 4 - メチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 8 5、6 . 8 g、1 5 . 6 m m o l ) の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 1 5 0 m L ) 溶液に、室温で m - C P B A ( 8 . 4 g、2 . 2 当量 ) を滴下した。得られた溶液を 3 0 分間攪拌し、2 N N a O H 溶液で 2 回洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル ( E t O A c : ヘキサン = 3 : 2 ) で精製し、所望の生成物を白色泡状物として得た。

【 0 4 5 5 】

【 化 1 6 2 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.24 (2H, s), 4.03 (2H, br),

3.27 (2H, br), 3.04 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.48 (9H, s).

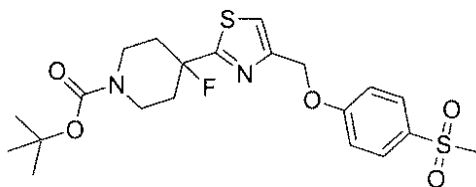
30

( 実施例 8 7 )

4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 5 6 】

【 化 1 6 3 】



40

4 - ヒドロキシ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール

50

ル - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 86、5.29 g、11.3 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 溶液に、0 で DAST (1.8 mL、1.2 当量) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させた。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル ( $\text{EtOAc}$  : ヘキサン = 2 : 3) で精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

【0457】

【化164】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.35 (1H, s), 7.10 (2H, d,  $J=9.2$

Hz), 5.22 (2H, s), 4.08 (2H, br), 3.19 (2H, br), 3.02 (3H, s), 2.05 ~ 2.32 (4H, m), 1.46 (9H, s).

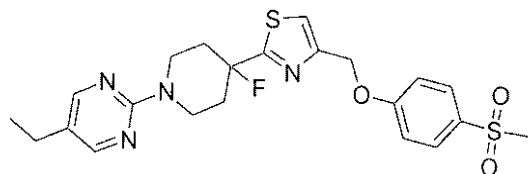
10

(実施例 88)

5 - エチル - 2 - { 4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【0458】

【化165】

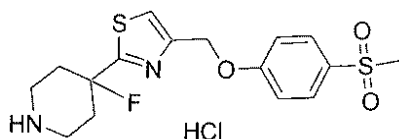


20

工程 1 : 4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン塩酸塩

【0459】

【化166】



30

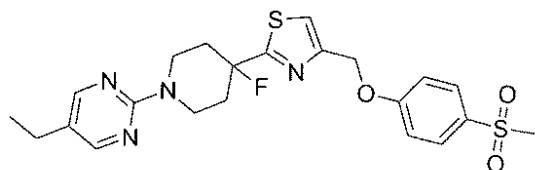
4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (実施例 87、4.24 g、9.01 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に、4 N  $\text{HCl}$  ジオキサン溶液 (15 mL) を加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。減圧下で混合物を乾燥するまで蒸発させ、所望の生成物を白色固体として得た。

【0460】

工程 2 : 5 - エチル - 2 - { 4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【0461】

【化167】



40

4 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン塩酸塩 (4.0 g、9.01 mmol)、2 - クロロ - 5 - エチル - ピリミジン (1.55 g、1.2 当量) および DIPEA (4.7 g、4 当量) の

50



2 - プロパノール ( 3 0 m L ) 溶液を、密閉加圧管中で 1 6 0 ( 油浴の温度 ) で一晩攪拌した。冷却した後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を水と E t O A c とに分配した。有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル ( E t O A c : ヘキサン = 1 : 1 ) で精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

【 0 4 6 2 】

【 化 1 6 8 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  8.19 (2H, s), 7.87 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.10 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 5.23 (2H, s),

4.69 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.48 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.15 ~ 2.39 (4H, m), 1.21

(3H, t,  $J=7.6$  Hz).

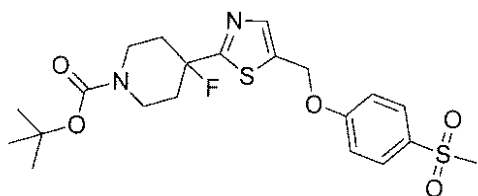
10

( 実施例 8 9 )

4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 6 3 】

【 化 1 6 9 】

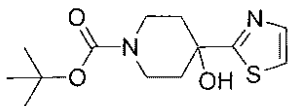


20

工程 1 : 4 - ヒドロキシ - 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 6 4 】

【 化 1 7 0 】



30

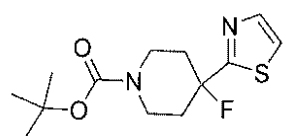
n - BuLi ( 2 . 6 m L 、 1 . 0 5 当量、ヘキサン中 1 0 . 0 M ) の乾燥 E t <sub>2</sub> O ( 2 0 m L ) 溶液を冷却し ( - 7 8 ) 、攪拌し、これに 2 - プロモチアゾール ( 4 . 0 g 、 2 4 . 4 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 溶液を 1 0 分間かけて滴下した。黄色混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、1 - Boc - 4 - ピペリドン ( 4 . 9 g 、 1 当量 ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液をゆっくりと加えた。次いで、混合物をさらに 3 0 分間攪拌した後、水 ( 5 m L ) を加えて反応を停止させた。混合物を室温まで加温し、E t O A c で抽出した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル ( 4 5 % E t O A c ヘキサン溶液 ) で精製し、所望の生成物を高粘度油状物として得た。

【 0 4 6 5 】

工程 2 : 4 - フルオロ - 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 6 6 】

【 化 1 7 1 】



50

4 - ヒドロキシ - 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.36 g、15.3 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 溶液に、0 で DAST (2.4 mL、1.2 当量) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (20 mL) を加えて反応を停止させた。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル (EtOAc : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、所望の生成物を淡黄色油状物として得た。

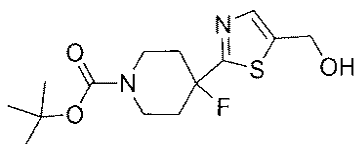
【0467】

工程 3 : 4 - フルオロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0468】

10

【化172】



4 - フルオロ - 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.65 g、12.7 mmol) の THF (20 mL) 溶液を冷却し (-78)、攪拌し、これに n-BuLi (1.33 mL、1.05 当量、ヘキサン中 10.0 M) を加えた。この混合物を -78 で 30 分間攪拌した。次いで、パラホルムアルデヒド (383 mg、1 当量) の THF (10 mL) 懸濁物を入れた。得られた混合物を -78 でさらに 30 分間攪拌し、一晩かけて徐々に室温まで加温した。水 (10 mL) を加えて反応を停止させた。混合物を EtOAc で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル (60% EtOAc : ヘキサン溶液) で精製し、所望の生成物を淡黄色固体として得た。

20

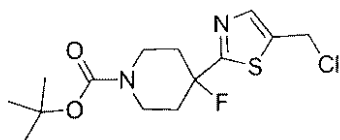
【0469】

工程 4 : 4 - (5 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0470】

30

【化173】



4 - フルオロ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.34 g、4.24 mmol) およびピリジン (426 mg、1.3 当量) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中で混合し、これに 0 で  $\text{MsCl}$  (631 mg、1.3 当量) を加えた。混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去し、所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく次の反応で直接使用した。

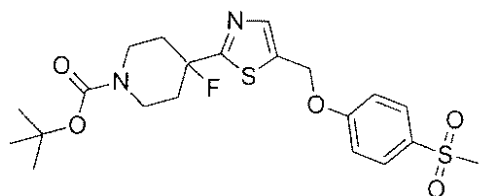
40

【0471】

工程 5 : 4 - フルオロ - 4 - [5 - (4 - メタンシルホニル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0472】

## 【化 1 7 4】



4 - ( 5 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 4 2 g 、 4 . 2 4 m m o l ) 、 4 - メタンスルホニル - フェノール ( 7 3 1 m g 、 1 . 0 当量 ) および  $K_2CO_3$  ( 8 7 8 m g 、 1 . 5 当量 ) をアセトン ( 3 0 m L ) 中で混合し、加熱して一晩還流させた。冷却した後、固体をセライトパッドで濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル ( E t O A c : ヘキサン = 1 : 1 ) で精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

## 【 0 4 7 3】

## 【化 1 7 5】

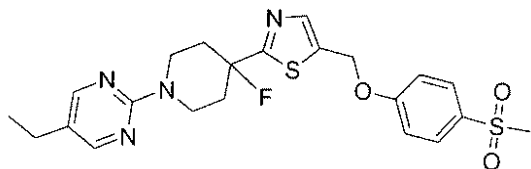
$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ):  $\delta$  7.86 ( 2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.35 ( 1H, s), 7.10 ( 2H, d,  $J=9.2$  Hz), 5.22 ( 2H, s), 4.08 ( 2H, br), 3.19 ( 2H, br), 3.02 ( 3H, s), 2.05 ~ 2.32 ( 4H, m), 1.46 ( 9H, s).

( 実施例 9 0 )

5 - エチル - 2 - { 4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

## 【 0 4 7 4】

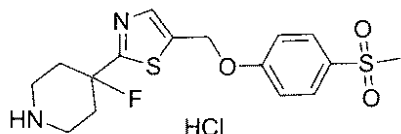
## 【化 1 7 6】



工程 1 : 4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン塩酸塩

## 【 0 4 7 5】

## 【化 1 7 7】



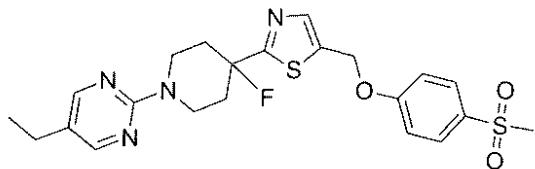
4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 8 9 、 1 . 3 0 g 、 2 . 7 6 m m o l ) のメタノール ( 5 m L ) 溶液に、4 N H C l ジオキサン溶液 ( 1 0 m L ) を加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。減圧下で混合物を乾燥するまで蒸発させ、所望の生成物を白色固体として得た。

## 【 0 4 7 6】

工程 2 : 5 - エチル - 2 - [ 4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

## 【 0 4 7 7】

## 【化 1 7 8】



4 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン塩酸塩 ( 1 . 2 g 、 2 . 7 6 m m o l ) 、 2 - クロロ - 5 - エチル - ピリミジン ( 4 2 5 m g 、 1 . 1 当量 ) および D I P E A ( 1 . 4 g 、 4 当量 ) の 2 - プロパノール ( 2 0 m L ) 溶液を、密閉加圧管中で 1 6 0 ( 油浴の温度 ) で一晩攪拌した。冷却した後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を水と E t O A c とに分配した。有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲル ( E t O A c : ヘキサン = 1 : 1 ) で精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

## 【 0 4 7 8 】

## 【化 1 7 9】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

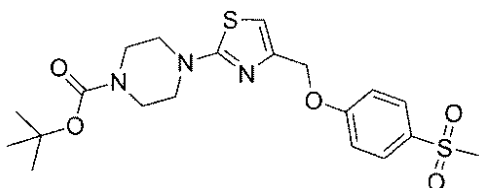
δ 8.19 (2H, s), 7.90 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.73 (1H, d), 7.10 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.31 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.48 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.13 ~ 2.38 (4H, m), 1.20 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

## ( 実施例 9 1 )

4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 4 7 9 】

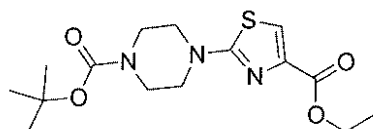
## 【化 1 8 0】



工程 1 : 4 - ( 4 - エトキシカルボニル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 4 8 0 】

## 【化 1 8 1】



2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 . 4 g 、 5 . 9 3 m m o l ) 、 ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 1 6 g 、 1 . 0 5 当量 ) および D I P E A ( 1 . 1 5 g 、 1 . 5 当量 ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 中で混合し、加熱して一晩還流させた。冷却した後、減圧下で溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲル ( E t O A c : ヘキサン = 1 : 4 ) で精製し、所望の生成物を淡黄色固体として得た。

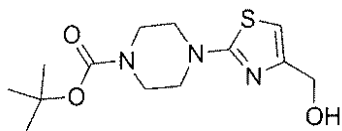
## 【 0 4 8 1 】

工程 2 : 4 - ( 4 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カ

ルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 8 2 】

【 化 1 8 2 】



4 - ( 4 - エトキシカルボニル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 1 5 g 、 3 . 3 7 m m o l ) の T H F ( 1 5 m L ) 溶液を、 0 で  $\text{LiAlH}_4$  ( 1 2 8 m g 、 1 当量 ) で処理した。混合物を 1 時間攪拌し、 2 N  $\text{NaOH}$  溶液を加えて反応を停止させた。固体をセライトパッドで濾別し、  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。濾液を水で洗浄し、  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除去し、所望の生成物を油状物として得た。

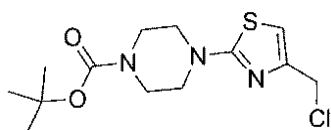
10

【 0 4 8 3 】

工程 3 : 4 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 8 4 】

【 化 1 8 3 】



20

4 - ( 4 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 8 4 8 m g 、 2 . 8 3 m m o l ) および  $\text{DIPEA}$  ( 5 5 0 m g 、 1 . 5 当量 ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 m L ) 中で混合し、  $\text{MsCl}$  ( 2 8 5 L 、 1 . 3 当量 ) を滴下した。得られた混合物を一晩攪拌した。次いで、反応溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル (  $\text{EtOAc}$  : ヘキサン = 1 : 4 ) で精製し、所望の生成物を油状物として得た。

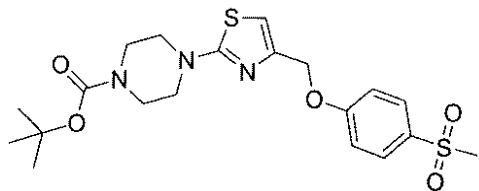
【 0 4 8 5 】

30

工程 4 : 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 4 8 6 】

【 化 1 8 4 】



40

4 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 7 0 0 m g 、 2 . 2 0 m m o l ) 、 4 - メタンスルホニル - フェノール ( 4 1 7 m g 、 1 . 1 当量 ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 6 0 9 m g 、 2 当量 ) をアセトン ( 3 0 m L ) 中で混合し、加熱して一晩還流させた。冷却した後、固体をセライトパッドで濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル (  $\text{EtOAc}$  : ヘキサン = 1 : 1 ) で精製し、所望の生成物をオフホワイト色固体として得た。

【 0 4 8 7 】

## 【化 1 8 5】

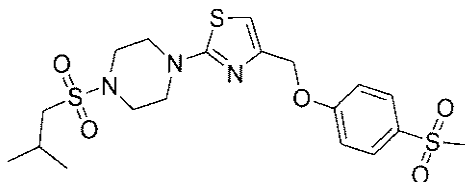
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.59 (1H, s), 5.05 (2H, s), 3.56 (4H, m), 3.48 (4H, m), 3.04 (3H, s), 1.49 (9H, s).

( 実施例 9 2 )

1 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホニル ) - ピペラジン

## 【 0 4 8 8 】

## 【化 1 8 6】

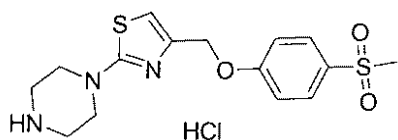


10

工程 1 : 1 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン塩酸塩

## 【 0 4 8 9 】

## 【化 1 8 7】



20

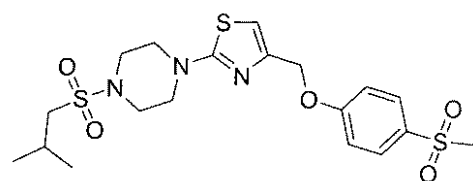
4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 9 1、430 mg、0.95 mmol ) のメタノール ( 5 mL ) 溶液に、4 N HCl ジオキサン溶液 ( 5 mL ) を加えた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。減圧下で混合物を乾燥するまで蒸発させ、所望の生成物を淡黄色固体として得た。

## 【 0 4 9 0 】

工程 2 : 1 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 4 - ( 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホニル ) - ピペラジン

## 【 0 4 9 1 】

## 【化 1 8 8】



40

1 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン塩酸塩 ( 100 mg、0.26 mmol ) および DIPEA ( 134 mL、3 当量 ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 mL ) 溶液に、イソブタンスルホニルクロリド ( 41 mL、1.2 当量 ) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、反応溶液をシリカゲル ( EtOAc : ヘキサン = 1 : 1 ) で直接精製し、所望の生成物を淡黄色固体として得た。

## 【 0 4 9 2 】

## 【化 1 8 9】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.62 (1H, s), 5.05 (2H, s), 3.61 (4H, m), 3.39 (4H, m), 3.04 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.32 (1H, m), 1.12 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz).

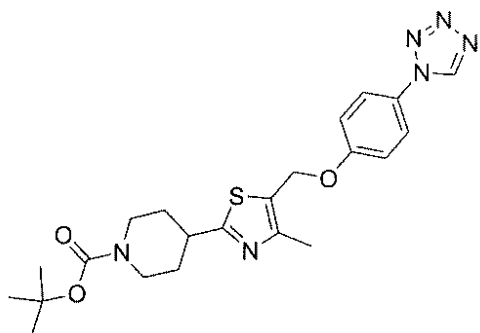
## ( 実施例 9 3 )

4 - [ 4 - メチル - 5 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 4 9 3 】

10

## 【化 1 9 0】



20

4 - ( 5 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 0 0 g , 3 . 2 m m o l ) の T H F ( 6 . 4 m L ) 溶液に、4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノール ( 0 . 5 2 g , 3 . 2 m m o l ) 、ポリマーに結合したトリフェニルホスフィン ( 3 m m o l / g , 1 . 6 g ) を加えた。この溶液にジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレート ( 1 . 1 g , 4 . 8 m m o l ) を加え、4 時間攪拌し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

## 【 0 4 9 4 】

## 【化 1 9 1】

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.01 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.15 (2H, d), 5.21 (2H, s), 4.19 (2H, m), 3.10 (1H, m), 2.86 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.08 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s).

