

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-220375

(P2008-220375A)

(43) 公開日 平成20年9月25日(2008.9.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02 Z N A	2 G O 4 5
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 B O 6 3
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50 Z	4 C O 5 0
G O 1 N 33/15 (2006.01)	G O 1 N 33/15 Z	4 C O 6 3
審査請求 有 請求項の数 27 O L (全 180 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-68598 (P2008-68598)	(71) 出願人	500478097
(22) 出願日	平成20年3月17日 (2008.3.17)		アリーナ ファーマシューティカルズ、
(62) 分割の表示	特願2007-550512 (P2007-550512) の分割		インコーポレイテッド
原出願日	平成18年1月9日 (2006.1.9)		アメリカ合衆国カリフォルニア州92121 サンディエゴ・ナンシーリッジドライブ 6166
(31) 優先権主張番号	60/643,086	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成17年1月10日 (2005.1.10)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/683,172		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成17年5月19日 (2005.5.19)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/726,880		
(32) 優先日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

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

(57) 【要約】

【課題】 被験体の血糖値を低下させること、および被験体の血中GLP-1レベルを増加させることに対する新規アプローチを提供すること。

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

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

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

(i) 配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 3 3 5、

(i i) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 5、

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

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

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

(v i) (i) ~ (v) のいずれか 1 つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

(b) 該試験化合物が該受容体の機能性を刺激する能力を決定する工程とを含み、該試験化合物が該受容体の機能性を刺激する能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることを示す、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、さらに、

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

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

該試験化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激する能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、さらに、

(c) ヒトから得た生物学的サンプル中の血中 G L P - 1 レベルを決定する工程であって、該ヒトは、工程 (b) で前記受容体の機能性を刺激する化合物を投与されている、工程を含み、

該試験化合物が該ヒトにおける血中 G L P - 1 レベルを増加させる能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

【請求項 4】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

(a) G タンパク質共役型受容体の機能性を刺激する化合物を、インビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程であって、該 G タンパク質共役型受容体は、

(i) 配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 3 3 5、

(i i) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 5、

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

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

—

10

20

30

40

50

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

(vi)(i)~(v)のいずれか1つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、該化合物は、請求項1に記載の方法によって決定されている、工程と、

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

該試験化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からのGLP-1分泌を刺激する能力は、該試験化合物がGLP-1分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

10

【請求項5】

GLP-1分泌促進薬を同定する方法であって、

(a)ヒトから得た生物学的サンプル中の血中GLP-1レベルを決定する工程であって、該ヒトは、Gタンパク質共役型受容体の機能性を刺激する化合物を投与されており、該Gタンパク質共役型受容体は、

(i)配列番号2のアミノ酸1~335、

(ii)配列番号2のアミノ酸2~335、

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

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

20

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

(vi)(i)~(v)のいずれか1つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、該化合物は、請求項1に記載の方法によって決定されている、工程を含み、

該試験化合物が該ヒトにおける血中GLP-1レベルを増加させる能力は、該試験化合物がGLP-1分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

30

【請求項6】

GLP-1分泌促進薬を同定する方法であって、

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

(i)配列番号2のアミノ酸1~335、

(ii)配列番号2のアミノ酸2~335、

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

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

40

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

(vi)(i)~(v)のいずれか1つの生物活性フラグメントからなる群から選択さ

50

れるアミノ酸配列を含む、工程と、

(b) 該公知のリガンドと該受容体との間の複合体を検出する工程と、

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

該決定は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることを示す、方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法であって、さらに、

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

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

該試験化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激する能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

【請求項 8】

請求項 6 に記載の方法であって、さらに、

(d) ヒトから得た生物学的サンプル中の血中 G L P - 1 レベルを決定する工程であって、該ヒトは、その化合物の存在下で工程 (c) において前記複合体があまり形成されない化合物を投与されている、工程を含み、

該試験化合物が該ヒトにおける血中 G L P - 1 レベルを増加させる能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

【請求項 9】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

(a) 化合物をインビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程であって、該化合物は、請求項 6 に記載の方法によって同定されている、工程と

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

該試験化合物が該哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激する能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

【請求項 10】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

(a) ヒトから得た生物学的サンプル中の血中 G L P - 1 レベルを決定する工程であって、該ヒトは請求項 6 に記載の方法によって同定された化合物を投与されている、工程を含み、

該試験化合物が該ヒトにおける血中 G L P - 1 レベルを増加させる能力は、該試験化合物が G L P - 1 分泌促進薬であることをさらに示す、方法。

【請求項 11】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

(a) G P R 1 1 9 アゴニストを、インビトロで哺乳動物腸内分泌細胞と接触させる工程と、

(b) 該 G P R 1 1 9 アゴニストが該哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激するかどうかを決定する工程とを含み、

該 G P R 1 1 9 アゴニストが該哺乳動物腸内分泌細胞からの G L P - 1 分泌を刺激する能力は、該アゴニストが G L P - 1 分泌促進薬であることを示す、方法。

【請求項 12】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

(a) ヒトから得た生物学的サンプル中の血中 G L P - 1 レベルを決定する工程であって、該ヒトは、G P R 1 1 9 アゴニストを投与されている、工程を含み、

該 G P R 1 1 9 アゴニストが該ヒトにおける G L P - 1 レベルを増加させる能力は、該アゴニストが G L P - 1 分泌促進薬であることを示す、方法。

【請求項 13】

G L P - 1 分泌促進薬を同定する方法であって、

(a) ヒトから得た生物学的サンプル中の血中 G L P - 1 レベルを決定する工程であって、該ヒトは、G P R 1 1 9 アゴニストを投与されている、工程を含み、

該 G P R 1 1 9 アゴニストが該ヒトにおける G L P - 1 レベルを増加させる能力は、該アゴニストが G L P - 1 分泌促進薬であることを示す、方法。

10

20

30

40

50

前記 G P R 1 1 9 アゴニストが、ヒト G P R 1 1 9 のアゴニストである、請求項 1 1 または請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストが低分子である、請求項 1 1 ~ 請求項 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストが経口で活性である、請求項 1 1 ~ 請求項 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストが選択的 G P R 1 1 9 アゴニストである、請求項 1 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストが 1 0 μ M 未満の E C 5 0 を有する、請求項 1 1 ~ 請求項 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記宿主細胞が発現ベクターを含み、該発現ベクターが G タンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記決定する工程が、サイクリック A M P (c A M P)、サイクリック G M P (c G M P)、イノシトール 1, 4, 5 - 三リン酸 (I P 3)、ジアシルグリセロール (D A G)、M A P キナーゼ活性、M A P K / E R K キナーゼキナーゼ - 1 (M E K K 1) 活性、および C a ²⁺ からなる群から選択される第 2 のメッセンジャーレベルの測定による、請求項 1 ~ 請求項 5 または請求項 1 8 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

c A M P レベルが増加する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記決定する工程が、メラニン保有細胞アッセイの使用によるか、レポーターアッセイの使用によるか、前記 G P C R を含む膜への G T P S 結合の測定による、請求項 1 ~ 請求項 5 または請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記受容体が組換え体である、請求項 1 ~ 請求項 1 0 および請求項 1 8 ~ 請求項 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

G L P - 1 分泌促進薬として試験化合物をスクリーニングするための、G タンパク質共役型受容体の使用であって、該 G タンパク質共役型受容体は、

(i) 配列番号 2 のアミノ酸 1 ~ 3 3 5、

(i i) 配列番号 2 のアミノ酸 2 ~ 3 3 5、

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

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

40

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

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

【請求項 2 4】

50

前記 G タンパク質共役型受容体が、組み換え体である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記試験化合物が低分子である、請求項 2 3 または請求項 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記試験化合物が G P R 1 1 9 アゴニストである、請求項 2 3 ~ 請求項 2 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記 G P R 1 1 9 アゴニストが、10 μM 未満の E C 5 0 を有する、請求項 2 6 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

発明の分野

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

【背景技術】

【0002】

発明の背景

20

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

【0003】

A . 糖尿病

2 型糖尿病は、最も一般的な慢性疾患の 1 つである。2 型糖尿病は、空腹時高血糖および食後高血糖ならびに相対的インスリン不全によって特徴づけられる。高血糖は、長期の微小血管合併症および大血管合併症（腎症、神経障害、網膜症、および末梢血管疾患など）を引き起こし得る。さらに、2 型糖尿病は、しばしば、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、および高血圧を悪化させる共存症（c o m o r b i d d i s e a s e）である。高脂血症は、アテローム性動脈硬化症による心筋疾患の主な危険因子である。肥満は、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および 2 型糖尿病発症の周知の一般的な危険因子である。2 型糖尿病は、罹患率および死亡率が高く、患者、その家族、および社会が多額の費用を出費する。米国における 2 型糖尿病の発生率は約 7 % であり、全医療費の 1 0 % にもなる。さらに、全世界の 2 型糖尿病の発生率が増加しており、2 型糖尿病は、現在、世界的流行病と見なされている。

30

【0004】

B . グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)

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

40

【0005】

G L P - 1 受容体アゴニストは、心筋梗塞ならびに認知障害および神経変性障害に対する保護においてさらに有用である。G L P - 1 は、ラット心筋梗塞モデルにおいて心保護

50

性であることが示されており（非特許文献3）、GLP-1Rは、げっ歯類モデルで、学習および神経保護に関与することが示されている（非特許文献4；および非特許文献5）。

【0006】

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

【0007】

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

10

【0008】

C. GPR119

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

20

【0009】

D. ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）

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

30

【0010】

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

40

【0011】

E. Gタンパク質共役型受容体

GPCRは、7つのヘリックスを形成する22個と24個との間の疎水性アミノ酸の7つの配列を有し、それぞれが膜を横切っている共通の構造モチーフ（各スパンは、番号によって識別される（すなわち、膜貫通1（TM-1）、膜貫通2（TM-2）など））

50

を有する。膜貫通ヘリックスは、膜貫通2と膜貫通3との間、膜貫通4と膜貫通5との間、および膜貫通6と膜貫通7との間のアミノ酸鎖によって細胞膜の外側（すなわち、「細胞外」側）で連結する（これらは、それぞれ、「細胞外」領域1、2、および3（EC-1、EC-2、およびEC-3）という）。膜貫通ヘリックスはまた、膜貫通1と膜貫通2との間、膜貫通3と膜貫通4との間、および膜貫通5と膜貫通6との間のアミノ酸鎖によって細胞膜の内側（すなわち、「細胞内」側）で連結する（これらは、それぞれ、「細胞内」領域1、2、および3（IC-1、IC-2、およびIC-3）という）。受容体の「カルボキシ」（「C」）末端は細胞内の細胞内空間に存在し、受容体の「アミノ」（「N」）末端は細胞外の細胞外空間に存在する。