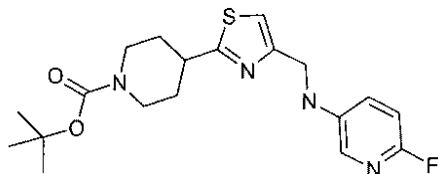
## ( 実施例 9 4 )

4 - { 4 - [ ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 4 9 5 】

## 【化 1 9 2】

40



5 - アミノ - 2 - フルオロピリジン ( 0 . 4 7 6 g , 4 . 2 m m o l ) を、乾燥 D C M ( 1 0 m L ) 中の 4 - ( 4 - ホルミル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 8 4 g , 2 . 8 m m o l ) に加えた。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム ( 0 . 9 g , 4 . 2 m m o l ) を加えた。N<sub>2</sub> 下、反応物を

50

室温で3時間攪拌した。有機層を2 M NaOH溶液、水、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で溶媒を除去した。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール:10:1(v/v))で精製し、所望の生成物を得た。

【0496】

【化193】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59-7.60 (1H, m), 7.06-7.10 (1H, m), 7.02 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 8.8, 3.6 Hz), 4.4 (2H, d), 4.20-4.31 (3H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 2.07-2.10 (2H, m), 1.77-1.47, (2H, m), 1.47 (9H, s).

10

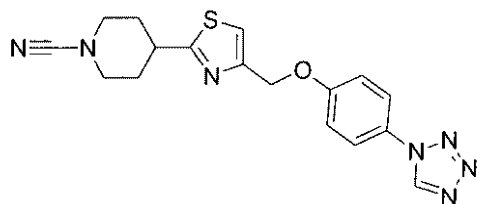
(実施例95)

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

工程1: 4 - [4 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボニトリル

【0497】

【化194】



20

4 - [4 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン (1.00 g, 2.92 mmol) および炭酸カリウム (1.5 g, 10.9 mmol) をクロロホルム (25 mL) 中で混合し、これに臭化シアノゲン (0.371 g, 3.5 mmol) を加えた。スラリーを48時間還流させ、室温でさらに48時間攪拌した。反応物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 1:1)で精製し、所望の化合物を得た。

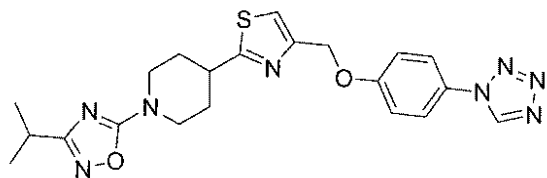
30

【0498】

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

【0499】

【化195】



40

4 - [4 - (4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボニトリル (0.450, 1.22 mmol) および N - ヒドロキシ - イソブチルアミジン (0.150 g, 1.47 mmol) の乾燥 THF (10 mL) 溶液に、1 M 塩化亜鉛の THF 溶液 (1.47 mL, 1.47 mmol) を15分間かけて加えた。懸濁物を15分間放置し、白色沈殿を濾過によって集め、4 N HCl エタノール溶液および水 (1:1) に溶解した。溶液を1時間還流させ、冷却し、固体沈殿を濾別した。濾液に過剰の炭酸ナトリウムを加え、中和した。過剰分を濾別し、濾液を

50



EtOAcで希釈した。溶液を水で洗浄し、分離し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濃縮した。残った油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 1:1)で精製し、所望の化合物を得た。

【0500】

【化196】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.19 (2H, d), 5.24 (2H, s), 4.26 (2H, m), 3.20 (3H, m), 2.89 (1H, m), 2.26 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.30 (6H, d).

10

以下の3実施例は、必要なヒドロキシアミジンおよび4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボニトリルを用い、実施例95と類似の様式で合成した。

【0501】

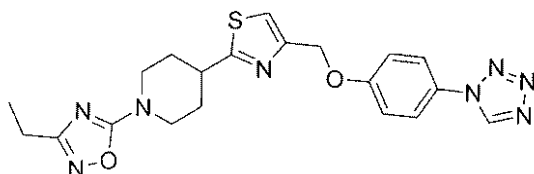
(実施例96)

1-(3-エチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン

【0502】

【化197】

20



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.85 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.28 (1H, s), 7.19 (2H, d), 5.17 (2H, s), 4.22 (2H, m), 3.22 (3H, m), 2.55 (2H, q), 2.17 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.35 (3H, t).

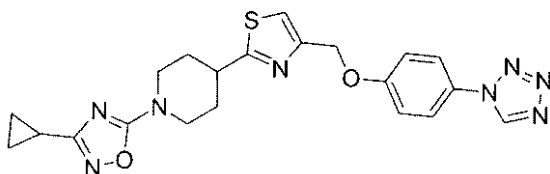
(実施例97)

1-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン

【0503】

【化198】

30



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.27 (1H, s), 7.17 (2H, d), 5.23 (2H, s), 4.22 (2H, m), 3.22 (3H, m), 2.25 (2H, m), 1.88 (3H, m), 0.96 (4H, m).

40

(実施例98)

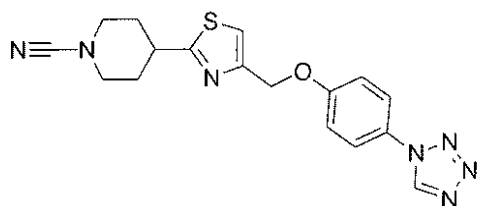
4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-1-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン

【0504】

FC(F)(F)c1nc2nc(N3CCCCC3c4nc(C5=CC=CC=C5O5)cs4)no2

10

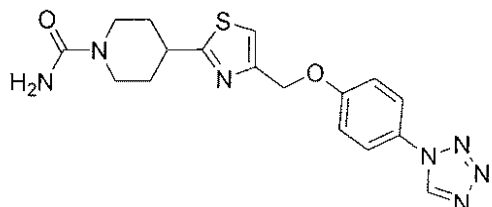
【化 2 0 0】



20

30

【化 2 0 1】



40

【 0 5 0 8 】

50

## 【化 2 0 2】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.23 (1H, s), 7.167 (2H, d), 5.21 (2H, s), 4.25 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.22 (1H, m), 2.90 (2H, m), 2.18 (2H, m).

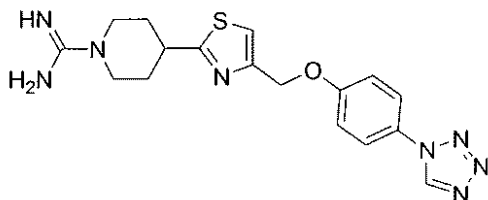
( 実施例 1 0 0 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン

## 【 0 5 0 9 】

10

## 【化 2 0 3】



4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン ( 3 0 0 m g 、 0 . 8 7 6 m m o l ) 、 ピラゾール - 1 - カルボキシアミジン塩酸塩 ( 0 . 1 2 8 g 、 0 . 8 7 6 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 1 2 2 m L 、 0 . 8 7 6 m m o l ) を D M F ( 2 m L ) 中で混合し、室温で 3 時間攪拌した。沈殿を濾過によって集め、エーテルで洗浄し、予想生成物を得た。

20

## 【 0 5 1 0 】

## 【化 2 0 4】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.02 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.60 (2H, br), 7.28 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.95 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.66 (2H, m).

( 実施例 1 0 1 )

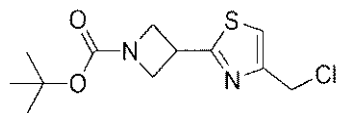
3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

工程 1 : 3 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 5 1 1 】

## 【化 2 0 5】



3 - チオカルバモイル - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 8 0 0 g 、 3 . 7 m m o l ) のアセトン ( 1 5 m L ) 容器に、1 , 3 - ジクロロアセトン ( 0 . 6 1 1 g 、 4 . 8 1 m m o l ) 、  $\text{MgSO}_4$  ( 0 . 6 7 g 、 5 . 6 m m o l ) および  $\text{MgCO}_3$  ( 3 . 1 2 g 、 3 . 7 m m o l ) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、セライト濾過した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を EtOAc ( 2 0 m L ) に再び溶解した。得られた溶液を 5 %  $\text{NaHSO}_3$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および塩水で順に洗浄した。乾燥した (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

40

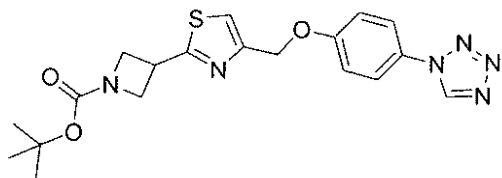
## 【 0 5 1 2 】

工程 2 : 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

50

【 0 5 1 3 】

【 化 2 0 6 】



3 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 工程 1 から ) ( 3 8 6 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) 、 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノール ( 2 1 7 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) 、  $Cs_2CO_3$  ( 6 5 5 m g 、 2 . 0 1 m m o l ) および  $KI$  ( 2 2 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) をアセトニトリル ( 5 m L ) 中で混合し、還流下で 4 時間加熱した。冷却した後、固体をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル ( Et O A c - ヘキサン、1 : 1 ) で精製し、所望の生成物を得た。

10

【 0 5 1 4 】

【 化 2 0 7 】

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.92 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.32 (1H, s), 7.19 (2H, d), 5.25 (2H, s), 4.39 (2H, m), 4.18 (2H, m), 4.14 (1H, m), 1.46 (9H, s).

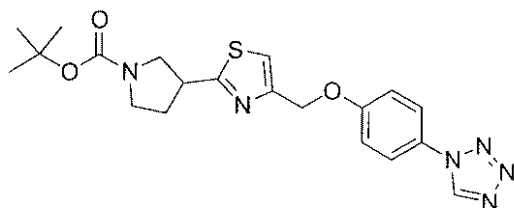
20

( 実施例 1 0 2 )

3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 1 5 】

【 化 2 0 8 】

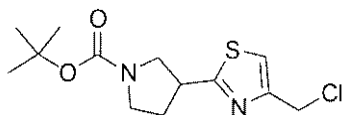


30

工程 1 : 3 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 1 6 】

【 化 2 0 9 】



40

3 - チオカルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 0 6 g 、 4 . 6 0 m m o l ) のアセトン ( 2 5 m L ) 溶液に、1 , 3 - ジクロロアセトン ( 0 . 7 6 g 、 5 . 9 8 m m o l ) 、  $MgSO_4$  ( 0 . 8 3 g 、 6 . 1 m m o l ) および  $MgCO_3$  ( 3 . 8 7 g 、 4 . 6 m m o l ) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、セライト濾過した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を Et O A c ( 2 0 m L ) に再び溶解した。得られた溶液を 5 %  $NaHSO_3$ 、飽和  $NaHCO_3$  および塩水で順に洗浄した。乾燥した ( $Na_2SO_4$ ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

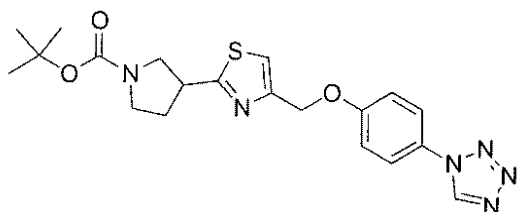
【 0 5 1 7 】

50

工程 2 : 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 1 8 】

【 化 2 1 0 】



10

3 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 工程 1 から ) ( 7 7 5 m g 、 2 . 5 6 m m o l ) 、 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノール ( 4 1 5 m g 、 2 . 5 6 m m o l ) 、  $\text{CsCO}_3$  ( 1 . 2 5 m g 、 3 . 8 4 m m o l ) および  $\text{KI}$  ( 4 4 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) をアセトニトリル ( 2 0 m L ) 中で混合し、還流下で一晩加熱した。冷却した後、固体をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル ( Et O A c - ヘキサン、1 : 1 ) で精製し、所望の生成物を得た。

【 0 5 1 9 】

【 化 2 1 1 】

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.27 (1H, s), 7.17 (2H, d), 5.24 (2H, s), 3.87 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.45 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.47 (9H, s).

( 実施例 1 0 3 )

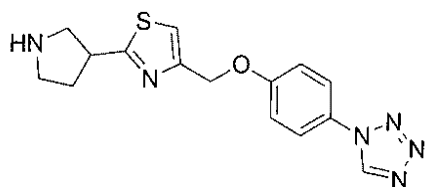
5 - エチル - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - プリミジン

工程 1 : 1 - [ 4 - ( 2 - ピロリジン - 3 - イル - チアゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 1 H - テトラゾール

【 0 5 2 0 】

【 化 2 1 2 】

30



3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 1 0 2 から ) ( 4 1 1 m g 、 0 . 9 5 9 m m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 m L ) およびメタノール ( 2 m L ) に溶解し、この溶液を 4 N  $\text{HCl}$  ジオキサン溶液 1 m L で処理した。得られた溶液を室温で 3 0 分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、所望の生成物を  $\text{HCl}$  塩として得た。

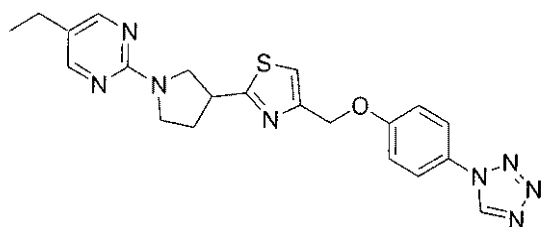
【 0 5 2 1 】

工程 2 : 5 - エチル - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピロリジン - 1 - イル } - プリミジン

【 0 5 2 2 】

40

## 【化 2 1 3】



1 - [ 4 - ( 2 - ピロリジン - 3 - イル - チアゾール - 4 - イルメトキシ ) - フェニル ] - 1 H - テトラゾール塩酸塩 ( 工程 1 から ) ( 3 5 0 m g 、 0 . 9 5 9 m m o l ) 、 2 - クロロピリミジン ( 0 . 2 3 m L 、 2 . 0 当量 ) および  $K_2CO_3$  ( 3 9 8 m g 、 2 . 8 8 m m o l ) を D M F ( 5 m L ) 中で混合し、90 で 4 時間加熱した。水を加え、溶液を酢酸エチルで抽出し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル ( E t O A c / ヘキサン 5 0 : 5 0 ) で精製し、所望の生成物を得た。

## 【 0 5 2 3 】

## 【化 2 1 4】

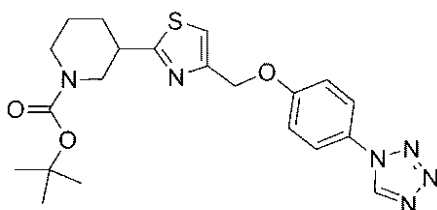
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.21 (2H, s), 7.62 (2H, d), 7.27 (1H, s), 7.17 (2H, d), 5.24 (2H, s), 4.12 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.69 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.37 (1H, m), 1.21 (3H, t).

## ( 実施例 1 0 4 )

3 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 5 2 4 】

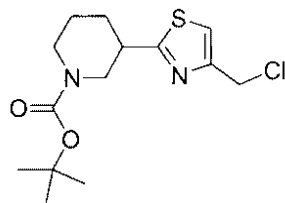
## 【化 2 1 5】



工程 1 : 3 - ( 4 - クロロメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 5 2 5 】

## 【化 2 1 6】



3 - チオカルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 2 . 2 g 、 9 . 0 2 m m o l ) のアセトン ( 4 5 m L ) 溶液に、1, 3 - ジクロロアセトン ( 1 . 4 9 g 、 1 1 . 7 m m o l ) 、  $MgSO_4$  ( 1 . 6 3 g 、 1 3 . 5 m m o l ) および  $MgCO_3$  ( 0 . 7 6 g 、 9 . 0 2 m m o l ) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、セライト濾過した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を E t O A c ( 2 0 m L ) に再び溶解した。得られた溶液を 5 %  $NaHSO_3$ 、飽和  $NaHCO_3$  および塩水で順に

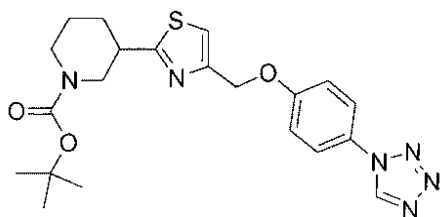
洗浄した。乾燥した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、溶媒を除去し、所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0526】

工程2: 3-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0527】

【化217】



10

3-(4-クロロメチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(工程1から)(300mg、0.946mmol)、4-テトラゾール-1-イル-フェノール(155mg、0.946mmol)、 $\text{CsCO}_3$ (467mg、1.42mmol)およびKI(16mg、0.095mmol)をアセトニトリル(10mL)中で混合し、還流下で4時間加熱した。冷却した後、固体をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(EtOAc-ヘキサン、1:1)で精製し、所望の生成物を得た。

20

【0528】

【化218】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 7.63

(2H, d), 7.26(1H, s), 7.17 (2H, d), 5.24 (2H, s), 4.30 (1H, br), 4.02 (1H, m), 3.20 (1H, m),

3.10 (1H, br), 2.88 (1H, t), 2.21(1H, m), 1.77 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.47 (9H, s).

(実施例105)

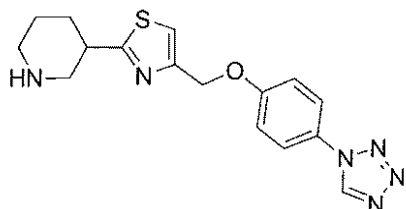
5-エチル-2-{3-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン

30

工程1: 3-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン

【0529】

【化219】



40

3-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(500mg、1.13mmol)をジクロロメタン(10mL)およびメタノール(2mL)に溶解し、この溶液を4N HClジオキサン溶液2mLで処理した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、所望の生成物をHCl塩として得た。

【0530】

工程2: 5-エチル-2-{3-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン

50





【化 2 2 4】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.14 (1H, s), 4.71 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.19 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.86 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s).

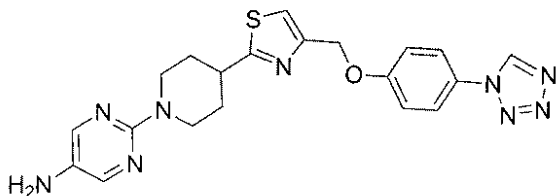
(実施例 107)

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - イルアミン

【0536】

10

【化 2 2 5】



5 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン (実施例 192) (1.07 mmol)、塩化アンモニウム (3 当量) および鉄粉末 (3 当量) を、 $\text{EtOH} : \text{THF} : \text{H}_2\text{O}$  (40 : 20 : 10) に懸濁させ、100 で 5 時間加熱した。反応混合物を熱いままですライトパッドで濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状物を DMF および水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( $\text{DCM} / \text{MeOH}$  98 : 2) で精製し、予想生成物を得た。

20

【0537】

【化 2 2 6】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.96 (1H, s), 7.97 (2H, m), 7.90 (2H, m), 7.63 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.44 (2H, m), 3.73 (1H, m), 2.97 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.95 (2H, m).

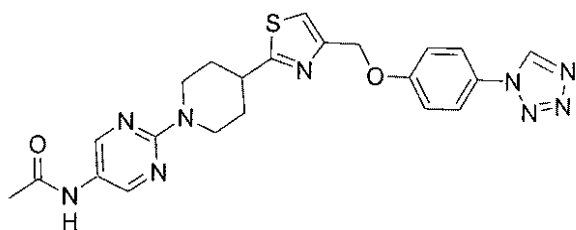
30

(実施例 108)

N - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - イル ) - アセトアミド

【0538】

【化 2 2 7】



40

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - イルアミン (実施例 107) (0.321 mmol) を DCM に溶解し、トリエチルアミン (2 当量) を加えた。反応物を 0 まで冷却し、塩化アセチル (1 当量) を滴下し、反応物を室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮

50

した。得られた油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM / MeOH）に供し、予想生成物を得た。

【 0 5 3 9 】

【 化 2 2 8 】

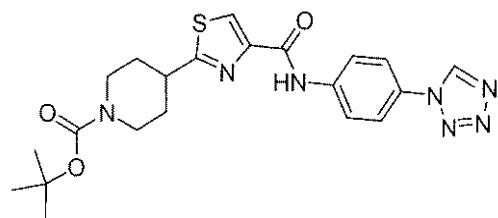
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.84 (1H, s), 8.36 (2H, s), 7.55 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.11 (2H, m), 6.94 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.77 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.15 (3H, s), 1.75 (2H, m).

（実施例 1 0 9）

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニルカルバモイル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 4 0 】

【 化 2 2 9 】



4 - ( 4 - カルボキシ - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 2 8 mmol ) を無水 DMF ( 2 0 mL ) に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン ( 4 当量 ) および O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( TBTU ) ( 1 . 5 当量 ) を加えた。反応物を室温で 5 分間攪拌した後、4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニルアミン ( 1 . 2 当量 ) を加えた。反応物を一晩攪拌し、水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。有機濾液を減圧下で濃縮し、残った油状物をカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / Hex ) で精製し、予想生成物を得た。

【 0 5 4 1 】

【 化 2 3 0 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.37

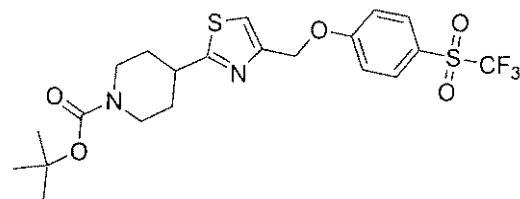
(1H, s), 9.02 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.72 (2H, d), 4.23 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.45 (9H, s).

（実施例 1 1 0）

4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 4 2 】

【 化 2 3 1 】



[ 4 - ( 4 - トリフルオロメタンスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 1 3 4 ) (

1.12 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、室温で、3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキシ酸 (2 当量) を加えた。反応物を 1.5 時間攪拌し、反応混合物に 3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキシ酸 (1 当量) をさらに加えた。反応物を室温でさらに 4 時間攪拌した。有機溶液を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、有機層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、予想生成物であるスルホンとスルホキシドを得た。

【0543】

【化232】

スルホン:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.05 (2H, d,  $J=8.6$  Hz),

7.70 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.32 (2H, s), 3.98 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.86 (2H, m),

2.02 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.38 (9H, s).

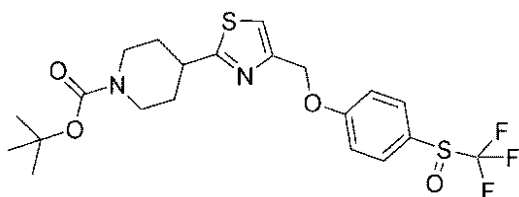
10

(実施例 111)

4-[4-(4-トリフルオロメタンスルフィニル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0544】

【化233】



20

この化合物は、上の実施例の反応混合物から単離した。

【0545】

【化234】

$^1\text{H}$

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.02 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.31

(2H, s), 3.96 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.38 (9H, s).

30

実施例 112 ~ 145 は、実施例 1 に記載した方法と類似の様式で、4-(4-クロロメチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (中間体 1)、2-[4-(4-クロロメチル-チアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-5-エチル-ピリミジン (中間体 2) または 4-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (中間体 14) と、対応するフェノール、チオフェノール、アミンまたはアニリンとから合成した。有機合成分野の当業者は、溶媒 (例えば、DMF、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ) ; 温度、塩基 (例えば、 $\text{NEt}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) および濃度といった条件を、収率を最適化するための通常の実験によって選択可能であることを理解する。さらに、有機合成分野で周知の代替的なカップリング法を使用してもよい。

40

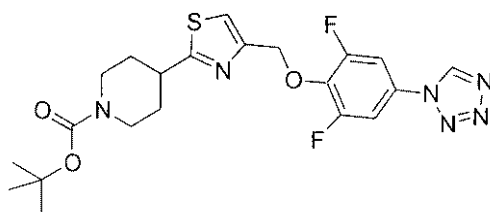
【0546】

(実施例 112)

4-[4-(2,6-ジフルオロ-4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0547】

【化 2 3 5】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (1H, s), 7.34 (2H, m), 7.30 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.19 (2H, m), 3.15 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.47 (9H, s).

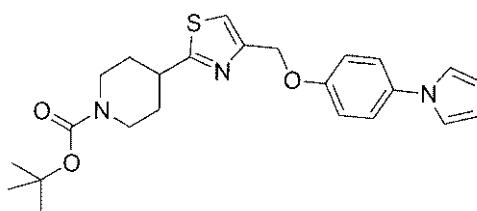
10

( 実施例 1 1 3 )

4 - [ 4 - ( 4 - ピロール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 4 8 】

【化 2 3 6】



20

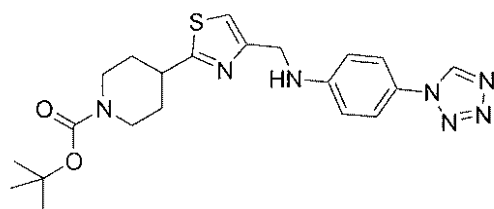
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.24 (3H, m), 7.01 (4H, m), 6.31 (2H, m), 5.17 (2H, s), 4.21 (2H, m), 3.14 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.47 (9H, s).

( 実施例 1 1 4 )

4 - { 4 - [ ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 4 9 】

【化 2 3 7】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.85 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.72 (2H, m), 4.76 (1H, s), 4.44 (2H, s), 4.15 (2H, m), 3.08 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.43 (9H, s).

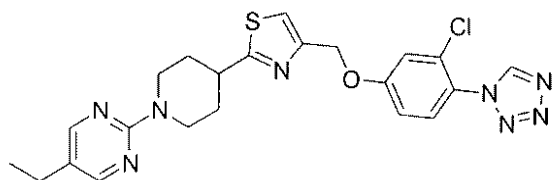
40

( 実施例 1 1 5 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン

【 0 5 5 0 】

## 【化 2 3 8】



## 【 0 5 5 1】

## 【化 2 3 9】

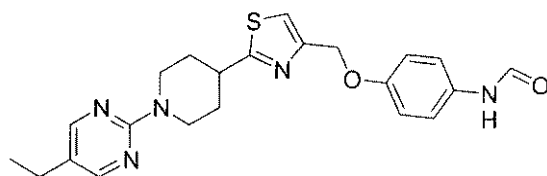
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.93 (1H, s), 8.18 (2H, s), 7.48 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.08 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.46 (2H, q), 2.21 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.18 (3H, t).

( 実施例 1 1 6 )

N - ( 4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - フェニル ) - ホルムアミド

## 【 0 5 5 2】

## 【化 2 4 0】



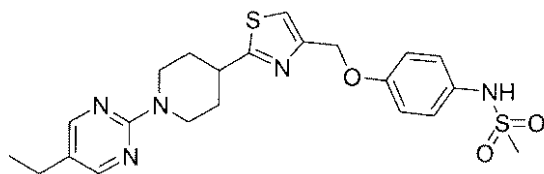
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.55-8.30 (1H, m), 8.18 (2H, s), 7.50-6.90 (6H, m), 5.14 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.46 (2H, q), 2.20 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.19 (3H, t).

( 実施例 1 1 7 )

N - ( 4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - フェニル ) - メタンスルホンアミド

## 【 0 5 5 3】

## 【化 2 4 1】



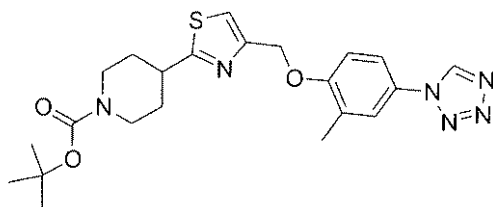
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (s, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.47 (q, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.19 (t, 3H).

( 実施例 1 1 8 )

4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 5 5 4】

【化 2 4 2】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.89 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.43 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.05 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.27 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.21 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.47 (9H, s).

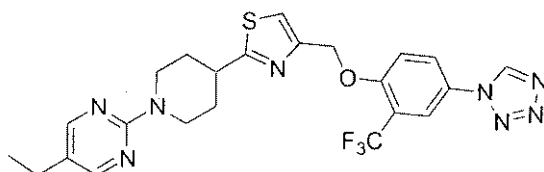
10

( 実施例 1 1 9 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 5 5 5 】

【化 2 4 3】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.97 (1H, s), 8.18 (2H, s), 7.92 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.26 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.81 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.46 (2H, q), 2.19 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.19 (3H, t).

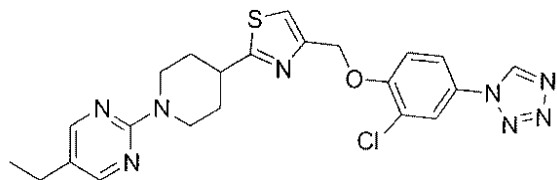
( 実施例 1 2 0 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン

30

【 0 5 5 6 】

【化 2 4 4】



【 0 5 5 7 】

40

【化 2 4 5】

$^1\text{H NMR}$  (アセトン- $d_6$ ):  $\delta$  9.68 (1H, s), 8.24 (2H, s), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.59 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.82 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.08 (2H, m), 2.48 (2H, q), 2.17 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.18 (3H, t).

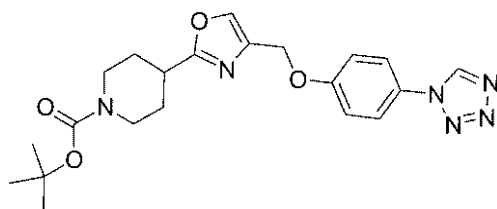
( 実施例 1 2 1 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 5 8 】

50

【化 2 4 6】



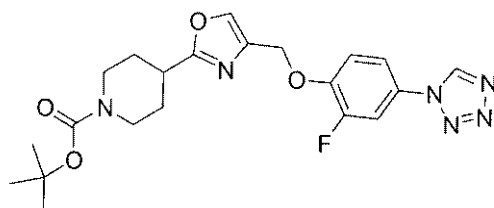
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.01 (2H, s), 4.08 (2H, m), 2.94 (3H, m), 2.03 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.43 (9H, s).

10

( 実施例 1 2 2 )

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
【 0 5 5 9 】

【化 2 4 7】



20

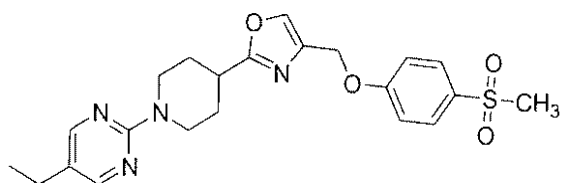
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.88 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.23 (1H, m), 5.05 (2H, s), 4.04 (2H, m), 2.85 (3H, m), 1.97 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.40 (9H, s).

( 実施例 1 2 3 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 5 6 0 】

30

【化 2 4 8】



【 0 5 6 1 】

【化 2 4 9】

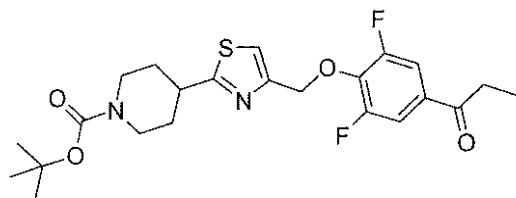
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (2H, s), 7.84 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.08 (2H, m), 5.02 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.08 (3H, m), 3.01 (3H, s), 2.44 (2H, q), 2.12 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.17 (3H, t).

40

( 実施例 1 2 4 )

4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - プロピオニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
【 0 5 6 2 】

【化 2 5 0】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (2H, d), 7.27 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.18 (2H, m), 3.14 (1H, m), 2.92 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 2.88 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

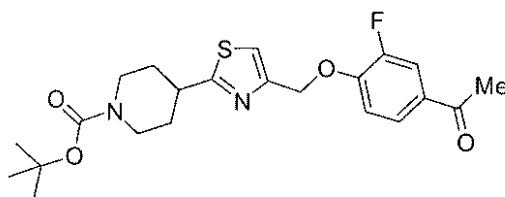
10

(実施例 1 2 5)

4 - [ 4 - ( 4 - アセチル - 2 - フルオロ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 6 3 】

【化 2 5 1】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70~7.72 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.09~7.13 (1H, m), 5.30 (2H, s), 4.20 (2H, m), 3.17 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.10 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s).

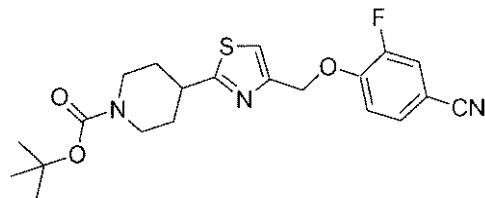
(実施例 1 2 6)

4 - [ 4 - ( 4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

【 0 5 6 4 】

【化 2 5 2】



40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37~7.42 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.13~7.17 (1H, m), 5.28 (2H, s), 4.20 (2H, m), 3.15 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s).

(実施例 1 2 7)

4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

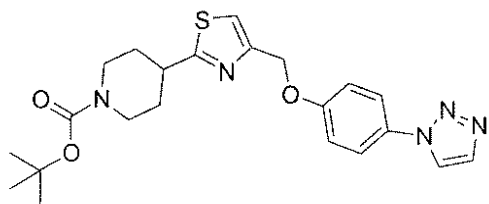
【 0 5 6 5 】



CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1C2=NC=C(COC3=CC=CC=C3N4C=NC=CC5=C4N=CN=C5)S2

10

【化 2 5 4】

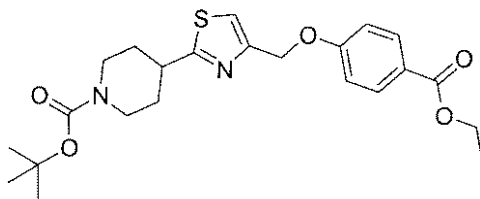


20

【化 2 5 5】

30

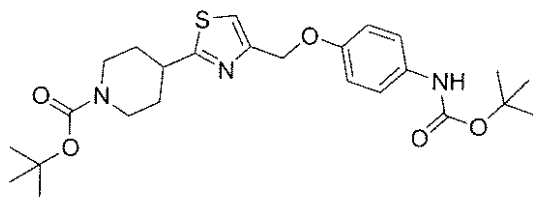
【化 2 5 6】



40

50

ール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
 【 0 5 6 9 】  
 【 化 2 5 7 】

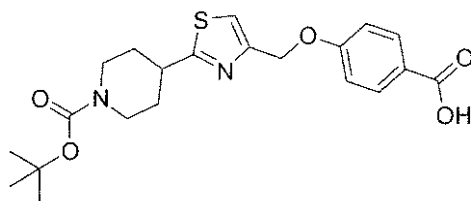


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (2H, d), 7.19 (1H, s), 6.92 (2H, d), 6.40 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.22 (2H, br), 3.17 (1H, m), 2.87 (2H, br), 2.12 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.47 (9H, s).

10

( 実施例 1 3 1 )

4 - [ 4 - ( 4 - カルボキシ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
 【 0 5 7 0 】  
 【 化 2 5 8 】

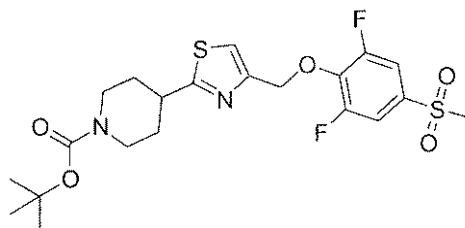


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.86 (2H, d), 7.64 (1H, s), 7.10 (2H, d), 5.17 (2H, s), 3.96 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.87 (2H, br), 1.96 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.38 (9H, s).