【0012】

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

【0013】

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

【0014】

10

20

30

【表 1】

表 A

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

10

ホスホリパーゼC経路にいくつかのGPCRクラスが共役するようである不規則なGタンパク質(G₁₅またはG₁₆など)(非特許文献13)または同一経路に非常に多数の異なるGPCRが共役するようにデザインされたキメラGタンパク質(例えば、ホスホリパーゼC)(非特許文献14)も存在する。

20

【0015】

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

【0016】

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

30

【特許文献1】国際公開第04/065380号パンフレット

【特許文献2】国際公開第04/076413号パンフレット

【特許文献3】欧州特許第1338651号明細書

【特許文献4】国際公開第00/31258号パンフレット

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

40

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

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

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

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

。

(項目2)

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

(項目3)

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

(項目4)

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

(項目5)

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

(項目6)

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

(項目7)

上記糖尿病が2型糖尿病である、項目1または項目2に記載の方法。

(項目8)

上記糖尿病に関連する状態が、高血糖、耐糖能障害、インスリン抵抗性、膵臓細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神

10

20

30

40

50

経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血管疾患、代謝症候群、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、高血圧、および肥満からなる群から選択される、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

(項目 9)

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

(項目 10)

上記血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態が、重症てんかん発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン関連疾患、脳卒中、運動ニューロン疾患、学習または記憶障害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、および末梢神経障害からなる群から選択される神経変性障害である、項目 3 または項目 4 に記載の方法。

(項目 11)

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

(項目 12)

G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを含む組成物。

(項目 13)

上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび上記 D P P - I V インヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目 12 に記載の組成物の投薬形態。

(項目 14) 上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターが、被験体の血中 G L P - 1 レベルを増加させるのに十分な量である、項目 12 に記載の組成物の投薬形態。

(項目 15)

療法によるヒトまたは動物の身体の治療方法で用いるための、G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを含む組成物。

(項目 16)

上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび上記 D P P - I V インヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目 15 に記載の組成物。

(項目 17)

上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび上記 D P P - I V インヒビターが、被験体の血中 G L P - 1 レベルを増加させるのに十分な量である、項目 15 に記載の組成物。

(項目 18)

薬学的組成物を調製する方法であって、G P R 1 1 9 アゴニストと D P P - I V インヒビターとを少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアと共に混合する工程を含む、方法。

(項目 19)

上記方法が、上記薬学的組成物の投薬形態を調製する工程をさらに含み、ここで、上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび上記 D P P - I V インヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

上記方法が、薬学的組成物の投薬形態を調製する工程をさらに含み、ここで、上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび上記 D P P - I V インヒビターが、被験体の血中 G L P - 1 レベルを増加させるのに十分な量である、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

G P R 1 1 9 アゴニストおよび D P P - I V インヒビターを少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含む薬学的組成物。

(項目 22)

上記 G P R 1 1 9 アゴニストおよび上記 D P P - I V インヒビターが、被験体の血糖値を低下させるのに十分な量である、項目 21 に記載の薬学的組成物の投薬形態。

10

20

30

40

50

(項目23)

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

(項目24)

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

(項目25)

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

10

(項目26)

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

(項目27)

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

(項目28)

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

20

(項目29)

上記被験体がヒトである、項目19、項目20および項目24～項目28のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

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

(項目31)

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

30

(項目32)

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

(項目33)

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

(項目34)

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

40

(項目35)

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

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

(i) 配列番号2のアミノ酸1～335、

(ii) 配列番号2のアミノ酸2～335、

(iii) 配列番号2のアミノ酸2～335であって、但し、その受容体が配列番号2

50

のアミノ酸配列を含まない、

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

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

(v i) (i) ~ (v) のいずれか 1 つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

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

(項目 3 6)

血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、項目 3 5 に記載の方法の工程を含み、そしてさらに、

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

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

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

(項目 3 7)

血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物を同定する方法であって、項目 3 6 に記載の方法の工程を含み、そしてさらに、

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

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

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

(項目 3 8)

上記哺乳動物が非ヒト哺乳動物である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

上記宿主細胞が発現ベクターを含み、その発現ベクターが G タンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 3 5 ~ 項目 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

上記決定する工程が、サイクリック A M P (c A M P)、サイクリック G M P (c G M P)、イノシトール 1 , 4 , 5 - 三リン酸 (I P 3)、ジアシルグリセロール (D A G)、M A P キナーゼ活性、M A P K / E R K キナーゼキナーゼ - 1 (M E K K 1) 活性、および C a ²⁺ からなる群から選択される第 2 のメッセンジャーレベルの測定による、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 1)

上記 c A M P レベルが増加する、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

10

20

30

40

50

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

(項目43)

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

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

(i) 配列番号2のアミノ酸1~335、

(ii) 配列番号2のアミノ酸2~335、

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

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

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

(vi) (i)~(v)のいずれか1つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

(b) その公知のリガンドとその受容体との間の複合体を検出する工程と、

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

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

(項目44)

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

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

(e) その化合物がその哺乳動物腸内分泌細胞からのGLP-1分泌を刺激するかどうかを決定する工程とを含み、

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

(項目45)

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

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

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

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

(項目46)

10

20

30

40

50

上記哺乳動物が非ヒト哺乳動物である、項目45に記載の方法。

(項目47)

上記受容体が組換え体である、項目43～項目46のいずれか1項に記載の方法。

【0018】

発明の要旨

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

10

【0019】

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

20

【0020】

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

30

【0021】

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

【0022】

特定の実施形態では、糖尿病は2型糖尿病である。

40

【0023】

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

【0024】

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

50

【0025】

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

【0026】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0027】

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

10

【0028】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0029】

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

20

【0030】

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

30

【0031】

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

【0032】

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

40

【0033】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0034】

第4の態様では、本発明は、GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に混合する工程を含むか本質的にこの

50

工程からなる、薬学的組成物を調製する方法を特徴とする。特定の実施形態では、本方法は、さらに、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態を調製する工程を含む。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。特定の実施形態では、本方法は、さらに、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血中GLP-1レベルの増加に十分な量で存在する薬学的組成物の投薬形態を調製する工程を含む。

【0035】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0036】

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

10

【0037】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0038】

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

20

【0039】

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

30

【0040】

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

【0041】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0042】

第7の態様では、本発明は、糖尿病または糖尿病に関連する状態を治療または予防するための医薬の製造のための、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを含むか本質的にこれらからなる組成物の使用を特徴とする。特定の実施形態では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターが被験体の血糖値の低下に十分な量で存在する医薬の投薬形態に関する。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。

40

【0043】

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

50

LP - 1レベルの増加に十分な量で存在する医薬の投薬形態に関する。

【0044】

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

【0045】

特定の実施形態では、被験体はヒトである。

【0046】

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

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

(i) 配列番号2のアミノ酸1~335、

(ii) 配列番号2のアミノ酸2~335、

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

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

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

(vi) (i)~(v)のいずれか1つの生物活性フラグメント

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、

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

【0047】

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

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

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

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

【0048】

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

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

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

10

20

30

40

50

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

【 0 0 4 9 】

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

【 0 0 5 0 】

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

10

【 0 0 5 1 】

特定の実施形態では、ヒト DNA サンプルはヒトゲノム DNA である。

【 0 0 5 2 】

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

【 0 0 5 3 】

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

20

【 0 0 5 4 】

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

【 0 0 5 5 】

特定の実施形態では、ヌクレオチド配列 (このヌクレオチド配列がストリンジェントな条件下で配列番号1の相補体にハイブリダイズする) を含むポリヌクレオチドによってコードされるGタンパク質共役型受容体は、細胞内cAMPレベルの増加およびGPR119の公知のリガンドの結合からなる群から選択される生物活性を示す。特定の実施形態では、コードされたGタンパク質共役型受容体は、細胞内cAMPレベルを増加し、GPR119の公知のリガンドに結合する。

30

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、Gタンパク質共役型受容体は、Gタンパク質を含む融合タンパク質の一部である。GPCR:G融合構築物の作製技術は、当業者に周知である (例えば、国際出願WO02/42461号を参照のこと)。

40

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、Gタンパク質共役型受容体は組み換え体である。

【 0 0 5 8 】

特定の実施形態では、宿主細胞は発現ベクターを含み、この発現ベクターはGタンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、発現ベクターはpCMVである。このベクターを、特許手続上の微生物の寄託の国際的承認に関するブタベスト条約の条項の下、1998年10月13日にAmerican Type Culture Collection (ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) に寄託した。ATCCによってDNAが試験され、生存可能であると判断された。ATCCは、以

50

下の寄託番号を pCMV に割り当てた：ATCC # 203351。他の適切な発現ベクターが当業者に容易に明らかであり、広範な種々の発現ベクターが市販されている（例えば、Clontech, Palo Alto, CA; Stratagene, La Jolla, CA; および Invitrogen, Carlsbad, CA）。

【0059】

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

10

【0060】

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

【0061】

いくつかの実施形態では、決定は、Gタンパク質共役型受容体が不規則なGタンパク質（G15またはG16など）を介してホスホリパーゼC経路に共役することと一致する。不規則なGタンパク質は、当業者に周知である（例えば、Offermanns et al., J Biol Chem (1995) 270:15175-15180を参照のこと）。いくつかの実施形態では、決定は、Gタンパク質共役型受容体がキメラGタンパク質を介してホスホリパーゼC経路に共役することと一致する。キメラGタンパク質は、当業者に周知である（例えば、Milligan et al., Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20:118-124; and WO 02/42461を参照のこと）。

20

【0062】

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

30

【0063】

特定の実施形態では、Gタンパク質共役型受容体を含む膜を使用して決定を行う。

【0064】

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

【0065】

いくつかの実施形態では、決定は、細胞内cAMPレベルの上昇によって媒介された活性の測定による。いくつかの実施形態では、活性は、GLP-1分泌の刺激である。

40

【0066】

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

【0067】

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

【0068】

50

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

10

【0069】

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

【0070】

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

20

【0071】

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

30

【0072】

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

【0073】

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

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

40

(i) 配列番号2のアミノ酸1~335、

(ii) 配列番号2のアミノ酸2~335、

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

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

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

50

(v i) (i) ~ (v) のいずれか 1 つの生物活性フラグメントからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、工程と、
 (b) 公知のリガンドと受容体との間の複合体を検出する工程と、
 (c) 試験化合物の非存在下よりも試験化合物の存在下で前記複合体があまり形成されないかどうかを決定する工程とを含み、
 決定は、試験化合物が血中 G L P - 1 レベルの増加によって改善される状態の治療または予防に有用な G L P - 1 分泌促進薬または化合物であることを示す方法の特徴とする。

【0074】

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

10

【0075】

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

【0076】

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

20

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

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

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

【0077】

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

30

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

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

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

40

【0078】

特定の実施形態では、受容体は組換え体である。

【0079】

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

50

ドは、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は脂質である。いくつかの実施形態では、試験化合物は、抗体またはその抗原結合フラグメントではない。いくつかの実施形態では、試験化合物は、抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【0080】

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

【0081】

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

10

【0082】

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

20

【0083】

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

【0084】

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

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0085】

本発明を、添付の図面に関連して説明する。

【0086】

発明の詳細な説明

本発明は、糖尿病および糖尿病に関連する状態の治療または予防のための、特定の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の組み合わせに関する。本発明は、さらに、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態の治療または予防のための、特定の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の組み合わせに関する。本出願人は、一定量のDPP-IVインヒビターと組み合わせた一定量のGPR119アゴニストが、一定量のGPR119アゴニストのみまたは一定量のDPP-IVインヒビターのみによって得られる効果を超えて被験体の血糖値の低下に予期せぬ相乗効果をもたらす得ることを見出した。出願人は、さらに、一定量のDPP-IVインヒビターと組み合わせた一定量のGPR119アゴニストが、一定量のGPR119アゴニストのみまたは一定量のDPP-IVインヒビターのみによって得られる効果を超えて被験体の血中GLP-1レベルの増加に予期せぬ相乗効果をもたらす得ることを見出した。本出願人は、さらに、GPR119がGLP-1分泌促進薬受容体であることを発見した。

40

【0087】

50

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

10

20

30

40

50

【0088】

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

【0089】

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

【0090】

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

【0091】

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

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

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

よりも高いGPR119受容体の選択性を有するGPR119アゴニストをいう。

【0095】

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

【0096】

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

10

【0097】

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

【0098】

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

20

【0099】

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

【0100】

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

【0101】

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

30

【0102】

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

【0103】

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

40

【0104】

用語「組成物」は、少なくとも1つの成分を含む物質を意味するものとする。

【0105】

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

【0106】

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

【0107】

用語「投薬形態」は、薬物が生成され調剤される物理的形態（錠剤、カプセル、または

50

注射可能物質など)を意味するものとする。

【0108】

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

【0109】

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

10

【0110】

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

【0111】

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

20

【0112】

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

30

【0113】

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

【0114】

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

40

【0115】

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

50

【0116】

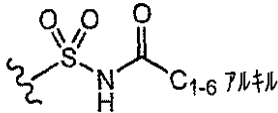
用語「 C_{1-5} アシルオキシ」は、酸素原子に結合したアシルラジカルを示し、アシルの定義は、本明細書中に記載の定義と同一であり、いくつかの例には、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、*sec*-ブタノイルオキシ、および *t*-ブタノイルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0117】

用語「 C_{1-6} アシルスルホンアミド」は、スルホンアミドの窒素に直接結合した C_{1-6} アシルをいい、 C_{1-6} アシルおよびスルホンアミドの定義は、本明細書中に記載の意味と同一であり、 C_{1-6} アシルスルホンアミドを、以下の式で示すことができる。

【0118】

【化1】



本発明のいくつかの実施形態は、アシルスルホンアミドが C_{1-5} アシルスルホンアミドの場合であり、いくつかの実施形態は C_{1-4} アシルスルホンアミドであり、いくつかの実施形態は C_{1-3} アシルスルホンアミドであり、いくつかの実施形態は C_{1-2} アシルスルホンアミドである。アシルスルホンアミドの例には、アセチルスルファモイル(-S(=O)₂NHC(=O)Me)、プロピオニルスルファモイル(-S(=O)₂NHC(=O)Et)、イソブチルスルファモイル、ブチルスルファモイル、2-メチル-ブチルスルファモイル、3-メチル-ブチルスルファモイル、2,2-ジメチル-プロピオニルスルファモイル、ペンタノイルスルファモイル、2-メチル-ペンタノイルスルファモイル、3-メチル-ペンタノイルスルファモイル、および4-メチル-ペンタノイルスルファモイルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0119】

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

【0120】

本明細書中で使用される、用語「 C_{1-4} アルコキシ」は、本明細書中で定義されるように、酸素原子に直接結合したラジカルアルキルを示す。例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、イソブトキシ、および *sec*-ブトキシなどが含まれる。

【0121】

用語「 C_{1-8} アルキル」は、1~8個の炭素を含む直鎖または分枝炭素ラジカルを示し、いくつかの実施形態は1~6個の炭素を含み、いくつかの実施形態は1~3個の炭素を含み、いくつかの実施形態は1個または2個の炭素を含む。アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*t*-ペンチル、*neo*-ペンチル、1-メチルブチル(すなわち、-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、2-メチルブチル(すなわち、-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、および *n*-ヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0122】

10

20

30

40

50

用語「 C_{1-4} アルキルカルボキサミド (alkylcarboxamido)」または「 C_{1-4} アルキルカルボキサミド (alkylcarboxamide)」は、アミド基の窒素に結合した単一の C_{1-4} アルキル基を示し、アルキルは、本明細書中に見出される定義と同一である。 C_{1-5} アルキルカルボキサミドを、以下の式で示すことができる。

【0123】

【化2】



10

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

【0124】

用語「 C_{1-3} アルキレン」は、2価の C_{1-3} 直鎖炭素基をいう。いくつかの実施形態では、 C_{1-3} アルキレンは、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-$ などをいう。いくつかの実施形態では、 C_{1-3} アルキレンは、 $-CH-$ 、 $-CHCH_2-$ 、および $-CHCH_2CH_2-$ などをいい、これらの例は、一般に、「A」に関連する。

20

【0125】

用語「 C_{1-4} アルキルスルフィニル」は、式： $-S(O)-$ のスルホキシドラジカルに結合した C_{1-4} アルキルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、および*t*-ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0126】

用語「 C_{1-4} アルキルスルホンアミド」は、基：

30

【0127】

【化3】



(式中、 C_{1-4} アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である)をいう。

【0128】

用語「 C_{1-4} アルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2$ のスルホンラジカルに結合した C_{1-4} アルキルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、および*t*-ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0129】

用語「 C_{1-4} アルキルチオ」は、式： $-S-$ のスルフィドに結合した C_{1-4} アルキルラジカルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、メチルスルファニル(すなわち、 CH_3S-)、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、および*t*-ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

50

【0130】

用語「 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド (alkylthiocarboxamide)」は、以下の式：

【0131】

【化4】



(式中、 C_{1-4} アルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である)のチオアミドを示す。

10

【0132】

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

【0133】

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

20

【0134】

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

30

【0135】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$ を示す。

【0136】

用語「 C_{1-4} アルキルアミノ」は、アミノラジカルに結合した1つのアルキルラジカルを示し、アルキルラジカルは、本明細書中に記載の意味と同一である。いくつかの例には、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、および*t*-ブチルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態は、「 C_{1-2} アルキルアミノ」である。

40

【0137】

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

【0138】

用語「アリールアルキル」は、さらにアリール基と置換される C_{1-4} アルキレン ($-CH_2-$ および $-CH_2CH_2-$ など)と定義する。「アリールアルキル」の例には、ベンジルおよびフェネチレンなどが含まれる。

50

【0139】

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

【0140】

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

【0141】

用語「ベンジル」は、-CH₂C₆H₅基を示す。

【0142】

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

10

【0143】

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

20

【0144】

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

【0145】

用語「シアノ」は、-CN基を示す。

【0146】

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

30

【0147】

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

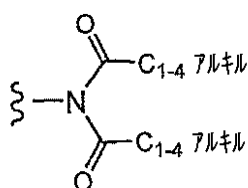
【0148】

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

【0149】

40

【化5】



)。C₄₋₈ジアシルアミノ基の例には、ジアセチルアミノ、ジプロピオニルアミノ、およびアセチルプロピオニルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0150】

50

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

【0151】

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

10

【0152】

【化6】



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

20

【0153】

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

【0154】

【化7】



30

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

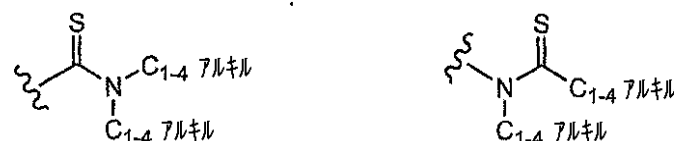
【0155】

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

40

【0156】

【化8】



によって示すことができる。

【0157】

ジアルキルチオカボキシアミドの例には、N, N - 複素環カルボキサミドおよび N - メ

50

チル - N - エチルチオカルボキサミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0158】

用語「 C_{2-6} ジアルキルスルホニルアミノ」は、本明細書中で定義の C_{1-3} アルキルスルホニル基に結合したアミノ基をいう。

【0159】

用語「エチレン」は、以下に示す炭素 - 炭素三重結合基をいう。

【0160】

【化9】



用語「ホルミル」は、-CHO基をいう。

【0161】

用語「 C_{1-4} ハロアルコキシ」は、酸素原子に直接結合した、本明細書中で定義されるようなハロアルキルを示す。例には、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0162】

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

【0163】

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

【0164】

用語「 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル」は、式：-S(O)-のスルホキシド基に結合したハロアルキルラジカルを示し、ハロアルキルラジカルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、トリフルオロメチルスルフィニル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルフィニル、および2, 2 - ジフルオロエチルスルフィニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0165】

用語「 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル」は、式：-S(O)₂-のスルホン基に結合したハロアルキルラジカルを示し、ハロアルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、トリフルオロメチルスルホニル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルホニル、および2, 2 - ジフルオロエチルスルホニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0166】

用語「 C_{1-4} ハロアルキルチオ」は、硫黄に直接結合したハロアルキルラジカルを示し、ハロアルキルは、本明細書中に記載の定義と同一である。例には、トリフルオロメチルチオ (すなわち、CF₃S-)、1, 1 - ジフルオロエチルチオおよび2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0167】

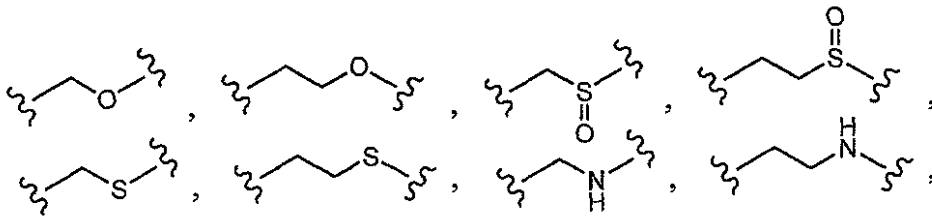
用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ基、クロロ基、プロモ基、またはヨード基を示す。

【0168】

用語「 C_{1-2} ヘテロアルキレン」は、O、S、S(O)、S(O)₂、およびNHから選択されるヘテロ原子に結合した C_{1-2} アルキレンをいう。いくつかの代表的な例には、以下の式：