20

( 実施例 1 3 2 )

4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
 【 0 5 7 1 】  
 【 化 2 5 9 】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (2H, d), 7.21 (1H, s), 5.25 (2H, s), 4.12 (2H, br), 3.17 (1H, m), 3.00 (3H, s), 2.87 (2H, br), 1.98 (2H, m), 1.71 (2H, m).

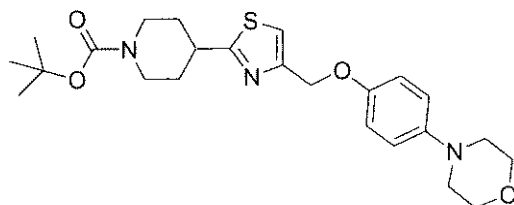
30

40

( 実施例 1 3 3 )

4 - [ 4 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
 【 0 5 7 2 】

【化 2 6 0】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19 (1H, s), 6.92 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.20 (2H, br), 3.85 (4H, br), 3.16 (1H, m), 3.07 (4H, m), 2.86 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.47 (9H, s).

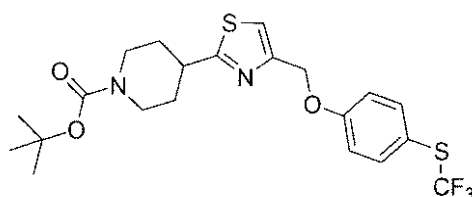
10

( 実施例 1 3 4 )

4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルスルファニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 7 3 】

【化 2 6 1】



20

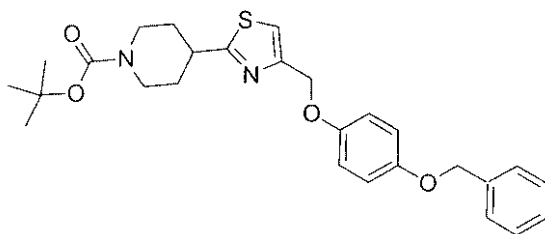
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.64 (1H, s), 7.63 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 5.17 (2H, s), 3.99 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.38 (9H, s).

( 実施例 1 3 5 )

4 - [ 4 - ( 4 - ベンジルオキシ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 7 4 】

【化 2 6 2】



40

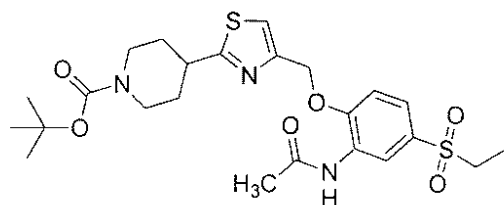
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.55 (1H, s), 7.41 (5H, m), 6.92 (4H, m), 5.12 (4H, s), 3.98 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.84 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.38 (9H, s).

( 実施例 1 3 6 )

4 - [ 4 - ( 2 - アセチルアミノ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 7 5 】

【化 2 6 3】



【 0 5 7 6 】

【化 2 6 4】

10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.81 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.09 (1H, d), 5.24 (2H, s), 4.16 (2H, m), 3.10 (3H, m), 2.83 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.04 (2H, d), 1.66 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.19 (3H, t).

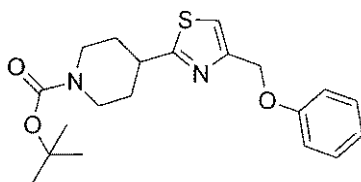
( 実施例 1 3 7 )

4 - ( 4 - フェノキシメチル - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 7 7 】

【化 2 6 5】

20



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (2H, m), 7.19 (1H, s), 6.93 (3H, m), 5.14 (2H, s), 4.19 (2H, s), 3.15 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.67 (2H, m), 1.45 (9H, s).

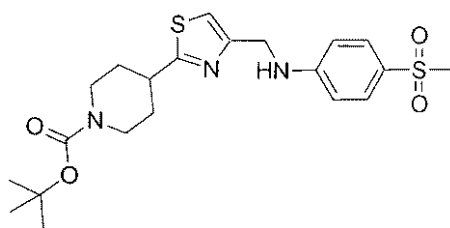
( 実施例 1 3 8 )

4 - { 4 - [ ( 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 7 8 】

【化 2 6 6】

30



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.99 (1H, s), 6.67 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.07 (1H, m), 4.45 (2H, d), 4.18 (2H, s), 3.13 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.04 (2H, d), 1.68 (2H, m), 1.44 (9H, s).

( 実施例 1 3 9 )

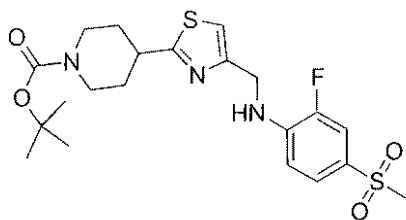
4 - { 4 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

【 0 5 7 9 】

40

50

【化 2 6 7】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.76 (1H, m), 5.12 (1H, m), 4.52 (2H, d), 4.19 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.86 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.46 (9H, s).

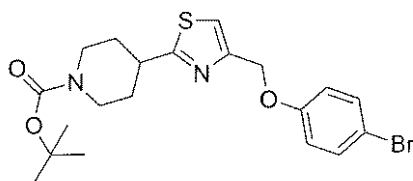
10

( 実施例 1 4 0 )

4 - [ 4 - ( 4 - ブロモ - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 8 0 】

【化 2 6 8】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.82 (2H, m), 5.10 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.13 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.09 (2H, d), 1.75 (2H, m), 1.43 (9H, s).

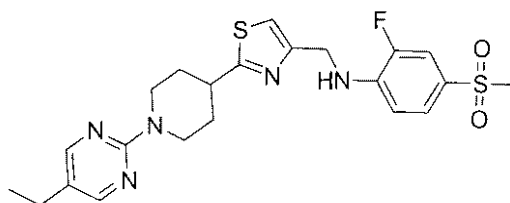
( 実施例 1 4 1 )

{ 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - アミン

30

【 0 5 8 1 】

【化 2 6 9】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (2H, s), 7.52 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.74 (1H, m), 5.15 (1H, m), 4.83 (2H, m), 4.51 (2H, d), 3.26 (1H, m), 3.02 (5H, m), 2.46 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.19 (3H, t).

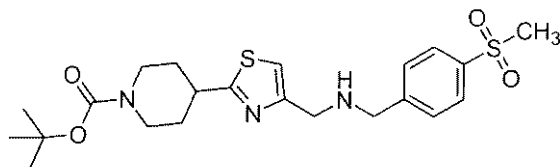
40

( 実施例 1 4 2 )

4 - { 4 - [ ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 5 8 2 】

【化 2 7 0】



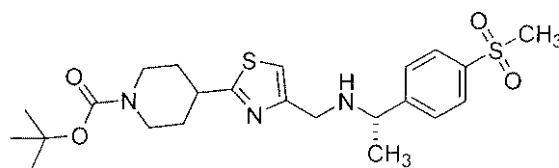
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.95 (1H, s), 4.14 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.11 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.86 (2H, m), 2.07 (3H, m), 1.67 (2H, m), 1.42 (9H, s).

10

(実施例 1 4 3)

4 - ( 4 - { [ 1 - ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - エチルアミノ ] - メチル } - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
【 0 5 8 3 】

【化 2 7 1】



20

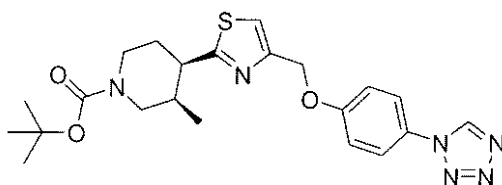
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.87 (1H, s), 4.22 (2H, m), 3.90 (1H, s), 3.66 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.82 (3H, m), 2.02 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.29 (3H, d).

(実施例 1 4 4)

3 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
【 0 5 8 4 】

30

【化 2 7 2】



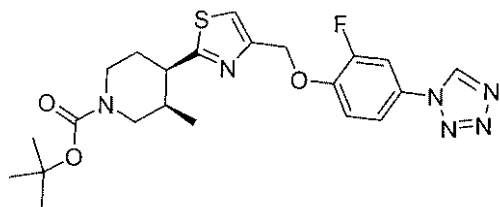
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.93 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.12 (2H, m), 5.22 (2H, m), 4.2 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.45 (9H, s), 0.85 (3H, m).

40

(実施例 1 4 5)

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル  
【 0 5 8 5 】

## 【化 2 7 3】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.07 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.23 (2H, m), 5.25 (2H, s), 4.16 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.26 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.39 (9H, s), 0.76 (3H, m).

10

実施例 1 4 6 ~ 1 5 7 は、実施例 2 2 に記載した方法と類似の様式で、中間体 3 ~ 1 3 または中間体 1 5 ~ 2 5 のうち 1 つと、対応する塩化スルホニル、塩化アルキル、臭化アルキル、クロロホルメート、酸塩化物、塩化カルバミルまたはイソシアネートとから合成した。有機成分分野の当業者は、溶媒（例えば、DMF、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ）；温度、塩基（例えば、 $\text{NEt}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ）および濃度といった条件を、収率を最適化するための通常の実験によって選択可能であることを理解する。さらに、有機成分分野で周知の代替的なカップリング法を使用してもよい。

## 【0 5 8 6】

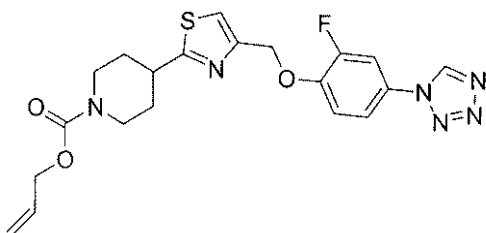
20

（実施例 1 4 6）

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸アリルエステル

## 【0 5 8 7】

## 【化 2 7 4】



30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9.00 (1H, s), 7.54 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.29 (2H, m), 5.95 (1H, m), 5.30 (3H, m), 5.22 (1H, m), 4.61 (2H, m), 4.28 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.78 (2H, m).

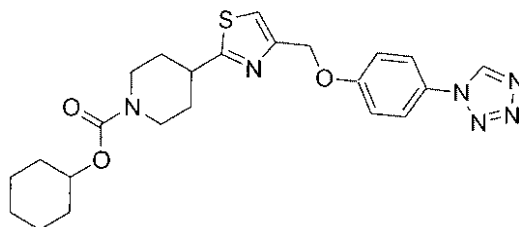
（実施例 1 4 7）

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロヘキシルエステル

40

## 【0 5 8 8】

【化 2 7 5】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.16 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.68 (1H, m), 4.36 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.88 (6H, m), 1.40 (6H, m).

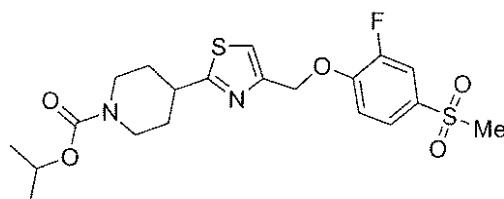
10

( 実施例 1 4 8 )

4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

【 0 5 8 9 】

【化 2 7 6】



20

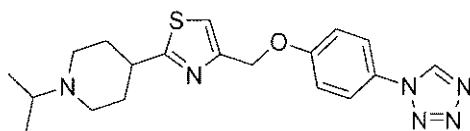
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64~7.70 (2H, m), 7.20~7.26 (2H, m), 5.29 (2H, s), 4.89~4.95 (1H, m), 4.24 (2H, m), 3.13~3.19 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.86~2.93 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.69~1.78 (2H, m), 1.23 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz).

( 実施例 1 4 9 )

1 - イソプロピル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン

【 0 5 9 0 】

【化 2 7 7】



30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.79 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.19 (2H, s), 2.91 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.63 (2H, m), 0.94 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz).

40

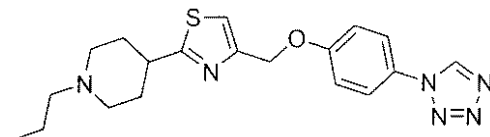
( 実施例 1 5 0 )

1 - プロピル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン

【 0 5 9 1 】



【化 2 7 8】



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.20 (2H, s), 2.94 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.22 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.99 (4H, m), 1.64 (2H, m), 1.41 (2H, m), 0.83 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

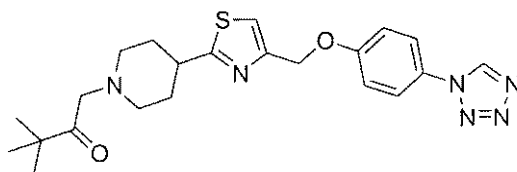
10

(実施例 1 5 1)

3, 3 - ジメチル - 1 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 2 - オン

【 0 5 9 2 】

【化 2 7 9】



20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.20 (2H, s), 3.41 (2H, s), 2.95 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.07 (9H, s).

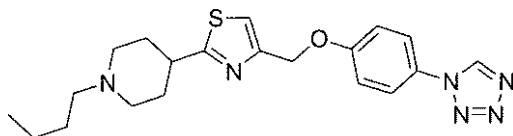
(実施例 1 5 2)

1 - ブチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン

【 0 5 9 3 】

【化 2 8 0】

30



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.20 (2H, s), 2.94 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.26 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.98 (4H, m), 1.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

(実施例 1 5 3)

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 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

【 0 5 9 4 】

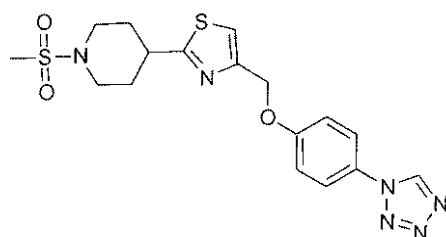
40

COc1ccc(cc1)C(=O)CN2CCCCC2c3nc(COc4ccc(cc4)n5nn[nH]5)s3

10

【 0 5 9 5 】

【化 2 8 2】



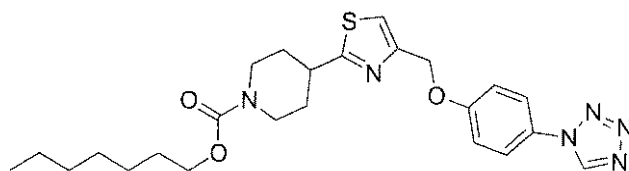
20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.98 (1H, s), 7.81 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.29 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.21 (2H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.12-3.18 (1H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 1.71 (2H, m).

30

【 0 5 9 6 】

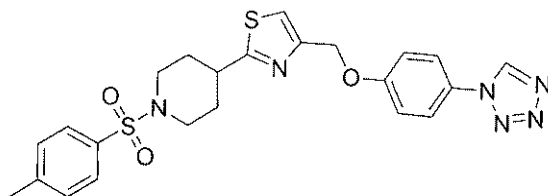
【化 2 8 3】



40

【 0 5 9 7 】

【化 2 8 4】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 7.67 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.15 (2H, m), 5.19 (2H, s), 3.91 (2H, d), 2.95 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.17 (2H, d), 1.94 (2H, m).

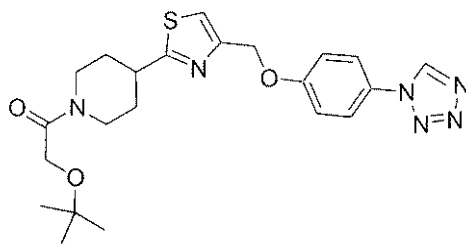
10

( 実施例 1 5 7 )

2 - tert - ブトキシ - 1 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン

【 0 5 9 8 】

【化 2 8 5】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.99 (1H, s), 7.81 (2H, m), 7.26 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.36 (1H, m), 3.97 (3H, m), 3.28 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.04 (2H, m), 1.67 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.13 (9H, s).

実施例 1 5 8 ~ 2 0 5 は、実施例 4 7 に記載した方法と類似の様式で、中間体 3 ~ 1 3 または中間体 1 5 ~ 2 5 のうち 1 つと、対応する 2 - クロロピリミジン、2 - ヨードピリミジン、2 - クロロピリジン、2 - フルオロピリジン、2 - メタンスルホニル - ピリミジン、2 - クロロピラジン、2 - クロロピリダジンまたは他の適切なヘテロ環とから合成した。有機合成分野の当業者は、溶媒（例えば、DMF、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ）；温度、塩基（例えば、 $\text{NEt}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ）および濃度といった条件を、収率を最適化するための通常の実験によって選択可能であることを理解する。さらに、有機合成分野で周知の代替的なカップリング法を使用してもよい。

30

【 0 5 9 9 】

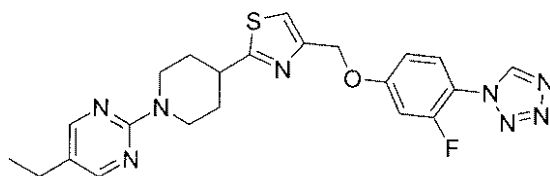
( 実施例 1 5 8 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

40

【 0 6 0 0 】

## 【化 2 8 6】



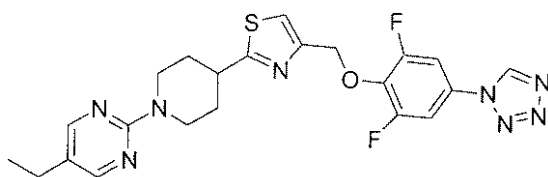
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.04 (1H, s), 8.19 (2H, s), 7.78 (1H, m), 7.28 (1H, s), 6.70 (2H, m), 5.23 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.47 (2H, q), 2.21 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.20 (3H, t).