【0169】

【化10】



10

などの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0170】

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

20

【0171】

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

30

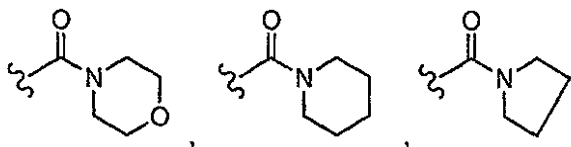
【0172】

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

40

【0173】

【化11】



50

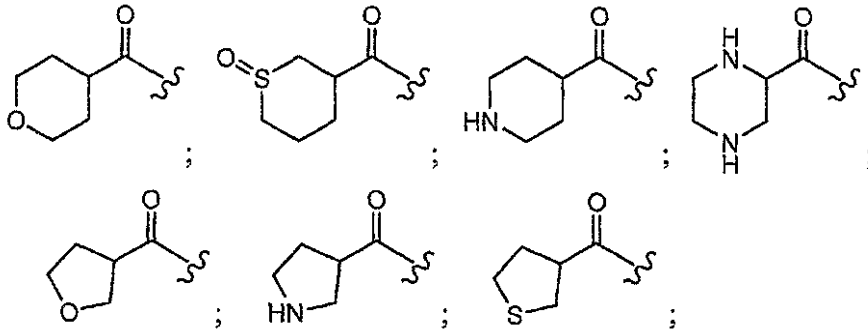
などが含まれるが、これらに限定されない。

【0174】

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

【0175】

【化12】



10

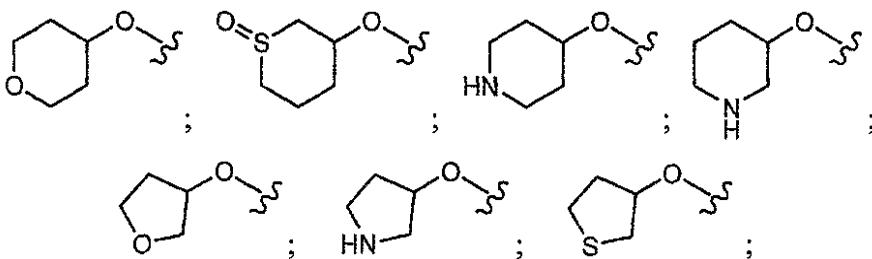
などが含まれるが、これらに限定されない。

【0176】

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

【0177】

【化13】



20

などが含まれる。

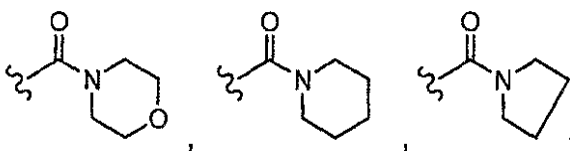
30

【0178】

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

【0179】

【化14】



40

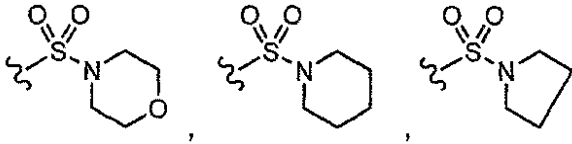
などが含まれるが、これらに限定されない。

【0180】

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

【0181】

【化15】



などが含まれるが、これらに限定されない。

【0182】

用語「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基をいう。

【0183】

用語「ヒドロキシルアミノ」は、 $-NHOH$ 基をいう。

【0184】

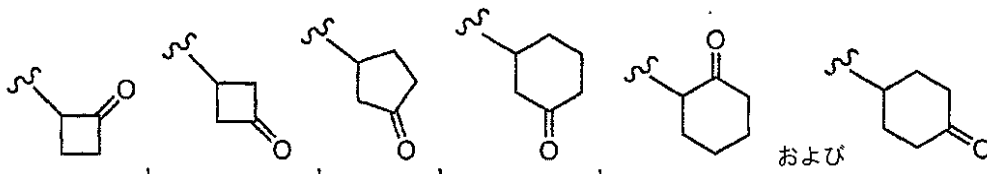
用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基をいう。

【0185】

用語「 $C_4 \sim 7$ オキソ-シクロアルキル」は、環炭素の1つがカルボニルに置換された、本明細書中に定義されるような $C_4 \sim 7$ シクロアルキルをいう。 $C_4 \sim 7$ オキソ-シクロアルキルの例には、2-オキソ-シクロブチル、3-オキソ-シクロブチル、3-オキソ-シクロペンチル、および4-オキソ-シクロヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されず、以下の構造によってそれぞれ示される：

【0186】

【化16】



用語「ペルフルオロアルキル」は、式 $-C_nF_{2n+1}$ の基を示し、別の表現としては、ペルフルオロアルキルは、アルキルがフッ素原子で完全に置換され、それにより、ハロアルキルの小集団と見なされる、本明細書中に定義されるようなアルキルである。ペルフルオロアルキルの例には、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $CF_2CF_2CF_3$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $CF_2CF_2CF_2CF_3$ 、 $CF_2CF(CF_3)_2$ 、および $CF(CF_3)CF_2CF_3$ などが含まれる。

【0187】

用語「フェノキシ」は、 C_6H_5O- 基をいう。

【0188】

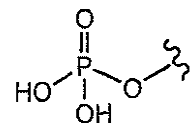
用語「フェニル」は、 C_6H_5- 基をいう。

【0189】

用語「ホスホノオキシ」は、以下の化学構造：

【0190】

【化17】



を有する基をいう。

【0191】

用語「スルホンアミド」は、 $-SO_2NH_2$ 基をいう。

【0192】

用語「スルホン酸」は、 $-SO_3H$ 基をいう。

【0193】

10

20

30

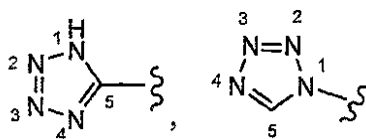
40

50

用語「テトラゾリル」は、以下の式：

【0194】

【化18】



の5員環のヘテロアリアルをいう。

【0195】

いくつかの実施形態では、テトラゾリル基は、1～5位のいずれかで、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、および C_{1-3} アルコキシからなる群から選択される基でそれぞれ置換される。

10

【0196】

用語「チオール」は、-SH基を示す。

【0197】

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

【0198】

用語「内因性」は、哺乳動物が天然に産生する物質を意味するものとする。

【0199】

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

20

【0200】

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

【0201】

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

30

【0202】

用語「候補化合物」または「試験化合物」は、スクリーニング可能な化合物（例えば、化学的な化合物（chemical compound）であるが、これに限定されない）を意味するものとする。

40

【0203】

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

【0204】

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

【0205】

用語「低分子」は、1モルあたりの分子量が約10,000未満の化合物（ペプチド、

50

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

10

【0206】

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

【0207】

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

20

【0208】

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

【0209】

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

30

【0210】

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

【0211】

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

40

【0212】

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

【0213】

一定範囲の値を示す場合、範囲の上限と下限との間のそれぞれの介在する値（intervening value）（他で明確に示さない限り、下限の1/10まで）および

50

記載の範囲の任意の他で記載した値またはその介在する値が本発明の範囲内に含まれると理解される。これらのより狭い範囲の上限および下限は、独立して、より狭い範囲内に含めることができ、記載の範囲の任意の特に排除された限度を条件として、これらも本発明の範囲内に含まれる。記載の範囲が一方または両方の限度を含む場合、限度を含む範囲のいずれかまたは両方を排除した範囲も本発明に含まれる。

【0214】

GPR119アゴニスト

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

10

【0215】

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

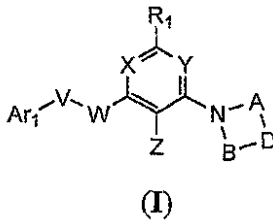
【0216】

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

20

【0217】

【化19】



(I)

(式中、

30

AおよびBは、独立して、必要に応じて1~4個のメチル基と置換されたC₁~₃アルキレンであり、

Dは、O、S、S(O)、S(O)₂、CR₂R₃、またはN-R₂であり、

Vは、C₁~₃アルキレン、エチニレン、およびC₁~₂ヘテロアルキレンからなる群から選択され、ここで、それぞれ、必要に応じて、C₁~₃アルキル、C₁~₄アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁~₃ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1~4個の置換基と置換されるか、

Vは存在せず、

Wは、NR₄、O、S、S(O)、またはS(O)₂であるか、

Wは存在せず、

40

XはNまたはCR₅であり、

YはNまたはCR₆であり、

Zは、C₁~₅アシル、C₁~₅アシルオキシ、C₁~₄アルコキシ、C₁~₈アルキル、C₁~₄アルキルカルボキサミド、C₁~₄アルキルチオカルボキサミド、C₁~₄アルキルスルホンアミド、C₁~₄アルキルスルフィニル、C₁~₄アルキルスルホニル、C₁~₄アルキルチオ、C₁~₄アルキルチオウレイル、C₁~₄アルキルウレイル、アミノ、C₁~₂アルキルアミノ、C₂~₄ジアルキルアミノ、カルボ-C₁~₆-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₄~₈ジアシルアミノ、C₂~₆ジアルキルカルボキサミド、C₁~₄ジアルキルチオカボキサミド、C₂~₆ジアルキルスルホンアミド、C₁~₄ジアルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₁~₄ハロアルコキ

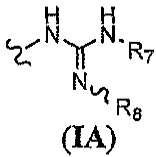
50

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

Z は、式 (IA) :

【0218】

【化20】



(式中、

R_7 は、H、 C_{1-8} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり、

R_8 は、H、ニトロ、またはニトリルである)の基であり、

Ar_1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、それぞれ、必要に応じて、 $R_9 \sim R_{13}$ で置換されており、

R_1 は、H、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、およびヒドロキシルからなる群から選択され、

R_2 は、H、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、およびフェニルからなる群から選択され、ここで、 C_{1-8} アルキル、ヘテロアリール、およびフェニルは、それぞれ、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-3} - アルキレン、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-3} - ヘテロアルキレン、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ジアルキルチオカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、

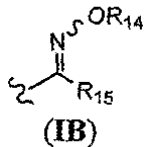
$C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基と置換されるか、

R_2 は、 $-Ar_2 - Ar_3$ であり、ここで、 Ar_2 および Ar_3 は、独立して、それぞれ、必要に応じて、H、 $C_{1 \sim 5}$ アシル、 $C_{1 \sim 5}$ アシルオキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオ、アミノ、カルボ - $C_{1 \sim 6}$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3 \sim 6}$ - シクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基と置換されたアリールまたはヘテロアリールであるか、

R_2 は、式 (IB) :

【0219】

【化21】



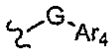
(式中、

R_{14} は、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルまたは $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルであり、 R_{15} は、F、Cl、Br、またはCNである)の基であるか、

R_2 は、式 (IC) :

【0220】

【化22】



(式中、

G は、 $C=O$ 、 $CR_{16}R_{17}$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり、ここで、 R_{16} および R_{17} は、独立して、H または $C_{1 \sim 8}$ アルキルであり、

Ar_4 は、必要に応じて、 $C_{1 \sim 5}$ アシル、 $C_{1 \sim 5}$ アシルオキシ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルホンアミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオウレイル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ - $C_{1 \sim 6}$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3 \sim 6}$ - シクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_{1 \sim 4}$ ジアルキルチオカルボキサミド、 $C_{2 \sim 6}$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオウレイル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基と置換されたフェニルまたはヘテロアリールである)の基であり、

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

R_4 は、H または $C_{1 \sim 8}$ アルキルであり、

R_5 および R_6 は、独立して、H、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、またはハロゲンであり、

R_9 は、 $C_{1 \sim 5}$ アシル、 $C_{1 \sim 5}$ アシルオキシ、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{1 \sim 4}$ アル

10

20

30

40

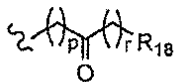
50

コキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、複素環、複素環スルホニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{4-7} オキソ - シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、およびスルホン酸からなる群から選択され、ここで、 C_{1-5} アシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、それぞれ、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基と置換されるか、

R_9 は、式 (ID) :

【0221】

【化23】



(ID)

(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、

R_{18} は、H、 C_{1-5} アシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで、ヘテロアリールおよびフェニルは、それぞれ、必要に応じて、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基と置換される)の基であり、

$R_{10} \sim R_{13}$ は、独立して、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

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

【 0 2 2 2 】

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

【 0 2 2 3 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 1 2 6 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I) に従う以下の化合物（本明細書中で A 1 群と呼ぶ）が含まれる：

： [6 - (4 - ベンゼンスルホニル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メタンズルホニル - フェニル) - アミン； { 4 - [6 - (4 - メタンズルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 酢酸エチルエステル； (2 - フルオロ - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン； 1 - [6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル； 1 - [5 - ニトロ - 6 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル； { 6 - [4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メタンズルホニル - フェニル) - アミン； { 6 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メタンズルホニル - フェニル) - アミン； { 6 - [4 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メタンズルホニル - フェニル) - アミン； (4 - メタンズルホニル - フェニル) - (5 - ニトロ - 6 - { 4 - [3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 4 - イル) - アミン； { 6 - [4 - (3 - エチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (2 - フルオロ - フェニル) - アミン； (2 - フルオロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - { 6 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - アミン； { 6 - [4 - (3 - エチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (2 - フルオロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - アミン； (4 - メタンズルホニル - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (3 - プロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン； { 6 - [4 - (3 - シクロプロピルメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メタンズルホニル - フェニル) - アミン； (4 - メタンズルホニル - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン； (4 - メタンズルホニル - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン； 1 - [6 - (4 - カルバモイルメチル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル； 1 - { 6 - [4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - フェノキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル； 4 ' - [4 - (2 - メトキシカルボニル - アセチル) - フェノキシ] - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル； { 6 - [4 - (2 - メトキシ - フェニルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン； 4 ' - (2 - アミノ - 4 - エタンズルホニル - フェノキシ) - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ -

10

20

30

40

50

2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 4 ' - (4 - イミダ
 ザール - 1 - イル - フェノキシ) - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H
 - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; (4 - メトキシ - 2 - {
 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル]
 - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - フェニル) - フェニル - メタノン ; 4 - { 4 - [6 -
 (4 - シクロプロピルメトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン ; 4 - { 4 - [5 - ニトロ - 6 -
 (4 - プロポキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フ
 エニル } - ブタン - 2 - オン ; 4 - { 4 - [6 - (4 - ブトキシメチル - ピペリジン - 1
 - イル) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン 10
 ; 4 - { 4 - [6 - (4 - イソブトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - ニトロ -
 ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン ; { 1 - [6 - (ベンゾ
 [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピ
 ペリジン - 4 - イル } - (4 - フルオロ - フェニル) - メタノン ; (2 , 3 - ジフルオロ
 - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリ
 ジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン ; (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル
) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 -
 イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン ; 1 - { 2 - ニトロ - 3 - [4 - (3 - オキソ
 - ブチル) - フェノキシ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;
 1 - [6 - (4 - アセチル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペ 20
 リジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 3 ' - ニトロ - 2 ' - [4 - (3 - オキソ - ブ
 チル) - フェノキシ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 4 '] ピピリジニ
 ル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 4 - (4 - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン -
 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - フ
 エニル) - ブタン - 2 - オン ; 4 - (4 - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (2 - トリフルオロ
 メチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - フェ
 ニル) - ブタン - 2 - オン ; 4 - (4 - { 6 - [4 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキ
 サジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ } - フェニル) - ブタン - 2 - オン ; 4 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) 30
 - 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル
] - ピリミジン ; 4 - (4 - { 6 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン -
 1 - イル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - フェニル) - ブタン - 2 - オン ;
 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン -
 2 - イルスルファニル) - シクロヘキシル] - ピリミジン ; 4 - (4 - メタンスルホニル
 - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) - シクロ
 ヘキシル] - ピリミジン ; 4 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - 6
 - (4 - フェニルスルファニル - シクロヘキシル) - ピリミジン ; 1 - { 6 - [(ベンゾ
 [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 -
 イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - { 6 - [4 - (1 , 1 - ジオ 40
 キソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - フェニルアミノ] - 5 - ニトロ - ピ
 リミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - [6 - (4 -
 メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジ
 ン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - [6 - (4 - ジメチルスルファモイル - フェニ
 ルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル
 エステル ; 1 - [6 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4
 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - [6 - (2 - メトキシ - フェ
 ニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エ
 チルエステル ; 1 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリミ
 ジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - { 6 - [4 - (2
 - メトキシカルボニル - アセチル) - フェノキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル 50

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

10

20

30

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 7 - イルアミノ) - 5
 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 -
 { 6 - [4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニルアミノ] - 5 - ニトロ - ピリミ
 ジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; ベンゾ [1 , 3] ジオ
 キソール - 5 - イル - [5 - ニトロ - 6 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - ピ
 リミジン - 4 - イル] - アミン; (4 - フルオロ - フェニル) - { 1 - [5 - ニトロ - 6
 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 -
 イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノン; [5 - ニトロ - 6 - (4 - フェニルスル
 ファニル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - [1 , 2 , 4] トリ
 アゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン; (4 - フルオロ - フェニル) - { 1 - [6 -
 (2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン
 - 4 - イル } - メタノン; (4 - メタンズルホニル - フェニル) - [5 - ニトロ - 6 - (4
 - フェニルスルファニル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン
 ; (4 - メタンズルホニル - フェニル) - { 5 - ニトロ - 6 - [4 - (ピリジン - 2 - イ
 ルオキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; (4 - メタン

40

50

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

10

20

30

40

50

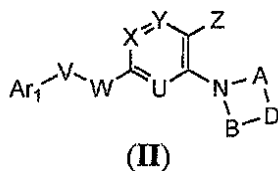
- フェノキシ) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 ; [4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1 , 2 , 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキシ) - ピリミジン - 5 - イル] - メタノール ; [4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - (4 - [1 , 2 , 3] チアジダゾール - 4 - イル - フェノキ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

【 0 2 2 4 】

G P R 1 1 9 アゴニストの例は、国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 5 5 号 (W O 0 4 / 0 7 6 4 1 3 号として公開) (その開示全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。G P R 1 1 9 アゴニストとして国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 5 5 号に開示の化合物は、式 (I I) :

【 0 2 2 5 】

【 化 2 4 】



(式中、

A および B は、独立して、必要に応じて 1 ~ 4 個のメチル基と置換される C₁ - ₃ アルキレンであり、

U は、N または C R₁ であり、

D は、O、S、S (O)、S (O)₂、C R₂ R₃、または N R₂ であり、

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

W は、- S (O)₂ N R₄ -、- N R₄ -、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O

10

20

30

40

50

)₂ - であるか、Wは存在せず、

XはNまたはC R₅であり、

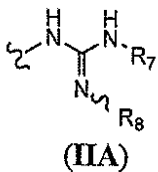
YはNまたはC R₆であり、

Zは、H、C₁ - 5 アシル、C₁ - 5 アシルオキシ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 4 アルキルカルボキサミド、C₁ - 4 アルキルチオカルボキサミド、C₁ - 4 アルキルスルホンアミド、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルチオウレイル、C₁ - 4 アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₄ - 8 ジアシルアミノ、C₁ - 4 ジアルキルカルボキサミド、C₁ - 4 ジアルキルチオカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、C₁ - 4 ジアルキルスルホニルアミノ、ホルミル、C₁ - 4 ハロアルコキシ、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ヘテロアルキルカルボキサミド、C₁ - 4 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 4 ハロアルキルチオ、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびテトラゾリルからなる群から選択されるか、

Zは、式 (I I A) :

【 0 2 2 6 】

【 化 2 5 】



(式 中、

R₇ は、H、C₁ - 6 アルキル、またはC₃ - 6 シクロアルキルであり、

R₈ は、H、ニトロ、またはシアノである)の基であり、

Ar₁ は、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、およびR₁₃ で必要に応じて置換されるアリールまたはヘテロアリールであり、

R₁、R₅、およびR₆ は、独立して、H、C₁ - 5 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 4 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 4 アルキルスルホンアミド、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルウレイル、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、C₂ - 8 ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 6 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 4 ハロアルコキシ、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 4 ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択され、

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

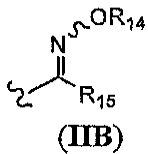
- ヘテロアルキレン、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ジアルキルチオカボキシアミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

R_2 は、 $-Ar_2 - Ar_3$ であり、ここで、 Ar_2 および Ar_3 は、独立して、必要に応じて、 H 、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるアリールまたはヘテロアリールであるか、

R_2 は、式 (IIB) :

【0227】

【化26】



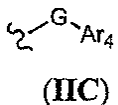
(式中、

R_{14} は、 C_{1-8} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、 R_{15} は、 F 、 Cl 、 Br 、または CN である) 基であるか、

R_2 は、式 (IIC) :

【0228】

【化27】



(式中、

G は、 $C=O$ 、 $CR_{16}R_{17}$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり、ここで、 R_{16} および R_{17} は、独立して、 H または C_{1-8} アルキルであり、

Ar_4 は、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ジアルキルチオカボキシアミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるフェニルまたはヘテロアリールである) の基であり、

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

R_4 は、 H または C_{1-8} アルキルであり、

R_9 は、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

コキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、複素環、複素環スルホニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{4-7} オキソ - シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、およびスルホン酸からなる群から選択され、ここで、 C_{1-5} アシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される 1~5 個の置換基と置換されるか、

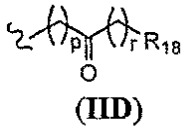
10

20

R_9 式 (IID) :

【0229】

【化28】



(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、

R_{18} は、H、 C_{1-5} アシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリール、またはフェニルであり、ここで、ヘテロアリールまたはフェニルは、必要に応じて、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1~5 個の置換基と置換され、

30

$R_{10} \sim R_{13}$ は、独立して、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