10

(実施例 1 5 9)

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン  
【 0 6 0 1 】

## 【化 2 8 7】



20

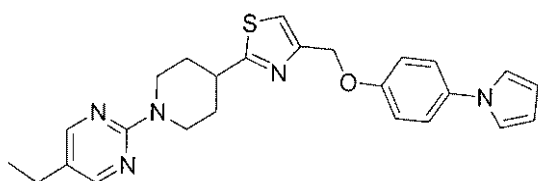
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.95 (1H, s), 8.17 (2H, s), 7.34 (2H, m), 7.28 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.76 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.46 (2H, q), 2.16 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.19 (3H, t).

(実施例 1 6 0)

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - ピロール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 0 2 】

30

## 【化 2 8 8】



## 【 0 6 0 3 】

## 【化 2 8 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (2H, s), 7.29 (2H, m), 7.20 (1H, s), 6.99 (4H, m), 6.31 (2H, m), 5.17 (2H, s), 4.84 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.46 (2H, q), 2.21 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.19 (3H, t).

40

(実施例 1 6 1)

{ 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル ) - アミン  
【 0 6 0 4 】

CC1=CN=C(N2CCN(CC2)c3ncnc3CSC4=CC=CC=C4N5C=NC=N5)C=C1

10

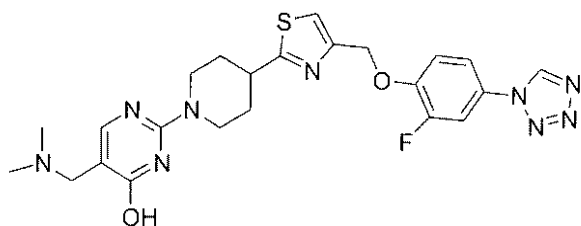
2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル )  
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - イソプロピル - ピリミジン  
【 0 6 0 5 】

CC1=CN=C(N2CCCCC2c3nc(COc4ccc(N5C=NC=N5)c(F)c4)c3)C=C1

20

【 0 6 0 6 】

30

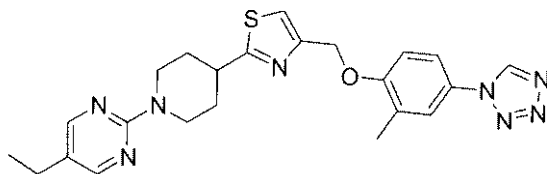


【化 2 9 3】

40

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 0 8 】

【化 2 9 4】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.88 (1H, s), 8.19 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.44 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.05 (1H, m), 5.26 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.47 (2H, q), 2.37 (3H, s), 2.22 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.19 (3H, t).

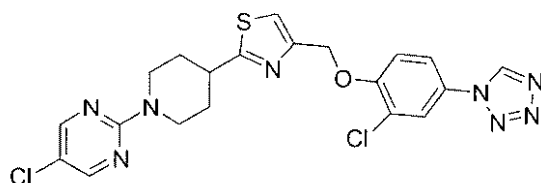
10

(実施例 1 6 5)

5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 0 9 】

【化 2 9 5】



20

$^1\text{H}$  NMR (アセトン- $d_6$ ),  $\delta$  9.68 (1H, s), 8.33 (2H, s), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.59 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.78 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.16 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.77 (2H, m).

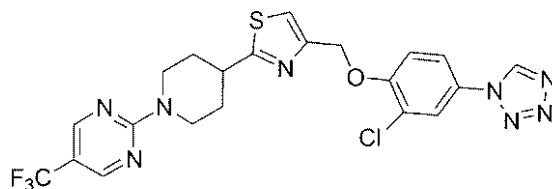
(実施例 1 6 6)

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン

30

【 0 6 1 0 】

【化 2 9 6】



$^1\text{H}$  NMR (アセトン- $d_6$ ),  $\delta$  9.68 (1H, s), 8.62 (2H, s), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.60 (1H, m), 5.41 (2H, s), 4.92 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.27 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.80 (2H, m).

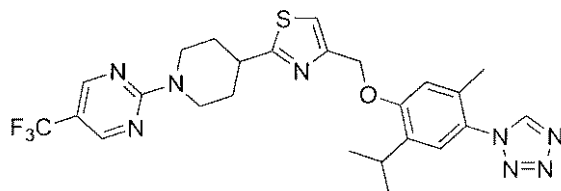
40

(実施例 1 6 7)

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン

【 0 6 1 1 】

【化 2 9 7】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.73 (1H, s), 8.46 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.90 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.93 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.82 (2H, m), 1.20 (6H, d).

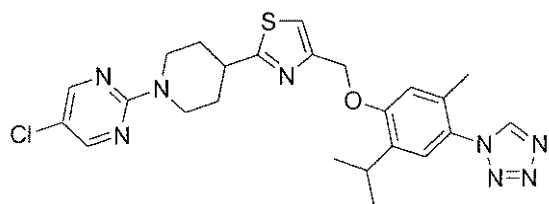
10

( 実施例 1 6 8 )

5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 1 2 】

【化 2 9 8】



20

【 0 6 1 3 】

【化 2 9 9】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.73 (1H, s), 8.20 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.90 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.78 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.79 (2H, m), 1.20 (6H, d).

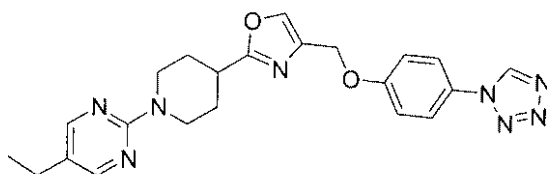
30

( 実施例 1 6 9 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 1 4 】

【化 3 0 0】



40

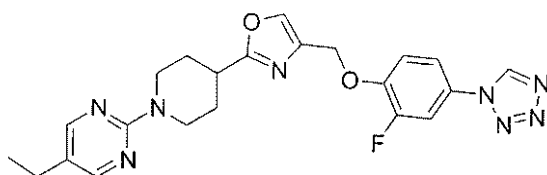
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.18 (2H, s), 7.65 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.15 (2H, m), 5.03 (2H, s), 4.69 (2H, m), 3.10 (3H, m), 2.44 (2H, q), 2.14 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.19 (3H, t).

( 実施例 1 7 0 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - オキサゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

50

【化 3 0 1】

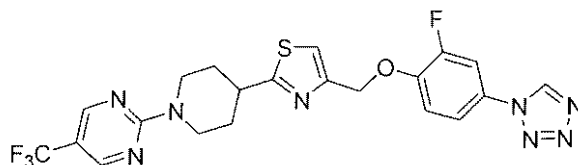


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (1H, s), 8.17 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.29 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.67 (2H, m), 3.08 (3H, m), 2.45 (2H, q), 2.12 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.18 (3H, t).

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル )  
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミ  
ジン

20

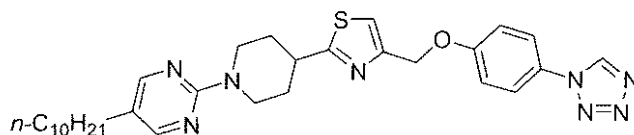
【化 3 0 2】



30

5 - デシル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【化 3 0 3】



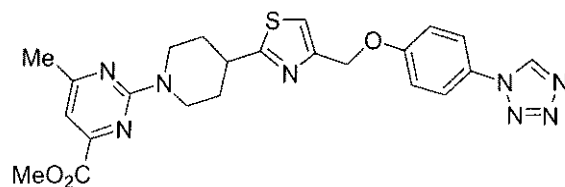
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.97 (1H, s), 8.21 (2H, s), 7.80 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.20 (2H, s), 4.66 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.01 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.21 (14H, m), 0.82 (3H, m).

6 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチル  
エステル

50



## 【化 3 0 4】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.01 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.76 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.61 (2H, m).

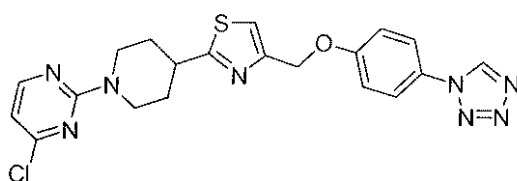
10

( 実施例 1 7 4 )

4 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 1 9 】

## 【化 3 0 5】



20

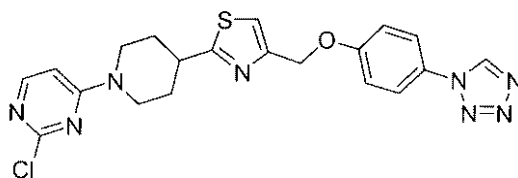
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 5.22 (2H, s), 4.85 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.80 (2H, m).

( 実施例 1 7 5 )

2 - クロロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 2 0 】

## 【化 3 0 6】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.45 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.85 (2H, m).

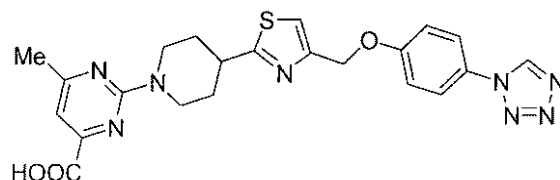
40

( 実施例 1 7 6 )

6 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 4 - カルボン酸

【 0 6 2 1 】

## 【化 3 0 7】



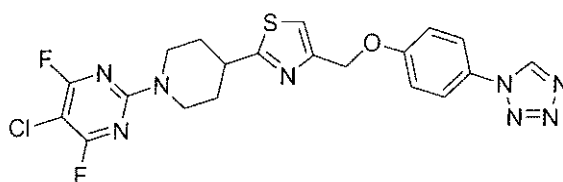
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.3 (1H, br), 9.97 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.98 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.79 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.62 (2H, m).

10

## ( 実施例 1 7 7 )

5 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 2 2 】

## 【化 3 0 8】



20

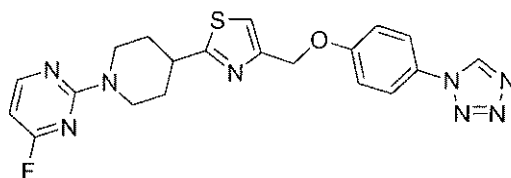
$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.69 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.80 (2H, m).

## ( 実施例 1 7 8 )

4 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 2 3 】

30

## 【化 3 0 9】



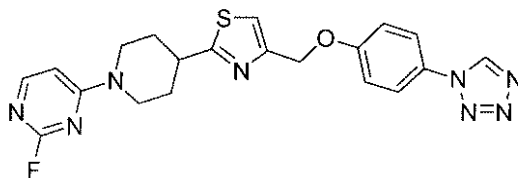
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.97 (1H, s), 8.41 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.34 (1H, m), 5.20 (2H, s), 4.60 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.61 (2H, m).

40

## ( 実施例 1 7 9 )

2 - フルオロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 2 4 】

【化 3 1 0】



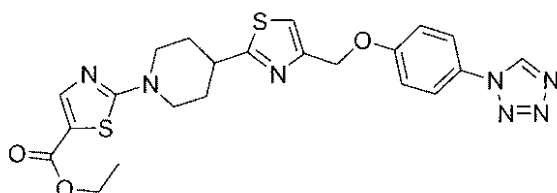
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 8.08 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.84 (1H, m), 5.20 (2H, s), 4.40 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.63 (2H, m).

10

( 実施例 1 8 0 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル  
【 0 6 2 5 】

【化 3 1 1】



20

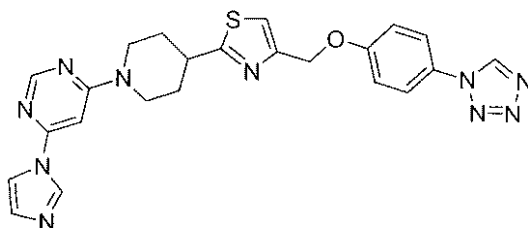
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.97 (1H, s), 7.84 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.19 (2H, t,  $J = 7.20$  Hz), 4.03 (2H, m), 3.35 (3H, m), 2.15 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.23 (3H, t,  $J = 7.20$  Hz).

( 実施例 1 8 1 )

4 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 2 6 】

30

【化 3 1 2】



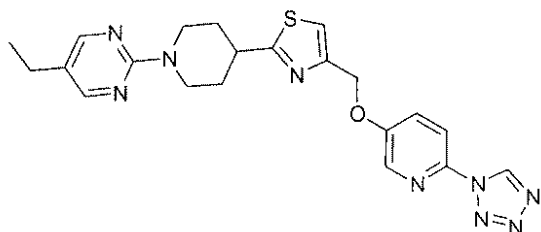
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.14 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 5.20 (2H, s), 4.61 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.66 (2H, m).

40

( 実施例 1 8 2 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン  
【 0 6 2 7 】

【化 3 1 3】



【 0 6 2 8】

【化 3 1 4】

10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.44 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.2 (2H, s), 8.02, (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz, 3.0 Hz), 7.27 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.82-4.85 (2H, m), 3.22-3.35 (1H, m), 3.0-3.1, (2H, m), 2.47 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.2-2.23 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 1.19 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

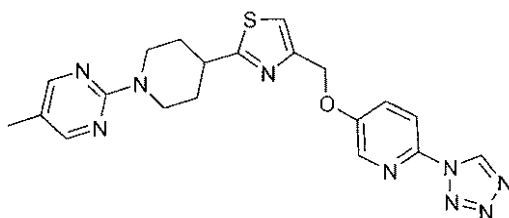
( 実施例 1 8 3 )

5 - メチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 2 9】

20

【化 3 1 5】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.07 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.21 (2H, s), 7.99 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 9.2$  Hz, 3.0 Hz), 7.70 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.62 (2H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 2.98-3.04 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.72-1.76 (2H, m), 1.59 (2H, m).

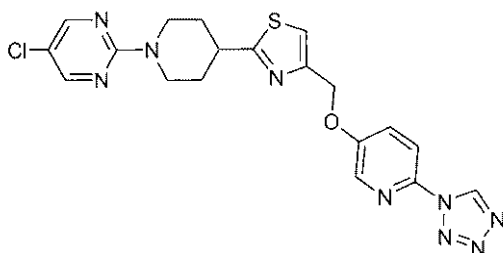
30

( 実施例 1 8 4 )

5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 3 0】

【化 3 1 6】



40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.44 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.23 (2H, s), 8.02 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz, 3.0 Hz), 7.28 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.8-4.83 (2H, m), 3.22-3.38 (1H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 2.20-2.23 (2H, m), 1.80 (2H, m)

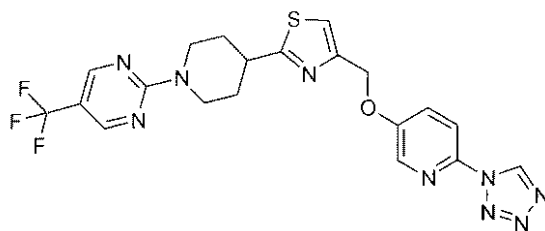
( 実施例 1 8 5 )

50

2 - { 4 - [ 4 - ( 6 - テトラゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルオキシメチル )  
- チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミ  
ジン

【 0 6 3 1 】

【 化 3 1 7 】



10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.07 (1H, s), 8.68 (2H, s), 8.42 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 9.2$  Hz, 3.0 Hz), 7.72 (1H, s), 5.73 (2H, s), 4.74-4.77 (2H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 1.59-1.68 (2H, m).

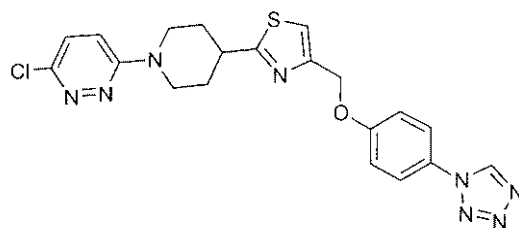
( 実施例 1 8 6 )

3 - クロロ - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリダジン

20

【 0 6 3 2 】

【 化 3 1 8 】



$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 7.61 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 5.23 (2H, s), 4.43-4.47 (2H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 2.25-2.28 (2H, m), 1.90 (2H, m).

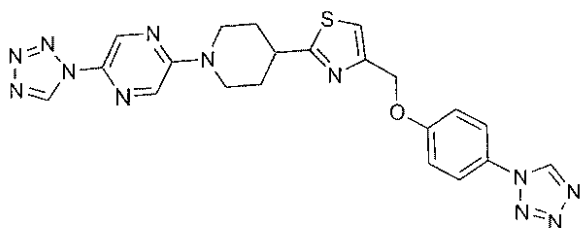
30

( 実施例 1 8 7 )

2 - テトラゾール - 1 - イル - 5 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェ  
ノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピラジン

【 0 6 3 3 】

【 化 3 1 9 】



40

【 0 6 3 4 】

## 【化 3 2 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.97 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.21 (2H, s), 4.50-4.53 (2H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m).

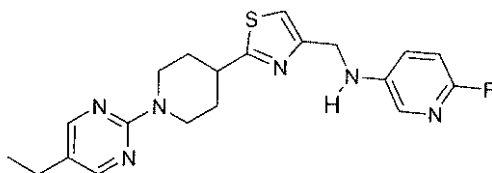
## ( 実施例 1 8 8 )

{ 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - アミン

【 0 6 3 5 】

10

【化 3 2 1】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.19 (2H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.01 (1H, s), 6.75 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.8 Hz), 4.81-4.85 (2H, m), 4.40 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.29 (1H, br s), 3.23-3.29 (1H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 2.47 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 2.18-2.20 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.20 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

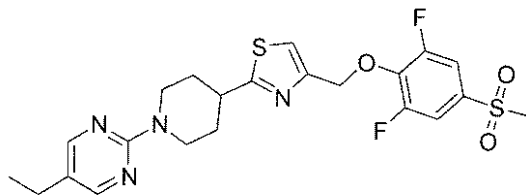
20

## ( 実施例 1 8 9 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - ピリミジン

【 0 6 3 6 】

【化 3 2 2】



30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.19 (2H, s), 7.51 (2H, d), 7.25 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.82 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.03 (2H, m), 2.48 (2H, q), 2.15 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.20 (3H, t).