40

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

【0230】

50

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

【0231】

国際出願番号 PCT/US 2004/005555 号に開示の GPR 119 アゴニストの特定の例には、式 (II) に従う以下の化合物（本明細書中で B1 群と呼ぶ）が含まれる：6'-[4-(2-メトキシカルボニル-アセチル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；1-[4-(4-アセチル-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-6'-イルオキシ)-フェニル]-エタノン；6'-[4-(4-ヒドロキシ-ベンゼンスルホニル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(4-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(4-ベンゾイル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(2-メトキシ-エチル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(4-シクロペンチル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(4'-シアノ-ピフェニル-4-イルオキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-(4-スルホ-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-(4-ピロール-1-イル-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(4-カルバモイル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-(4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(2-アミノ-4-エタンスルホニル-フェノキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-[4-(4-オキソ-シクロヘキシル)-フェノキシ]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イルオキシ)-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-(4-[1,2,3]チアジダゾール-4-イル-フェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；6'-[4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3'-ニトロ-6'-[4-(3-オキソ-ブチル)-フェノキシ]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル；3-[4-(3'-ニトロ-4-プロピル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-6'-イルオキシ)-フェニル]-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル；4-[4-(3'-ニトロ-4-プロピル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-6'-イルオキシ)-フェニル]-ブタン-2-オン；4-{4-[3'-ニトロ-4-(ピリジン-2-イルスルファニ

10

20

30

40

50

ル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピペリジニル - 6' - イルオキシ] - フェニル} - ブタン - 2 - オン; および 3' - ニトロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 6' - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシ) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ピペリジニル。

【 0 2 3 2 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 5 5 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B 2 群と呼ぶ) が含まれる: 1 - [5 - (4 - ベンゾイル - フェノキシ) - 2 - ニトロ - フェニル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - { 5 - [4 - (2 - メトキシカルボニル - アセチル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [5 - (2 - アミノ - 4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 2 - ニトロ - フェニル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - { 2 - ニトロ - 5 - [4 - (3 - オキソ - ブチル) - フェノキシ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 4 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - エタノン; 3 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル; 5 - エタンスルホニル - 2 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニルアミン; { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - フェニル - メタノン; 1 - { 4 - ニトロ - 3 - [4 - (3 - オキソ - ブチル) - フェノキシ] - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 4 - { 4 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン; 1 - [3 - (4 - ベンゾイル - フェノキシ) - 4 - ニトロ - フェニル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; { 4 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - フェニル - メタノン; 1 - { 5 - [4 - (2 - カルボキシ - エチル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - { 5 - [4 - (2 - カルボキシ - 2 - オキソ - エチル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 1 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - ビニル - フェノキシ) - フェニル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル; 3 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - プロピオン酸; 3 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - 2 - オキソ - プロピオン酸; 1 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - ビニル - フェノキシ) - フェニル] - 4 - プロピル - ピペリジン; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ブタン - 1 - オン; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ペンタン - 1 - オン; 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - ヘキサン - 1 - オン; 4 - { 4 - [3 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - フェニル } - ブタン - 2 - オン; 1 - { 4 - [3 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - フェニル } - エタノン; { 4 - [3 - (4 - メトキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - フェニル } - フェニル - メタノン; 2 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - エタノン; 4 - (4 - { 3 - [4 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ニトロ - フェノキシ } - フェニル) - ブタン - 2 - オン; 4 - (4 - { 4 - ニトロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェノキシ } - フェニル) - ブタン - 2 - オン; 2 - { 1 - [2 - ニトロ - 5 - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェノキシ) - フェニル]

10

20

30

40

50

- ピペリジン - 4 - イルスルファニル } - ピリジン ; 2 - メチル - 5 - { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - フェニル } - 2 H - ピラゾール - 3 - オール ; 2 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン ; 5 - プロモ - 2 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェノキシ] - ピリジン ; 1 - (4 - { 4 - ニトロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピペリジン - 1 - イル] - フェノキシ } - フェニル) - エタノン ; 2 - { 1 - [5 - (4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 2 - ニトロ - フェニル] - ピペリジン - 4 - イルスルファニル } - ピリジン ; 1 - { 5 - [4 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - 4 - プロピル - ピペリジン ; 1 - { 5 - [3 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - フェノキシ] - 2 - ニトロ - フェニル } - 4 - プロピル - ピペリジン。

【 0 2 3 3 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 5 5 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B 3 群と呼ぶ) が含まれる : 5 - プロモ - 1 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン。

【 0 2 3 4 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 5 5 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B 4 群と呼ぶ) が含まれる : 6 ' - ベンゼンシルホニルアミノ - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6 ' - (ベンゼンシルホニル - メチル - アミノ) - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6 ' - (ベンゼンシルホニル - ブチル - アミノ) - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6 ' - (5 - エタンシルホニル - 2 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; 6 ' - (2 - プロモ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンシルホニルアミノ) - 3 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル ; { 4 - [3 ' - ニトロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 6 ' - イルアミノ] - フェニル } - フェニル - メタノン、および [3 ' - ニトロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 6 ' - イル] - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - アミン。

【 0 2 3 5 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 0 5 5 5 5 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で B 5 群と呼ぶ) が含まれる : 1 - [5 - (4 - ベンゾイル - フェニルアミノ) - 2 - ニトロ - フェニル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルおよび { 4 - [4 - ニトロ - 3 - (4 - プロピル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ] - フェニル } - フェニル - メタノン。

【 0 2 3 6 】

G P R 1 1 9 アゴニストの例は、国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号 (W O 0 5 / 0 0 7 6 4 7 号として公開) (その開示全体が本明細書中で参考として援用される) に記載されている。G P R 1 1 9 アゴニストとして国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の化合物は、式 (I I I) :

【 0 2 3 7 】

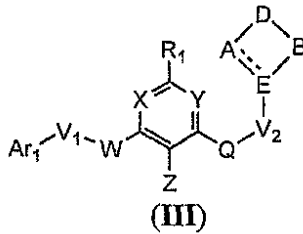
10

20

30

40

【化 2 9】



(式中、

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

D は、O、S、S(O)、S(O)₂、 CR_2R_3 、または N - R₂ であり、

E は、N、C、または CR_4 であり、

【 0 2 3 8】

【化 3 0】

は、E が N または CR_4 である場合、単結合であるか、または E が C の場合、二重結合であり、

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

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

W は、 NR_5 、O、S、S(O)、または S(O)₂ であるか、W は存在せず、

Q は、 NR_6 、O、S、S(O)、または S(O)₂ であり、

X は、N または CR_7 であり、

Y は、N または CR_8 であり、

Z は、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-2} アルキルアミノ、 C_{2-4} ジアルキルアミノ、カルバムイミドイル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-8} ジアシルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルチオカボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホニルアミノ、ホルミル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ハロゲン、アリール、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシカルバムイミドイル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびテトラゾリルからなる群から選択され、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、および複素環は、それぞれ、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-2} アルキルアミノ、 C_{2-4} ジアルキルアミノ、カルボ -

10

20

30

40

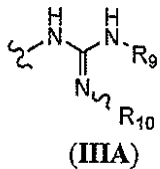
50

C₁ ~ 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ホルミル、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1、2、3、または4個の基と置換され、C₁ ~ 7 アルキルは、必要に応じて、アミノと置換されるか、

Zは、式(III A)：

【0239】

【化31】



10

(式中、

R₉は、H、C₁ ~ 8 アルキル、またはC₃ ~ 7 シクロアルキルであり、

R₁₀は、H、ニトロ、またはニトリルである)の基であり、

Ar₁は、それぞれ、必要に応じて、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、およびR₁₅と置換されるアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、R₁₁は、C₁ ~ 5 アシル、C₁ ~ 6 アシルスルホンアミド、C₁ ~ 5 アシルオキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、C₁ ~ 6 アルキルカルボキサミド、C₁ ~ 4 アルキルチオカルボキサミド、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホンアミド、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 アルキルチオ、C₁ ~ 4 アルキルチオウレイル、C₁ ~ 4 アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、カルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキルオキシ、C₂ ~ 6 ジアルキルアミノ、C₂ ~ 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ ~ 6 ジアルキルチオカルボキサミド、グアニジニル、ハロゲン、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルチオ、複素環、複素環オキシ、複素環スルホニル、複素環カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、C₄ ~ 7 オキソ - シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から選択され、C₁ ~ 5 アシル、C₁ ~ 6 アシルスルホンアミド、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、C₁ ~ 6 アルキルスルホンアミド、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 アルキルチオ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、C₂ ~ 6 ジアルキルアミノ、複素環、複素環カルボニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、必要に応じて、C₁ ~ 5 アシル、C₁ ~ 5 アシルオキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、C₁ ~ 4 アルキルカルボキサミド、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホンアミド、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 アルキルチオ、C₁ ~ 4 アルキルウレイル、カルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキルオキシ、C₂ ~ 6 ジアルキルアミノ、C₂ ~ 6 ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、フェニル、およびホスホノオキシからなる群から独立して選択される1 ~ 5個の置換基と置換され、C₁ ~ 7 アルキルおよびC₁ ~ 4 アルキルカルボキサミドは、それぞれ、必要に応じて、C₁ ~ 4 アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される1 ~ 5個の置換基と置換されるか、

R₁₁は、式(III B)：

20

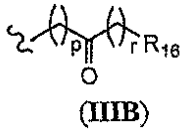
30

40

50

【0240】

【化32】



(式中、

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

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} は、独立して、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

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

R_1 、 R_7 、および R_8 は、それぞれ、独立して、H、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、およびヒドロキシルからなる群から選択され、

R_2 は、 C_{1-8} アルキル、アミノ、アリール、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルからなる群から選択される、ここで、 C_{1-8} アルキル、アリール、またはヘテロアリールは、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -ヘテロアルキレン、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルチオカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} ハ

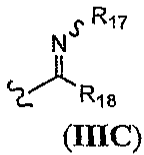
ロアルコキシ、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ハロアルキルスルフィニル、C₁~4ハロアルキルスルホニル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

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

R₂は、式(III C) :

【0241】

【化33】



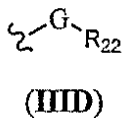
(式中、

R₁₇は、H、C₁~8アルキル、C₃~7シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはOR₁₉であり、R₁₈は、F、Cl、Br、CN、またはNR₂₀R₂₁であり、R₁₉は、H、C₁~8アルキル、またはC₃~7シクロアルキルであり、R₂₀およびR₂₁は、独立して、H、C₁~8アルキル、C₃~7シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである)の基であるか、

R₂は、式(III D) :

【0242】

【化34】



(式中、

Gは、

i) DがCR₂R₃である場合、-C(O)-、-C(O)NR₂₃-、-C(O)O-、-OC(O)NR₂₃-、-NR₂₃C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(S)NR₂₃-、-C(S)O-、-OC(S)-、-CR₂₃R₂₄-、-O-、-S-、-S(O)-、もしくは-S(O)₂-であるか、または

ii) DがNR₂の場合、-CR₂₃R₂₄C(O)-、-C(O)-、-CR₂₃R₂₄C(O)NR₂₅-、-C(O)NR₂₃-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(S)NR₂₃-、-C(S)O-、-CR₂₃R₂₄-、-S(O)₂-、もしくは結合であり、

ここで、R₂₃、R₂₄、およびR₂₅は、それぞれ、独立して、HまたはC₁~8アルキルであり、R₂₂は、C₁~5アシル、C₁~5アシルオキシ、C₂~6アルケニル、C₁~4アルコキシ、C₁~7アルキル、C₁~4アルキルアミノ、C₁~4アルキルカルボキサミド、C₁~4アルキルチオカルボキサミド、C₁~4アルキルスルホンアミド、C₁~4アルキルスルフィニル、C₁~4アルキルスルホニル、C₁~4アルキルチオ、C₁~4アルキルチオウレイル、C₁~4アルキルウレイル、アミノ、カルボ-C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、フェニル、フェノキシ、およびスルホン酸からなる群から選択される1～5個の置換基とそれぞれ必要に応じて置換されるH、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、または複素環であり、 $C_1 \sim 7$ アルキル、ヘテロアリール、フェニル、およびフェノキシは、それぞれ、必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオカルボキサミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルチオカボキシアミド、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオウレイル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1～5個の置換基と置換され、

10

20

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

R_4 、 R_5 、および R_6 は、それぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim 8$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 8$ アルキルは、必要に応じて、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、またはヘテロアリールと置換される)である。

【0243】

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

30

【0244】

国際出願番号PCT/US2004/022327号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(III)に従う以下の化合物(本明細書中で C_1 群と呼ぶ)が含まれる: 3-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(6-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[5-シアノ-6-(6-メタンズルホニル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; [6-(1-ヘキシル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]- (4-メタンズルホニル-フェニル)-アミン; [6-(1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル]- (4-メタンズルホニル-フェニル)-アミン; 4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシルエステル; {4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-イル}-ピリジン-3-イル-メタノン; (2-クロロ-ピリジン-3-イル)-{4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1

40

50

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

【 0 2 4 5 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 2 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [5 - ニトロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン ; 1 - { 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 , 3 - ジメチル - ブタン - 1 - オン ; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [5 - ニトロ -

10

20

30

40

50

6 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン ; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [5 - ニトロ - 6 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン ; { 6 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン ; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - { 6 - [1 - (3 - メチル - ブチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - アミン ; (4 - メタンスルホニル - フェニル) - [5 - ニトロ - 6 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン ; 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - { 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 , 3 - ジメチル - ブタン - 2 - オン ; { 6 - [1 - (2 - エトキシ - エチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン ; 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ; 4 - { 2 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - エチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ; 3 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、および 3 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルオキシメチル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。

【 0 2 4 6 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 3 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ; N - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 5 - ニトロ - N ' - ピペリジン - 4 - イル - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン ; 1 - { 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン、および 1 - { 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オン。

【 0 2 4 7 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 4 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - [6 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 5 - エチニル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [5 - エチニル - 6 - (2 - フルオロ - 4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 5 - エチニル - 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - フルオロ - ベンゾニトリル ; { 5 - エチニル - 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - アミン ; 4 - { 6 - [2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - スルファモイル - エチル) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸イソプロピルエステル； 4 - { 6 - [6 - (2 - フルオロ - エチル) - 2 - メチル -
 ピリジン - 3 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン
 - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 2 - [4 - フルオロ - 6 - (2 - イソブ
 ロポキシ - エチル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルオ
 キシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 6 - [2 , 5 - ジフ
 ルオロ - 4 - (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - フェニルアミノ
] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロ
 ピルエステル； 4 - { 5 - エチニル - 6 - [2 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - ピリジ
 ン - 2 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 -
 カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - プロピオニル
 スルファモイル - エチル) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキ
 シ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 6 - [2 - フルオロ -
 4 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン -
 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； および 4 - { 6
 - [2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - フェニルアミノ] -
 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピル
 エステル。

【 0 2 4 8 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニスト
 の特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 5 群と呼ぶ) が含ま
 れる： 4 - [5 - アセチル - 6 - (6 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルアミノ)
 - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル； 1
 - [4 - (1 - ベンジル - アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 6 - (6 - メタンスルホニル
 - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - イル] - エタノン； 4 - [5 - シアノ
 - 6 - (6 - プロピルアミノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキ
 シ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [5 - シアノ - 6 - (2
 - フルオロ - 4 - イソプロピルアミノ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [5 - シアノ - 6 - (2 -
 フルオロ - 4 - プロピルアミノ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [5 - シアノ - 6 - (2 - フルオ
 ロ - 4 - プロポキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [5 - シアノ - 6 - (6 - プロピル - ピリジ
 ン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イ
 ソプロピルエステル； 4 - { 5 - シアノ - 6 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルスル
 ファニル) - 2 - フルオロ - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリ
 ジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 5 - シアノ - 6 - [4 - (2 - ジメ
 チルアミノ - エタンスルホニル) - 2 - フルオロ - フェニルアミノ] - 3 - オキシ - ピリ
 ミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - {
 5 - シアノ - 6 - [2 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニ
 ルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピル
 エステル； 4 - { 5 - シアノ - 6 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - ブチルアミノ)
 - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソ
 プロピルエステル； 4 - [5 - シアノ - 6 - (2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル
 - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソ
 プロピルエステル； 4 - { 5 - シアノ - 6 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ)
 - 2 - フルオロ - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1
 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [5 - シアノ - 6 - (4 - ジメチルアミノ - 2
 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カル
 ボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 5 - シアノ - 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ピロ
 リジン - 1 - イル - エチルアミノ) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ }

10

20

30

40

50

- ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 -
メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
ペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 5 - シアノ - 6 - [2 - フルオ
ロ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - フェニルアミノ] - ピリミジン
- 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2
- フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキ
シ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [5 - シアノ - 6 - (2
- フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ]
- ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 -
モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] 10
- ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ
- 4 - プロポキシ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
ペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - プロ
ピルアミノ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
ン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メト
キシ - エチルアミノ) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ }
- ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 -
[(テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - フェニルアミノ } - 5 - メチ
ル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル
; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メタンスルホニル - エチルアミノ) - フェニル 20
アミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イ
ソプロピルエステル; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メタンスルホニル - エチ
ル) - メチル - アミノ] - フェニルアミノ } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ
) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (4 - プロモ - 2 ,
5 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペ
リジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ
- フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カ
ルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニ
ルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 30
フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カル
ボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イ
ルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
イソプロピルエステル; 4 - [5 - メチル - 6 - (2 - メチル - 6 - モルホリン - 4 - イ
ル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カ
ルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [5 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール -
2 - イル) - 6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジ
ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; (2 - フル
オロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - { 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2
, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - 40
ピリミジン - 4 - イル } - アミン; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - プロポキシ - フェニル
アミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イ
ソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メタンスルホニル - エトキ
シ) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1
- カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ -
エトキシ) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジ
ン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - イソ
プロポキシ - エトキシ) - フェニルアミノ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ
} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (6 - クロロ - 4 -
メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ 50

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

10

20

30

40

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

50

【 0 2 4 9 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 6 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - ({ [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - イソプロピル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル。

【 0 2 5 0 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 7 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 6 - [1 - (3 - メトキシ - プロピル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - プロパン - 2 - オール ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - イソプロポキシメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - シクロプロポキシ - エチルアミノ) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - カルボニル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メタンシルホニルアミノ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (4 - メトキシ - 6 ' - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 5 ' - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ) - プロパン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェノキシ) - エタノン ; N - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - アセトアミド ; N - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - アセトアミド ; N - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - アセトアミド ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - フェニル - アセトアミド ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - (4 - イソプロピル - フェニル) - アセトアミド ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンシルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド ; 4 - { 6 - [

10

20

30

40

50

2 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシ - プロパン - 1 - スルホニル) - フェノキシ] - 5 -
 メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエス
 テル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - イソプロポキシ - エチル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 -
 イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン
 酸イソプロピルエステル ; 4 - { 5 - メチル - 6 - [2 - メチル - 6 - (2 - ピリジン -
 2 - イル - エトキシ) - ピリジン - 3 - イルオキシ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } -
 ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (
 チオフェン - 2 - カルボニル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキ
 シ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (6 - { 6 - [(2 - イ
 ソプロポキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ } 10
 - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピ
 ルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - イソプロポキシ - エタンスルホニル) - 2 - メチル
 - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジ
 ン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - ヒドロキシ - エタン
 スルホニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4
 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (6 -
 アミノ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル
 オキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (2 - フルオロ - 4
 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - 6 - [1 - (3 - メチル - ブチル) -
 ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メ 20
 タンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル } - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン ; 1 - (3 , 4 - ジクロロ - フェ
 ニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 -
 メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン ; 1 - (3
 - クロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタ
 ノン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メ
 チル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - チオフェン - 3 -
 イル - エタノン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ
) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - フェニ 30
 ル - エタノン ; 1 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ]
 - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン ; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フ
 ェノキシ) - 5 - メチル - 6 - [1 - (4 - メチル - ペンチル) - ピペリジン - 4 - イル
 オキシ] - ピリミジン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 -
 イソプロポキシ - プロパン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタン
 スルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1
 - イル } - 4 - イソプロポキシ - ブタン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ -
 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] -
 ピペリジン - 1 - イル } - 3 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - オン ; 2 - { 4 - [6 - (2 -
 フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオ 40
 キシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イ
 ル) - エタノン ; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチ
 ル - 6 - [1 - (5 - メチル - ヘキシル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン
 ; 3 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル
 - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロパン - 1
 - スルホン酸 ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ)
 - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - チオフェ
 ン - 2 - イル - エタノン ; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 50

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

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

10

20

30

40

50

エノキシ } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸
 イソプロピルエステル ; (S) - 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシ
 - ピペリジン - 1 - イル) - エチル] - フェノキシ } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; (R) - 4 - (5 - エ
 チニル - 6 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エ
 チル] - フェノキシ } - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イ
 ソプロピルエステル ; (S) - 4 - (2 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシ -
 ピペリジン - 1 - イル) - エチル] - フェノキシ } - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルオ
 キシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [4 - フルオロ
 - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチ
 ル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル
 ; 4 - { 5 - エチニル - 6 - [4 - フルオロ - 6 - (2 - メタンスルホニル - エチル) -
 ピリジン - 3 - イルオキシ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボ
 ン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 2 - [2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - イソプロポキ
 シ - エチル) - フェノキシ] - 3 - メチル - ピリジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン -
 1