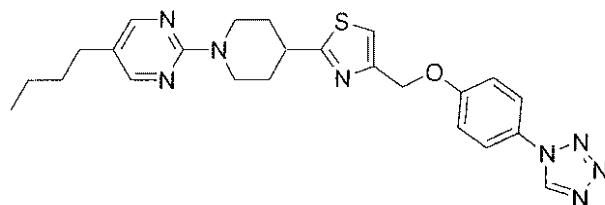
## ( 実施例 1 9 0 )

5 - ブチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 3 7 】

40

【化 3 2 3】



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.92 (1H, s), 8.17 (2H, s), 7.62 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.17 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.83 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.04 (2H, m), 2.42 (2H, t), 2.23 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.34 (2H, m), 0.92 (3H, m).

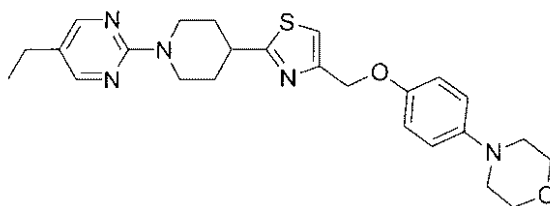
10

( 実施例 1 9 1 )

4 - ( 4 - { 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメトキシ } - フェニル ) - モルホリン

【 0 6 3 8 】

【化 3 2 4】



20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (2H, s), 7.19 (1H, s), 6.92 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.84 (2H, m), 3.86 (4H, br), 3.30 (1H, m), 3.05 (6H, m), 2.46 (2H, q), 2.21 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.19 (3H, t).

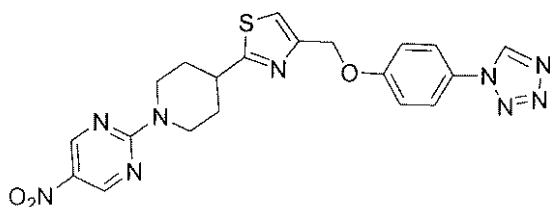
( 実施例 1 9 2 )

5 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

30

【 0 6 3 9 】

【化 3 2 5】



40

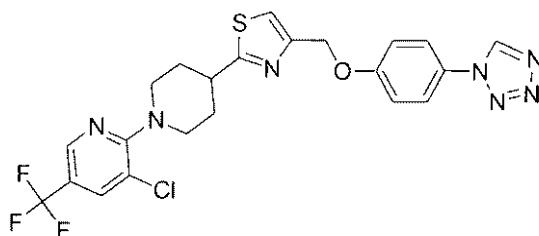
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.91 (1H, s), 9.11 (2H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.25 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.22 (2H, s), 4.81 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.31 (2H, m), 2.23 (2H, s), 1.68 (2H, m).

( 実施例 1 9 3 )

3' - クロロ - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 5' - トリフルオロメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1, 2' ] ピピリジニル

【 0 6 4 0 】

## 【化 3 2 6】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.18 (2H, m), 5.24 (2H, s), 4.16 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.01 (2H, m).

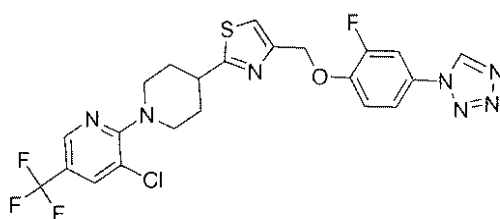
10

(実施例 194)

3'-クロロ-4-[[4-(2-フルオロ-4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-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']ピピリジニル

【0641】

【化 3 2 7】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.94 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.25 (1H, m), 5.31 (2H, s), 4.15 (2H, d), 3.25 (1H, m), 3.09 (2H, m), 2.23 (2H, d), 1.99 (2H, m).

20

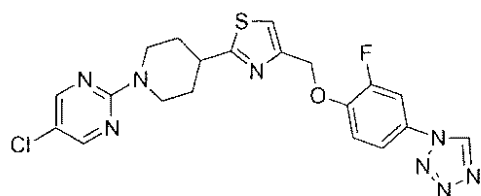
30

(実施例 195)

5-クロロ-2-{4-[[4-(2-フルオロ-4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}ピリミジン

【0642】

【化 3 2 8】



40

【0643】

【化 3 2 9】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.96 (1H, s), 8.20 (2H, s), 7.52 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.25 (1H, m), 5.28 (2H, s), 4.78 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.79 (2H, m).

(実施例 196)

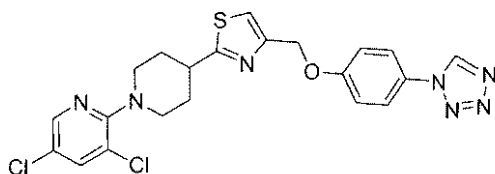
50



3', 5'-ジクロロ-4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル

【0644】

【化330】



10

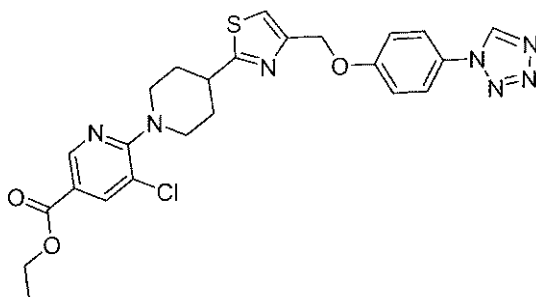
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.98 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.81 (2H, d), 7.67 (1H, s), 7.29 (2H, d), 5.21 (2H, s), 3.79 (2H, m), 3.24 (1H, m), 2.97 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.84 (2H, m).

(実施例197)

3'-クロロ-4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-5'-カルボン酸エチルエステル

【0645】

【化331】



20

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.92 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.25 (1H, s), 7.17 (2H, d), 5.23 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.22 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.08 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.98 (2H, m), 1.38 (3H, m).

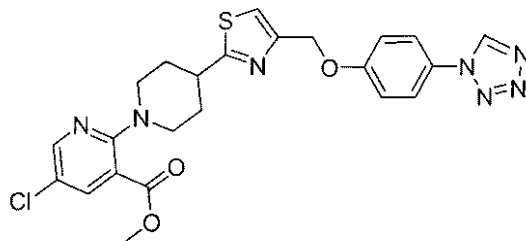
(実施例198)

5'-クロロ-4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-3'-カルボン酸メチルエステル

【0646】

30

【化 3 3 2】



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.25 (1H, s), 7.16 (2H, d), 5.21 (2H, s), 3.91 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.08 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.93 (2H, m).

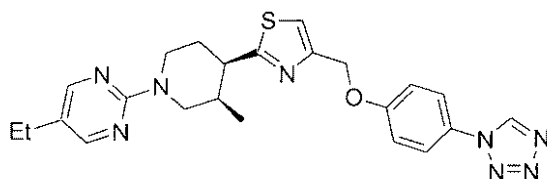
10

( 実施例 1 9 9 )

5 - エチル - 2 - { 3 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 4 7 】

【化 3 3 3】



20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, s), 8.18 (2H), 7.60 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.17 (2H, m), 5.26 (2H), 4.89-4.51 (2H, m), 3.49-3.20 (2H, m), 2.92 (1H, m), 2.65-2.45 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.17-1.81 (2H, m), 1.20 (3H, m), 0.82-0.92 (3H).

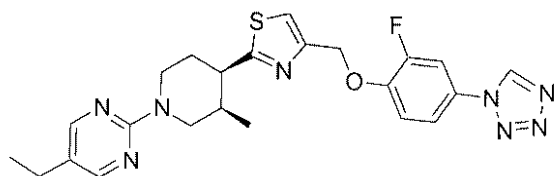
( 実施例 2 0 0 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

30

【 0 6 4 8 】

【化 3 3 4】



40

【 0 6 4 9 】

【化 3 3 5】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.93 (1H, s), 8.17 (2H), 7.52-7.25 (4H, m), 5.32 (2H), 4.84-4.46 (2H, m), 3.47-3.22 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.62-2.43 (1H, m), 2.42 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.18 (3H, m), 0.90-0.79 (3H, m).

( 実施例 2 0 1 )

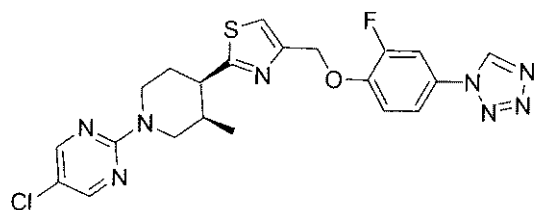
5 - クロロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

50

ジン

【 0 6 5 0 】

【 化 3 3 6 】



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (1H, s), 8.19 (2H), 7.52-7.25 (4H, m), 5.29 (2H), 4.82-4.51 (2H, m), 3.46-3.21 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.64-2.42 (1H, m), 2.02 (2H, m), 0.90-0.78 (3H, m).

10

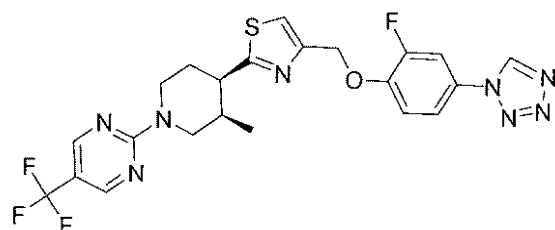
( 実施例 2 0 2 )

2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン

【 0 6 5 1 】

【 化 3 3 7 】

20



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (1H, s), 8.47 (2H), 7.53-7.27 (4H, m), 5.34 (2H), 5.02-4.62 (2H, m), 3.52-2.97 (3H, m), 2.73-2.47 (1H, m), 2.17-2.01 (2H, m), 0.94-0.78 (3H, m).

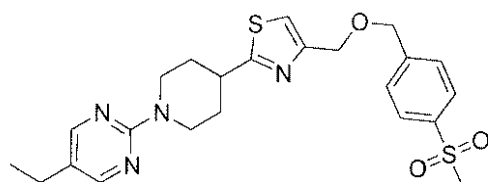
30

( 実施例 2 0 3 )

5 - エチル - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - メタンスルホニル - ベンジルオキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 5 2 】

【 化 3 3 8 】



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (2H, s), 7.92 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.13 (1H, s), 4.83 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.66 (2H, s), 3.27 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.98 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.19 (3H, m).

40

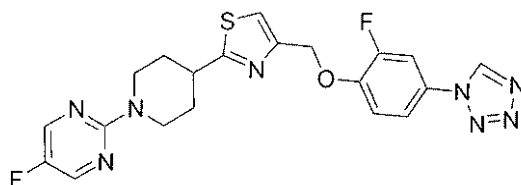
( 実施例 2 0 4 )

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン

【 0 6 5 3 】

50

## 【化 3 3 9】



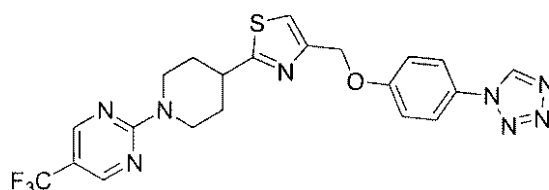
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.21 (2H, s), 7.52 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.25 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.76 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.81 (2H, m).

10

( 実施例 2 0 5 )

## 【 0 6 5 4 】

## 【化 3 4 0】



20

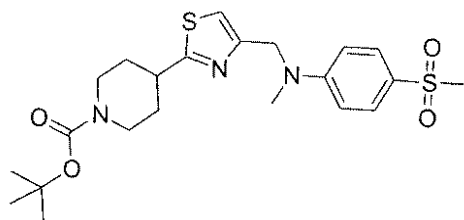
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.91 (1H, s), 8.49 (2H, s), 7.61 (2H, d), 7.27 (1H, s), 7.17 (2H, d), 5.24 (2H, s), 4.96 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.82 (2H, m).

( 実施例 2 0 6 )

4 - ( 4 - { [ ( 4 - メタンスルホニル - フェニル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【 0 6 5 5 】

## 【化 3 4 1】



30

4 - { 4 - [ ( 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 実施例 1 3 8 ) ( 0 . 1 0 m m o l ) を  $\text{DMF}$  ( 2 m L ) に溶解し、 $\text{NaH}$  ( 2 当量 ) を室温で一度に加えた。反応物を 3 0 分間攪拌し、ヨウ化メチル ( 1 0 当量 ) を加えた。3 時間攪拌した後、水を加えて反応を停止させ、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  1 : 1 ) で精製し、予想生成物を得た。

40

## 【 0 6 5 6 】

## 【化 3 4 2】

 $^1\text{H}$  NMR

( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (2H, m), 6.78 (2H, m), 6.76 (1H, s), 4.70 (2H, s), 4.20 (2H, br), 3.19 (3H, s), 3.12 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.47 (9H, s).

( 実施例 2 0 7 )

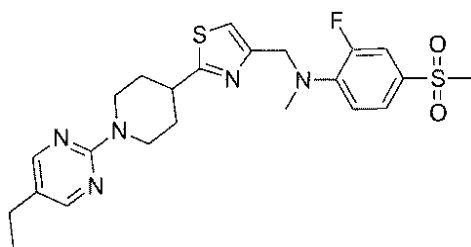
{ 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チア

50

ゾール - 4 - イルメチル } - ( 2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェニル ) - メチ  
ル - アミン

【 0 6 5 7 】

【 化 3 4 3 】



10

実施例 2 0 7 は、実施例 2 0 6 と類似の様式で、{ 2 - [ 1 - ( 5 - エチル - ピリミジ  
ン - 2 - イル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 4 - イルメチル } - ( 2 - フル  
オロ - 4 - メタンシルホニル - フェニル ) - アミン ( 実施例 1 4 1 ) を出発物質として用  
いて合成した。

【 0 6 5 8 】

【 化 3 4 4 】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$

8.19 (2H, s), 7.47-7.57 (2H, m), 6.94 (1H, s), 6.91 (1H, m), 4.80 (2H, m), 4.62 (2H, s), 3.24  
(1H, m), 3.09 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.00 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.17 (2H, m), 1.74 (2H, m),  
1.19 (3H, t).

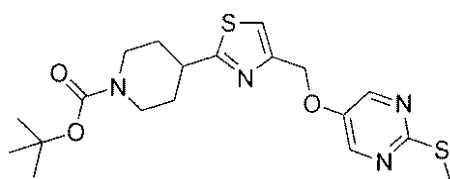
20

( 実施例 2 0 8 )

4 - [ 4 - ( 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - イルオキシメチル ) - チアゾ  
ール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 0 6 5 9 】

【 化 3 4 5 】



30

実施例 2 0 8 は、実施例 1 に記載した方法と類似の様式で、4 - ( 4 - クロロメチル -  
チアゾール - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 中  
間体 1 ) および 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - オールから調製した。

【 0 6 6 0 】

【 化 3 4 6 】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  8.35 (2H, s), 7.23 (1H,

s), 5.19 (2H, s), 4.22 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.10 (2H, m), 1.71  
(2H, m), 1.46 (9H, s).

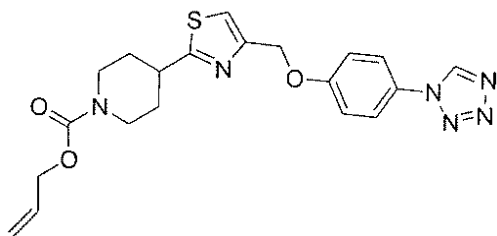
40

( 実施例 2 0 9 )

4 - [ 4 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イ  
ル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸アリルエステル

【 0 6 6 1 】

## 【化 3 4 7】



実施例 209 は、実施例 22 に記載した方法と類似の様式で、4-[4-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン(中間体 4) およびクロロギ酸アリルから調製した。

## 【0662】

## 【化 3 4 8】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.96 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.18 (2H, m),

5.96 (1H, m), 5.31 (1H, m), 5.22 (3H, m), 4.61 (2H, m), 4.29 (2H, m), 3.21 (1H, m), 2.97

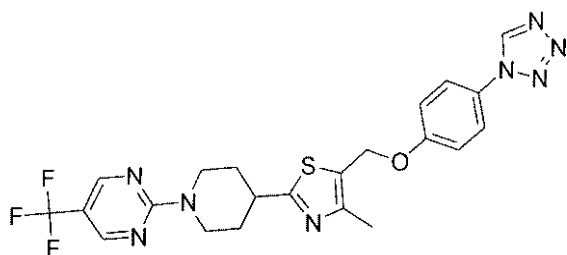
(2H, m), 2.15 (2H, m), 1.78 (2H, m).

(実施例 210)

2-{4-[4-メチル-5-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-トリフルオロメチル-ピリミジン

## 【0663】

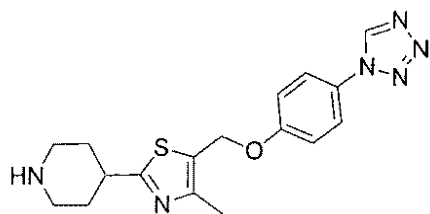
## 【化 3 4 9】



工程 1: 4-[4-メチル-5-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン

## 【0664】

## 【化 3 5 0】



4-[4-メチル-5-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメチル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 93)(500 mg、1.10 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液を、4 N HCl ジオキサン溶液 1.5 mL で処理した。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、減圧下で全ての溶媒を除去し、所望の生成物を HCl 塩として得た。

## 【0665】

工程 2: 2-{4-[4-メチル-5-(4-テトラゾール-1-イル-フェノキシメ

10

20

30

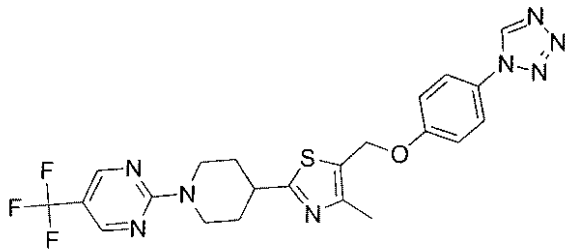
40

50

チル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - 5 - トリフルオロメチル -  
ピリミジン

【 0 6 6 6 】

【 化 3 5 1 】



10

この化合物は、実施例 47 に記載した方法と類似の様式で、4 - [ 4 - メチル - 5 - ( 4 - テトラゾール - 1 - イル - フェノキシメチル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペリジン塩酸塩から調製した。

【 0 6 6 7 】

【 化 3 5 2 】

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94 (1H, s), 8.49 (2H, s), 7.64 (2H, m), 7.14 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.95 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.13 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.21 (2H, m), 1.77 (2H, m).

20

( 生物学に関する実施例 1 )

( c A M P の刺激 )

本発明の化合物を、I C - G P C R 2 の受容体活性化作用を示すためのアッセイで評価した。このアッセイは、I C - G P C R 2 を発現する安定な細胞株を用いて行った。この細胞株は、以下のように作製した。I C - G P C R 2 ( 配列番号 1 ) を、G a t e w a y クローニングシステム ( i n v i t r o g e n ) を用い、製造業者の指示にしたがって、G a t e w a y p D E S T 40 ベクター ( I n v i t r o g e n ) にクローン化した。T r a n s i t - C H O トランスフェクションキット ( M i r u s ) を用いて、この構築物 8 u g で C H O 細胞 ( s o u r c e ) 10 c m プレートにトランスフェクトすることによって、安定な細胞株を作製した。トランスフェクション前日に、密度 3 , 000 , 000 細胞 / プレートで C H O 細胞を接種した。抗生物質 G 418 を 500 u g / m l 用い、クローンを選別した。23 個のクローンを取り出し、I C - G P C R 2 アゴニストにตอบสนองして細胞内 c A M P 濃度がどう変化するかを測定することによって、受容体の発現についてアッセイした。

30

【 0 6 6 8 】

I C - G P C R 2 アゴニストにตอบสนองする c A M P 活性を測定するために、クローンを 17500 細胞 / ウェルで 96 ウェルプレートに接種した。接種 1 日後に、0 . 04 % D M S O を含有する H a m の F 12 培地 ( G i b c o ) 中で、細胞を I C - C P C R 2 アゴニスト 10 u M とともに 30 分間インキュベートした。C i s B i o ( マサチューセッツ州ベッドフォード ) の c A M P 動的キットを用い、製造業者の指示にしたがって、c A M P を測定した。簡単に説明すると、細胞を溶解させ、D 2 標識された c A M P と、ユーロピウムクリプテートでタグ化された抗 c A M P 抗体とを用いた競争免疫アッセイによって c A M P 濃度を決定した。D 2 とユーロピウムクリプテートが接近すると、蛍光共鳴エネルギー移動 ( F R E T ) が起こり、これは、蛍光比 ( 665 n m / 620 n m ) として測定される。ユーロピウムクリプテートで標識された抗体に対し、細胞溶解物中の標識されていない c A M P は、D 2 標識された c A M P と競争した。得られた F R E T シグナルの減少量は、細胞内 c A M P 濃度と対応していた。B M G L a b t e c h P H E R A s t a r、ソフトウェアバージョン 1 . 50 を用いて蛍光を読み取った。

40

50

## 【 0 6 6 9 】

IC - GPCR2 アゴニストに対し、最も大きく応答したクローンをスクリーニングアッセイ用に選別した。

## 【 0 6 7 0 】

(化合物の活性決定)

化合物を濃度 10  $\mu$ M になるように 100% DMSO に溶解し、ストック溶液を得た。IC - GPCR2 に対する活性を決定するために、96 ウェルプレート中、Hams F12 培地 50  $\mu$ l 中で、化合物を、IC - GPCR2 を安定に発現する細胞 (上述) とともに、0.00003 ~ 10  $\mu$ M の範囲で、濃度 6 ~ 8 で 30 分間インキュベートした。アッセイを行う 1 日前に、細胞を 17500 細胞 / プレートで接種した。全ての化合物を親細胞である CHO 細胞に対し、スクリーニングした。Cis Bio (マサチューセッツ州ベッドフォード) の cAMP 動的キットを用い、製造業者の指示にしたがって、cAMP を測定した。簡単に説明すると、細胞を溶解させ、D2 標識された cAMP と、ユーロピウムクリプテートでタグ化された抗 cAMP 抗体とを用いた競争免疫アッセイによって cAMP 濃度を決定した。D2 とユーロピウムクリプテートが接近すると、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) が起こり、これは、蛍光比 (665 nm / 620 nm) として測定される。ユーロピウムクリプテートで標識された抗体に対し、細胞溶解物中の標識されていない cAMP は、D2 標識された cAMP と競争した。得られた FRET シグナルの減少量は、細胞内 cAMP 濃度と対応していた。

10

## 【 0 6 7 1 】

以下の表 1 および表 2 に開示した化合物の活性は、DMSO コントロールと比較した場合の FRET シグナルの変化率 (%) であらわしている。「\*」は、10  $\mu$ M で試験した場合に活性が見られなかったが、もっと高い濃度では試験しなかったことを示す。NT は、記載された濃度で化合物を試験していないことを示す。

20

## 【 0 6 7 2 】



【表 1 - 1】

表1

実施例番号	10uMでの活性
1	69
2	50
3	63
4	NT
5	60
6	68
7	64
8	56
9	54
10	NT
11	34
12	70
13	94
14	84
15	55
16	56
17	69
18	72
19	76
20	27
21	23
22	62
23	37
24	58
25	23
26	58
27	63
28	62
29	51
30	73
31	88
32	88
33	77
34	70
35	64
36	95
37	80
38	39
39	9
40	21
41	75
42	67
43	47
44	53
45	84
46	30
47	51
48	NT

10

20

30

40

【 0 6 7 3 】

【表 1 - 2】

実施例番号	10uMでの活性
49	NT
50	NT
51	57
52	67
53	NT
54	58
55	66
56	NT
57	7
58	NT
59	70
60	60
61	NT
62	NT
63	NT
64	NT
65	NT
66	57
67	NT
68	53
69	74
70	20
71	88
72	78
73	29
74	17
75	NT
76	74
77	NT
78	43
79	NT
80	NT
81	59
82	NT
83	27
84	59
85	NT
86	49
87	62
88	49
89	NT
90	64
91	28
92	14

10

20

30

40

【 0 6 7 4 】

【表 2 - 1】

表2

実施例番号	10uMでの活性
93	NT
94	48
95	63
96	79
97	52
98	78
99	67
100	NT
101	44
102	49
103	79
104	76
105	52
106	71
107	53
108	NT
109	38
110	51
111	68
112	57
113	60
114	68
115	67
116	74
117	65
118	64
119	53
120	73
121	75
122	76
123	72
124	80
125	78
126	87
127	NT
128	57
129	43
130	53
131	24
132	70
133	61
134	68

10

20

30

40

【 0 6 7 5 】

【表 2 - 2】

実施例番号	10 $\mu$ Mでの活性
135	66
136	*
137	35
138	64
139	NT
140	62
141	64
142	78
143	63
144	81
145	73
146	NT
147	56
148	74
149	NT
150	32
151	54
152	68
153	44
154	66
155	73
156	6
157	57
158	NT
159	78
160	77
161	79
162	79
163	NT
164	68
165	71
166	74
167	NT
168	NT
169	85
170	75
171	76
172	NT
173	75
174	NT
175	NT
176	43
177	NT
178	39
179	NT
180	59

10

20

30

40

【 0 6 7 6 】

【表 2 - 3】

実施例番号	10uMでの活性
181	NT
182	78
183	78
184	69
185	83
186	80
187	75
188	69
189	76
190	77
191	74
192	74
193	35
194	29
195	68
196	19
197	*
198	15
199	78
200	82
201	87
202	83
203	76
204	NT
205	75
206	NT
207	NT
208	NT
209	NT
210	NT

10

20

30

(生物学に関する実施例 2)

(インスリン分泌(島のかん流))

島からのインスリン分泌に対する IC - GPCR2 アゴニストの効果を決定するために、Sprague Dawley ラット由来の島を単離した。200 ~ 250 g の Sprague Dawley ラット (Charles River laboratories) に、一般的な食事 (Purina 5001) を与えた。この手順の前に、ラットにペントバルビタールを 200 mg / kg 腹腔内注射し、麻酔した。十二指腸へとつながる部分で胆管をクランプで止め、肝臓と膵臓との間の胆管にカテーテルを入れた。カテーテルから、0.75 mg / ml コラゲナーゼ P (Roche) を、0.1% グルコースおよび 0.02% BSA を追加した HBSS バッファ (Biowhitaker) に溶かした溶液を膵臓に注入した。次いで、膵臓をラットから切除し、コラゲナーゼ P 溶液 5 ml に入れ、37 °C の水浴に 8 分間保持した。8 分後、消化した膵臓を手で 30 秒間激しく振り混ぜた。得られた消化物を HBSS バッファで 4 回洗浄し、ficoll を用いた不均一なグラジエントに適用した。グラジエントを作製するために、15 ml 管中で、消化物を ficoll DL400 溶液 (Sigma) 7.5 ml に、密度 1.108 で再懸濁させた。密度を小さくした (1.096、1.069、1.037) 3 種類の ficoll 溶液 2 ml 層を管に入れ、密度勾配を作製した。このグラジエントを、1500 rpm で 15 分間遠心分離処理した後、上側の 2 種の層から島を取り出した。島を HBSS バッファで 4 回洗浄し、1% ウシ胎児血清を追加した RPMI 1640 培地 (Gibco

40

50

o) 中で培養した。次の日に、25個の大きさをそろえた島をかん流チャンバに入れ、Celllex Acu-sys Sかん流培養システムを用い、Krebs Ringer Buffer (KRB; 119mM NaCl、4.7mM KCl、25mM NaHCO<sub>3</sub>、2.5mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgSO<sub>4</sub>、1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)に速度1ml/分で接触させた。1μM IC-GPCR2アゴニストまたはビヒクル(DMSO)存在下、グルコース2mMを含有するKRBと島とを30分間接触させ、その後、16mM グルコースを含有するバッファと30分間接触させ、次いで、2mM グルコースを含有するバッファをさらに30分間接触させた。フラクション収集器でかん流物を1分間隔で集め、ELISAキット(Merckodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA Kit、ALPCO)を用いてインスリンをアッセイした。グルコースに応答したインスリン分泌速度を、時間に対してプロットし、16mM グルコースで30分間かん流させている間に、応答したインスリン分泌量を定量化するために、曲線のAUCを決定した。処置した島と未処置の島とのAUCの差の統計的有意性を、対応のあるStudentのt検定で決定した。

#### 【0677】

以下の表は、16mM グルコースで試験したそれぞれのIC-GPCR2アゴニストによって誘発されたインスリン分泌の刺激比を示す。試験化合物は、例示化合物から例として選択した。これらの結果から、IC-GPCR2アゴニストが、グルコースに応答してインスリン分泌を刺激することが示された。

#### 【表A】

化合物	16mM グルコースでのインスリン分泌の刺激比	有意性(p値)
アゴニスト1	1.66	0.01
アゴニスト2	1.78	0.04

#### 【0678】

(生物学に関する実施例3)

(経口での耐糖能)

8~10週齢のオスC57/6Jマウス(Harlan)に一般的な食事(Purina 5001)を与えた。実験日に、マウスを6時間断食させ、ランダムにグループに分け(n=8)、試験するIC-GPCR2アゴニストを3~30mg/kgまたはビヒクル(1% CMC、2% TWEEN 80)を与えた。化合物10ml/kgを経口で強制的に送達した。血中グルコース濃度を、化合物を投与する前に血糖計(Ascensia Elite XL、Bayer)で測定した(時間点0)。血中グルコースを30分後に再び測定し、マウスに2g/kg グルコースを10ml/kgで経口投与した。血糖計(Ascensia Elite XL、Bayer)を用い、血中グルコースをグルコース投与15分後、30分後、60分後、90分後および120分後に測定した。

#### 【0679】

グルコース濃度を時間に対してプロットし、グルコース排泄曲線の下側の面積(AUC)の増分を、T0からT120まで、GraphPad Prism 5.0を用いて決定した。Tukeyのボックスプロット外れ値試験を用い、各時間点でのOGTTおよびAUCについて、外れ値を決定した。いずれかの外れ値があった動物を分析から除外し、化合物処置群とビヒクル群とのAUCの差の統計的有意性を、Dunnのポスト検定を用いたノンパラメトリックKruskal-Wallis検定によって決定した。p値 0.05の差は有意であると考えられた。

#### 【0680】

以下の表3および4は、グルコース排泄の平均阻害率を示す(30mg/kgおよび3

mg/kg)。表3および4でアスタリスク(\*)の記号が付いている値は、有意な値である。これらの結果から、IC-GPCR2アゴニストが、経口グルコースチャレンジ試験に应答して、血中グルコースを低下させることができることが示された。

【0681】

【表3】

表3

	30mg/kgでのAUC減少率(%)
アゴニスト2	47.6*
アゴニスト3	なし
アゴニスト4	33.0*
アゴニスト5	39.3
アゴニスト6	なし
アゴニスト8	32.6
アゴニスト9	13.9
アゴニスト10	57.8*
アゴニスト11	49.5*
アゴニスト12	23.7
アゴニスト13	22.7
アゴニスト14	44.7*
アゴニスト15	18.5
アゴニスト16	26.9

10

20

【0682】

【表4】

表4

	3mg/kgでのAUC減少率(%)
アゴニスト10	51.5*
アゴニスト17	29.3
アゴニスト18	23.7
アゴニスト19	2.5
アゴニスト20	29.4

30

(生物学に関する実施例4)

(組織特異的な発現)

単離したラットおよびマウスの島から、RNAを抽出し、これを使用して、標準的な技術によって二本鎖cDNAを作製した(Sambrookら、Molecular Cloning, A Laboratory Manual(第3版、2001); Current Protocols in Molecular Biology(Ausubelら編、1994)を参照)。cDNAをpZL1ベクター(Invitrogen)にクローン化し、シーケンシング反応を複数回繰り返し、個々のクローンの3'末端のシーケンシングを行った。約12,000の独立したクローンをあらかず配列データを使用し、GENECHIP(登録商標)(Affymetrix Inc., カリフォルニア州サンタクララ)で合成したオリゴヌクレオチドプローブを構築し、マウスおよびラットの島片を作製した。5つのラットの島調製物由来のRNA(各調製物は、異なるマウス由来)、および一連のラット組織由来の調製物をラット片にハイブリダイズした。発現データをAffymetrix MAS 4.0アルゴリズムで分析し、相対的な遺伝子発現値を平均差スコアとしてあらかず、存在/存在せずに振り分けた。マウス細胞株BHC-9由来の2個の調製物から得たRNA、4個のマウス島調製物から得たRNA(各

40

50

調製物は、異なるマウス由来)、および一連のマウス組織由来の調製物から得たRNAを、マウス片にハイブリダイズした。発現データをAffymetrix MAS 5.0 アルゴリズムで分析し、シグナルとして相対的な遺伝子発現値と、存在/存在せずの割り当てを行った。

【0683】

図1(ラット)および図2(マウス)は、本発明の新規アゴニストに対する受容体の組織特異的な発現を示し、この図は、脾臓細胞(これに含まれる細胞を含む)に対する組織特異性を示す。

【0684】

【化353】

10

#### 配列番号1

```
atggaatcatctttctcatttgagtgatccttgctgtcctggcctccctcatcattgct
actaacacactagtggtgtggctgtgctgtgtgatccacaagaatgatggtgtcagt
ctctgcttcacctgaatctggctgtggctgacaccttgattggtgtggccatctctggc
ctactcacagaccagctctccagccctctcgccccacacagaagacctgtgcagcctg
cggatggcatttgtaacttctccgagctgcctctgtctcacggctcatgctgatcacc
tttgacaggtaccttgccatcaagcagccctccgctacttgaagatcatgagtggttc
gtggccggggcctgcattgccggctgtggttagtgcttacctcattggcttctccca
ctcggaatcccatgttccagcagactgcctacaaaggcagtgacagcttcttctgtga
tttaccctcacttctgtgtgacctctcctgcgttggtcttctccagccatgctctc
tttgtcttcttactgcgacatgctcaagattgcctccatgcacagccagcagattcga
aagatggaacatgcaggagccatggctggaggttatcgatcccccaggactcccagcgac
ttcaaagctctccgactgtgtctgttctcattgggagcttctctatcctggaccccc
ttcctatcactggcattgtgcaggtggcctgccaggagtgacacctctacctagtctg
gaacggtacctgtggctgtcggcgtgggcaactccctgctcaaccactcatctatgcc
tattggcagaaggaggtgcgactgcagctciaccacatggccctaggagtgaagaaggtg
ctcacctcattctctcttctcttggccaggaattgtggcccagagaggcccaggga
agttcctgtcacatgctcactatctccagctcagattgtatggctaa
```

20

30

#### 配列番号2

MESSFSFGVILAVLASLIATNTLVAVAVLLLIHKNDGVSLCFTLNLAADTLIGVAISG

40

【0685】

【化354】

```
LLTDQLSSPSRPTQKTLCSLRMAFVTSSAAASVLTVMILITFDRLAIAKQPFYRLKIMSGF
VAGACIAGLWLVSYLIGFLPLGIPMFQQTAYKGQCSFFAVFHPHFVLTLSVGVFFPAMLL
FVFFYCDMLKIASMHSQQIRKMEHAGAMAGGYRSPRTPSDFKALRTVSVLIGSFALSWTP
FLITGIVQVACQECHLYLVLERYLWLLGVGNSLLNPLIYAYWQKEVRLQLYHMAIGVKKV
LTSFLLFLLARNCGPERPRESSCHIVTISSEFDG
```

(生物学に関する実施例5)

50



(高脂肪食を摂取したメスZDFラットにおける、グルコース濃度、インスリン濃度の改善および体重の改善)

ZDFラットは、肥満、過食症およびインスリン抵抗性のレプチン受容体欠損モデルである。この動物は、インスリン抵抗性があるため、膵島の機能不全により、糖尿病を発症する。オスは、9~11週齢で自然に糖尿病を発症し、一方、メスは、高脂肪食を与えなければ、糖尿病にはならない。高脂肪食にすると、動物はインスリン抵抗性を獲得しやすく、インスリンの需要が増えると、島の機能不全を引き起こすと考えられる。メスZDFラットは、通常は、高脂肪食に変えてから2週間以内に糖尿病になる(Corsettiら、2000)。

【0686】

10

5週齢のメスZDFラットを得て、9日間慣れさせた。次いで、体重、インスリン濃度およびグルコース濃度に基づき、ラットを8試験群に分けた。1つの群には、通常の食事を与え続け、他の7群は、高脂肪食に変えた。食事と同時に、薬物またはビヒクルによって処置を開始した。観察した差の統計的有意性は、Bonferroni post検定を用いたtwo way ANOVAで評価した。GraphPad Prism 5.0で分析を行った。

【0687】

アゴニスト2を1% カルボキシメチルセルロース、2% Tween 80 (ビヒクル)と混合し、強制的に経口投与した。アゴニスト2を、10mg/kg、30mg/kgおよび100mg/kg投与した。0日目、7日目、14日目、21日目および35日目に、空腹ではない条件下で、尾の静脈から血液サンプルを集めた。28日目に一晚絶食させて16時間後に、血液サンプルを集めた。グルコースを血糖計(Ascensia Elite XL, Bayer)で測定し、インスリンをMercodia Ultra sensitive Rat Insulin ELISAキット(ALPCO)で測定した。インスリン濃度、グルコース濃度を、ビヒクルで処置した動物と比較し、効力と、one way ANOVAによって決定した差の統計的有意性とを決定した。

20

【0688】

(非空腹時血漿グルコース濃度)

図3は、一連の試験中の、非空腹時血漿グルコース濃度を示す。高脂肪食を摂取したメスZDFラットでは、試験35日間に非空腹時血漿グルコース濃度が徐々に増加していくことが示された。一般的な食事を与えた動物では、この試験期間中に、非空腹時血漿グルコース濃度はわずかしかなり増加しないことが示された。アゴニスト2で処置した動物では、試験期間中に血漿グルコースが増加したものの、アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置した場合、処置を受けた動物は、全ての試験時間点で、コントロールよりも血漿グルコースが統計的に有意に低いことが示された。アゴニスト2を10mg/kg用いて処置した動物では、高脂肪食を与え、ビヒクルで処置したコントロール動物よりも、血漿グルコース濃度が低いことが示されたが、p=0.05の統計的有意性は満たさなかった。

30

【0689】

(非空腹時血漿インスリン濃度)

40

図4は、一連の試験中の、動物の非空腹時血漿インスリン濃度を示す。高脂肪食を与えて7日後、ビヒクルで処置した群では、一般的な食事を与えた群よりも空腹時インスリン濃度が高いことが示された。アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置した動物は、7日後に、ビヒクル群よりもインスリン濃度が有意に低かった。高脂肪食を与えて14日後に、ビヒクルで処置した動物は、一般的な食事を与えたコントロールよりもインスリン濃度は高いままであったが、その濃度は7日目の値よりも低かった。アゴニスト2を10mg/kg、30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置した動物は、14日目では、ビヒクル処置群と顕著な差はなかった。高脂肪食を与えて21日後、ビヒクルで処置した動物のインスリン濃度は、一般的な食事を与えたコントロールとほぼ同じレベルまで下がった。一方、アゴニストを30mg/kgおよび100mg/kg

50

g用いて処置した動物のインスリン濃度は、有意に大きかった。高脂肪食を与えて35日後、ビヒクル群のインスリン濃度は、一般的な食事を与えた群よりも低くなっていた。一方、アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置した動物のインスリン濃度は、未処置動物よりも有意に大きかった。アゴニスト2を10mg/kg用いて処置した動物では、全ての試験時間点で、ビヒクルで処置した動物と比べ、インスリン濃度に顕著な差はなかった。

#### 【0690】

(高脂肪食を与えたメスZDFラットにおける、空腹時血漿グルコース濃度およびインスリン濃度に対する、アゴニスト2を用いた処置の28日間の効果)

高脂肪食を与えて28日後に、空腹時血漿グルコース濃度およびインスリン濃度を評価した。データを図5に示す。高脂肪食を与え、ビヒクルで処置した動物は、一般的な食事を与えたコントロールと比較して、空腹時血漿グルコースが有意に高かった。アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置した動物は、空腹時血漿グルコース濃度がビヒクルよりも有意に低く、一般的な食事を与えたコントロールと同程度であった。高脂肪食を与え、ビヒクルで処置した動物は、空腹時インスリン濃度が、一般的な食事を与えたコントロールと同程度であった。アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置した動物のインスリン濃度は、ビヒクル群と比較して有意に高かった。このことは、これらの動物で、高脂肪食がインスリン抵抗性を高めるという効果を反映している。薬物処置をしない場合、島は、インスリン抵抗性を相殺し続けることができず、インスリン濃度は低下する。アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置すると、インスリン抵抗性がある状態で、島は、グルコース濃度を制御するのに必要なインスリンを作製し続けることができる。

#### 【0691】

高脂肪食を与えたビヒクル群でみられるインスリン濃度の変化は、このモデルでの糖尿病発症の原因を反映している。この動物は、高脂肪食によってインスリン抵抗性を獲得しやすくなり、島は、最初は、インスリン産生量を増やすことによって、インスリン抵抗性の増加を相殺することができる。このことは、試験7日目および14日目に血漿インスリン濃度が高くなるという結果に反映されている。14日後に、メスZDFラットに固有の島の機能不全のため、インスリン濃度は低下し始める。このインスリン濃度の低下は、図3で示すような血漿グルコースの増加と同時に起こる。アゴニスト2を30mg/kgおよび100mg/kg用いて処置すると、初期のインスリン分泌量の増加を軽減し、その後続く低下が防がれる。

#### 【0692】

(生物学に関する実施例6)

(メスZDFラットにおける、トリグリセリド濃度の改善)

メスZDFラット(Charles River laboratories)を6週齢で得て、高脂肪食(RD 13004、Research Diets)にする前に、1週間慣れさせた。ラットを、コントロール群(n=10)および処置群(n=10)に分けた。化合物(アゴニスト2およびアゴニスト10)を1% CMC、2% TWEE N 80と混合し、1日に1回、ラットに強制的に投与した。アゴニスト2は、30mg/kgおよび100mg/kg投与し、アゴニスト10は、30mg/kg投与した。非空腹時トリグリセリド濃度を28日目に測定し、非空腹時グルコース濃度を32日目に測定した。グルコースを35日目に一晩断食させた後に測定した。グルコースを、血糖計(Ascensia Elite XL、Bayer)で測定し、インスリンをMerco dia Ultrasensitive Rat Insulin ELISAキット(ALPCO)を用いて測定した。トリグリセリドをSerum Triglyceride Determination Kit(Sigma TR0100)を用いて測定した。インスリン濃度、グルコース濃度およびトリグリセリド濃度を、ビヒクルで処置した動物と比較し、効力と、one way ANOVAによって決定した差の統計的有意性とを決定した。

## 【0693】

以下の表5は、薬物で処置した動物と、ビヒクルで処置した動物の、28日目の非空腹時トリグリセリド濃度の変化、32日目の非空腹時グルコース濃度の変化、および35日目の空腹時グルコース濃度の変化を示す。

## 【0694】

アゴニスト2を100mg/kg用いて処置した28日後、およびアゴニスト10を30mg/kg用いて処置した28日後に、ビヒクルで処置した動物と比較して、非空腹時トリグリセリド濃度の有意な低下が観察された。アゴニスト2を100mg/kg用いて処置した32日後、およびアゴニスト10を30mg/kg用いて処置した32日後に、ビヒクルで処置した動物と比較して、非空腹時血漿グルコースの有意な低下が観察された。アゴニスト2を100mg/kg用いて処置した35日後、およびアゴニスト10を30mg/kg用いて処置した35日後に、ビヒクルで処置した動物と比較して、空腹時血漿グルコースの有意な低下が観察された。

## 【0695】

## 【表5】

表5

処置	ビヒクル群からの低下率(%)		
	非空腹時血漿グルコース	空腹時血漿グルコース	非空腹時血漿TG
アゴニスト2 30 mg/kg	22	30	19
アゴニスト2 100 mg/kg	56*	52*	34*
アゴニスト10 30 mg/kg	40*	52*	44*

\*  $p \leq 0.01$ , one way ANOVAによる

(生物学に関する実施例7)

(インクレチン測定)

C57/6Jマウスにおいて、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) およびGIPの分泌に対する、IC-GPCR2アゴニストの効果を以下のように決定する。

## 【0696】

8~10週齢のオスC57/6Jマウス(Harlan)に一般的な食事(Purina 5001)を与える。実験日に、マウスを6時間断食させ、ランダムにグループに分ける( $n=8$ )。活性GLP-1の分解を防ぐために、全ての群をDPP-IV阻害剤シタグリプチン100mg/kgで処置する。IC-GPCR-2アゴニスト化合物を0.3~300mg/kgの濃度で、1% CMC、2% TWEEN 80と混合して、-30分に投与する。シタグリプチンを同じ投薬溶液で投与する。グルコース2g/kgを0分に経口投与する。グルコースを投与して10分後、ペントバルビタール(40mg/ml、10%エタノール溶液)で動物を麻酔し、心臓穿孔によって、カリウムEDTAの入ったmicrotainer管(BD)に血液を集める。GLP-1アッセイのために、収集用管には、GLP-1アッセイキットに提供されているDPP-IV阻害剤も入っている。

## 【0697】

Mercodia mouse Insulin ELISA Kit (ALPCO)を用い、製造業者の指示にしたがって、インスリンを測定する。生体で活性なGLP-1は、グルカゴン様ペプチド-1(活性)ELISAアッセイキット(Linco)を用い、製造業者の指示にしたがって測定する。GIPは、ラット/マウスGIP全ELISAアッセイキット(Linco)を用い、製造業者の指示にしたがって測定する。

## 【0698】

本明細書で参照するあらゆる特許、特許出願、刊行物および論文は、内容全体が本明細書に参考として組み込まれる。本明細書に引用した任意の参考文献と、本明細書の教示とが矛盾する場合、本明細書の教示内容を優先させる。同様に、当該技術分野で認識されて

いる用語または句の定義と、本明細書に記載の用語または句の定義とが矛盾する場合、本明細書の教示内容を優先させる。

【図 1】

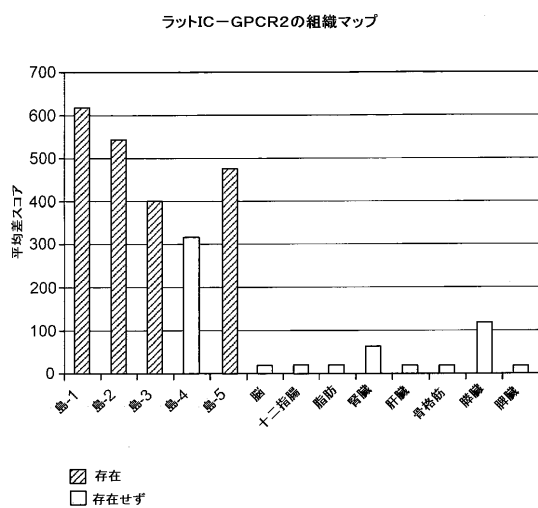


FIG. 1

【図 2】

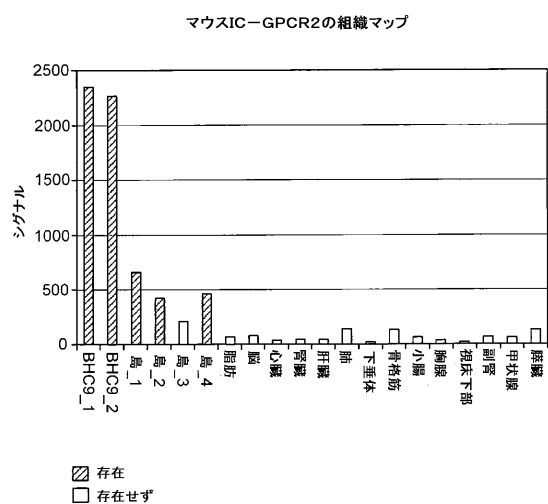


FIG. 2

【図 3】

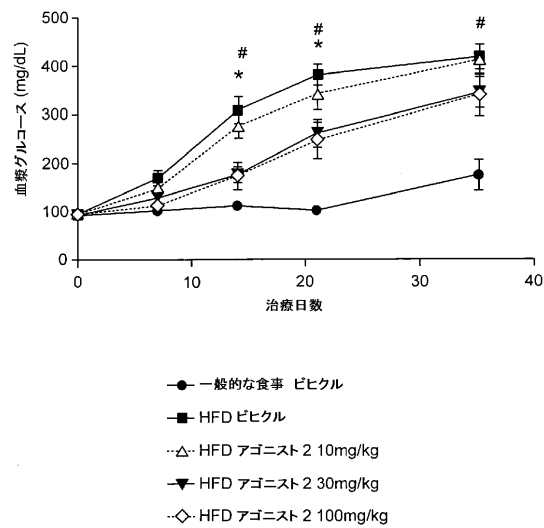


FIG. 3

【図 4】

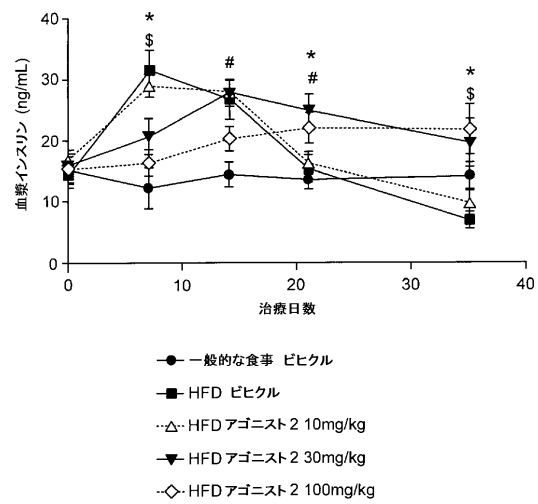


FIG. 4

【図 5】

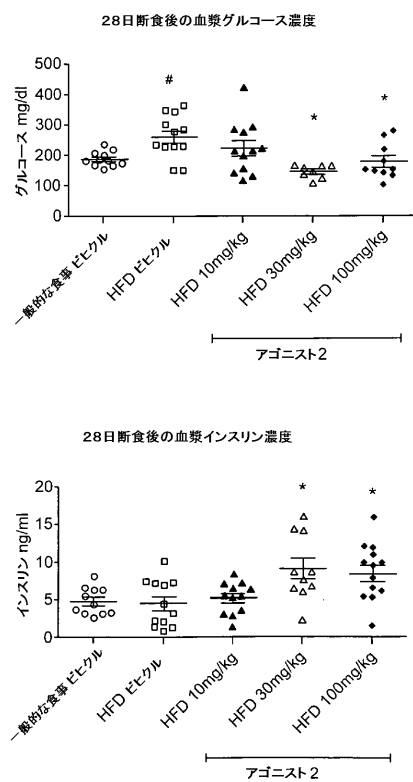


FIG. 5

【配列表】

0005455645000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
			C 0 7 D	413/14	

- (72)発明者 チェン, シン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 8 2, サン ラモン, カマシア ウェイ 9 6 4 7
- (72)発明者 チェン, ペン  
中華人民共和国 3 0 0 4 5 7 ティエンチン, テダ, ホワンハイ ロード 1 1 1
- (72)発明者 クレメンズ, エル. エドワード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 6 1 6, デイビス, ミラー ドライブ 6 3 1
- (72)発明者 ジョンソン, ジェフリー ディー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 6, モラガ, コート マテオ 1 5
- (72)発明者 マー, チンユアン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 6, サニーベール, ポーク アベニュー 1 0 4  
2
- (72)発明者 マーフィー, アリソン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 3 5, ミルピタス, グランド テトン ドライブ  
1 7 3 2
- (72)発明者 ナシャシビ, イマド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 3 4, サン ノゼ, トレガタ ループ 4 3
- (72)発明者 ラバート, クリストファー ジェイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 1 2, サン ノゼ, エヌ. 8ティーエイチ スト  
リート 8 7 2
- (72)発明者 ソン, チアンガオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ピークスキル ドライブ 7  
9 3
- (72)発明者 ウィルソン, マリア イー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, デ ハロ ストリート  
1 0 2 5
- (72)発明者 チュー, ヤン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティー, デソト レーン 9  
5 5
- (72)発明者 チャオ, チューチュン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 6, プレザントン, モンテビーノ ドライブ 8  
6 5

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第05/116653(WO,A1)  
国際公開第05/061489(WO,A1)  
特表2006-505509(JP,A)  
特表2002-539192(JP,A)  
国際公開第06/133216(WO,A1)  
特表2006-506380(JP,A)  
国際公開第06/054652(WO,A1)  
国際公開第01/014372(WO,A1)  
国際公開第06/073167(WO,A1)  
特表2005-532272(JP,A)  
国際公開第99/046232(WO,A1)  
国際公開第08/073929(WO,A1)  
国際公開第08/073936(WO,A1)  
国際公開第07/039177(WO,A1)  
特開2007-145828(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 277/20

CAplus/REGISTRY(STN)