10

- カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - プロピオニ
 ルスルファモイル - エチル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ
 } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4
 - (2 - スルファモイル - エチル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル
 オキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 , 5 - ジ
 フルオロ - 4 - (2 - スルファモイル - エチル) - フェノキシ] - 5 - エチニル - ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6
 - [2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル)
 - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボ
 ン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - メタンスルホ
 ニル - エチル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジ
 ン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (2 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (6
 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - フェノキシ } - 3 - メチル - ピリジン -
 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (6 - { 2
 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - フェノキシ
 } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロ
 ピルエステル ; 4 - [6 - (3 - フルオロ - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルオキシ) -
 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピル
 エステル ; 4 - [6 - (5 ' - メトキシ - 6 - メチル - [2 , 2 '] ビピリジニル - 5 -
 イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン
 酸イソプロピルエステル ; 4 - { 5 - エチニル - 6 - [2 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシ
 - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン
 - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシ
 - ピリジン - 2 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ }
 - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (6 - { 2 , 5 - ジフルオロ
 - 4 - [2 - (3 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エチル] - フェノキシ } - 5 -
 メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエ
 ステル ; および 4 - (6 - { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシ - ピペリジン
 - 1 - イル) - エチル] - フェノキシ } - 5 - エチニル - ピリミジン - 4 - イルオキシ)
 - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル。

20

30

40

【 0 2 5 1 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニスト
 の特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 8 群と呼ぶ) が含ま

50

れる：4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - [6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ; (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; 4 - [5 - エチル - 6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - イソプロポキシ - エチルアミノ) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [5 - メチル - 6 - (2 - メチル - 6 - ペンチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - エタノン ; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - 6 - [1 - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エタノン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン ; 4 - { 6 - [6 - (2 - メトキシ - エタンスルホニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン ; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - ヒドロキシ - エチルカルバモイル) - メチル] - フェノキシ } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (5 - ヨード - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [N - (2 - イソプロポキシ - エチル) - カルバムイミドイル] - フェノキシ } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (4 - カルボキシ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン ; 4 - [6 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [5 - シクロプロピル - 6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [6 - (2 - メタンスルホニル - エチルアミノ) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メ

チル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - 酪酸 ; 2
 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピ
 リミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (3 - トリフルオロメチル
 - フェニル) - エタノン ; 4 - { 6 - [6 - (2 - メトキシ - エチルスルファニル) - 2
 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } -
 ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 1 - (2 , 5 - ジメトキシ - フェニ
 ル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メ
 チル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン ; 2 - { 4 -
 [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン
 - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン ; 4
 - [6 - (6 - クロロ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 2 - { 4
 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エ
 タノン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 -
 メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (4 - トリフル
 オロメチル - フェニル) - エタノン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスル
 ホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 -
 イル } - 3 , 3 - ジメチル - ブタン - 2 - オン ; 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 -
 メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ
 ジン - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 3 - イル - エタノン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ]
 - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 2 - オン ; 4 - (6 - { 2 - フルオロ - 4 - [(2
 - イソプロポキシ - エチルカルバモイル) - メチル] - フェノキシ } - 5 - メチル - ピリ
 ミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 2 - {
 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (4 - メタンスルホニル - フェ
 ニル) - エタノン ; 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ -
 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - イル } - エタノン ; 4 - (2 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタン
 スルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - イル } - アセチル) - ベンゾニトリル ; 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2
 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピ
 リミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン ; 4 - { 6 - [2 - フ
 ルオロ - 4 - (2 - イソプロポキシ - エチルカルバモイル) - フェノキシ] - 5 - メチル
 - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;
 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル -
 ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 1 - オン ; 1 - { 4
 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - ペンタン - 1 - オン ; 4 - [6 - (2
 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ
 ジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メ
 タンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル } - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4
 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペ
 リジン - 1 - イル } - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オン ; 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ]
 - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - メチル - ヘキサ - 1 - オン ; 4 - { 6 - [2 - フルオ
 ロ - 4 - (2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 -

10

20

30

40

50

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

- 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ } - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシカルバモイル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルカルバモイル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (4 - カルボキシメチル - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (4 - ジメチルカルバモイルメチル - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - スルファモイル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - プロピオニルスルファモイル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボ

10

20

30

40

50

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

6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (S) - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル ; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (R) - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル ; 4 - [6 - (2 - アミノ - 4 - エタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; (1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 3 - アミノ - 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - メチル - ペンタン - 1 - オン ; 2 - アミノ - 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ブタン - 1 - オン ; 4 - { 6 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロポキシ - エトキシ) - フェノキシ] - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; および 4 - [5 - メチル - 6 - (4 - スルホ - フェノキシ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル。

10

20

30

40

【 0 2 5 2 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 9 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - ({ シクロプロピル - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ; 4 - ({ シクロプロピル - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - ({ [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - イソプロピル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; および 4 - ({ シクロプロピルメチル - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル。

【 0 2 5 3 】

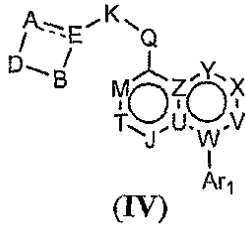
国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 3 2 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I I I) に従う以下の化合物 (本明細書中で C 1 0 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル。

【 0 2 5 4 】

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

【 0 2 5 5 】

【化 3 5】



(式中、

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

D は、O、S、S(O)、S(O)₂、 CR_1R_2 、または N-R₂ であり、ここで、R₁ は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、およびヒドロキシルからなる群から選択され、

E は、N、C、または CR_3 であり、ここで、R₃ は、H または C_{1-8} アルキルであり、

【 0 2 5 6】

【化 3 6】

は、E が N または CR_3 である場合、単結合であるか、または E が C である場合、二重結合であり、

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

Q は、 NR_4 、O、S、S(O)、または S(O)₂ であり、ここで、R₄ は H または C_{1-8} アルキルであり、 C_{1-8} アルキルは、必要に応じて、 C_{2-8} ジアルキルアミンで置換され、

T は、N または CR_5 であり、

M は、N または CR_6 であり、

J は、N または CR_7 であり、

U は、C または N であり、

V は、N、 CR_8 であるか、V は結合であり、

W は、N または C であり、

X は、O、S、N、 CR_9 、または NR_{11} であり、

Y は、O、S、N、 CR_{10} 、または NR_{12} であり、

Z は、C または N であり、

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、および R₁₀ は、それぞれ、独立して、H、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、および C_{3-6} シクロアルキルは、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキ

10

20

30

40

50

シ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{1-4} ジアルキルチオカボキシアミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され

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

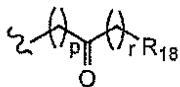
Ar_1 は、それぞれ、必要に応じて、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} で置換されるアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 R_{13} は、 C_{1-5} アシル、 C_{1-6} アシルスルホンアミド、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルチオカボキシアミド、グアニジニル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、複素環、複素環オキシ、複素環スルホニル、複素環カルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールカルボニル、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{4-7} オキソ - シクロアルキル、フェノキシ、フェニル、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から選択され、 C_{1-5} アシル、 C_{1-6} アシルスルホンアミド、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、アリールスルホニル、カルバムイミドイル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、複素環、複素環カルボニル、ヘテロアリール、フェノキシ、およびフェニルは、必要に応じて、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアル

コキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシル、ニトロ、フェニル、およびホスホノオキシからなる群から選択される1~5個の置換基と置換され、 C_{1-7} アルキルおよび C_{1-4} アルキルカルボキサミドは、必要に応じて、 C_{1-4} アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される1~5個の置換基と置換されるか、

R_{13} は、式 (IVA) :

【0257】

【化37】



(IVA)

10

(式中、

「p」および「r」は、独立して、0、1、2、または3であり、

R_{18} は、H、 C_{1-5} アシル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリール、またはフェニルであり、ここで、ヘテロアリールまたはフェニルは、必要に応じて、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、およびヒドロキシルから独立して選択される1~5個の置換基と置換される)の基であり、

20

R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} は、それぞれ、独立して、H、 C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択されるか、

30

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

R_2 は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、アミノ、アリール、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、およびヒドロキシルからなる群から選択され、ここで、 C_{1-8} アルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、必要に応じて、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} -ヘテロアルキレン、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルチオカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルチオウレイル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル

40

50

、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキルチオ、ハロゲン、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1 ~ 5個の置換基と置換されるか、

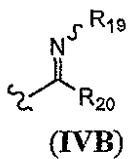
R₂ は、Ar₂ - Ar₃ であり、ここで、Ar₂ および Ar₃ は、それぞれ、独立して、H、C₁ ~ 5 アシル、C₁ ~ 5 アシルオキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 8 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルカルボキサミド、C₁ ~ 4 アルキルチオカルボキサミド、C₁ ~ 4 アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 アルキルチオ、アミノ、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、カルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ 6 - シクロアルキル、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、C₂ ~ 6 ジアルキルカルボキサミド、C₁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

10

R₂ は、式 (IVB) :

【0258】

【化38】



20

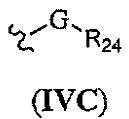
(式中、

R₁₉ は、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはOR₂₁ であり、R₂₀ は、F、Cl、Br、CN、またはNR₂₂R₂₃ であり、R₂₁ は、H、C₁ ~ 8 アルキル、またはC₃ ~ 7 シクロアルキルであり、R₂₂ およびR₂₃ は、独立して、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである)の基であるか、

R₂ は、式 (IVC) :

【0259】

【化39】



30

(式中、

G は、

i) DがCR₂R₃ である場合、-C(O)-、-C(O)NR₂₅-、-NR₂₅C(O)-、-NR₂₅C(O)O-、-OC(O)NR₂₅-、-CR₂₅R₂₆NR₂₇C(O)-、-CR₂₅R₂₆C(O)NR₂₇-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(S)NR₂₅-、-C(S)O-、-OC(S)-、-CR₂₅R₂₆-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂- もしくは結合であるか、または

40

ii) DがNR₂ である場合、-CR₂₅R₂₆C(O)-、-C(O)-、-CR₂₅R₂₆C(O)NR₂₇-、-C(O)NR₂₅-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(S)NR₂₅-、-C(S)O-、-CR₂₅R₂₆-、-S(O)₂-、もしくは結合であり、

ここで、R₂₅、R₂₆、およびR₂₇ は、それぞれ、独立して、HまたはC₁ ~ 8 アルキルであり、R₂₄ は、C₁ ~ 5 アシル、C₁ ~ 5 アシルオキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルアミノ、C₁ ~ 4 アルキルカルボキサミド、C₁ ~ 4 アルキルチオカルボキサミド、C₁ ~ 4 アルキルスルホンアミ

50

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

10

20

30

40

50

【0260】

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

【0261】

国際出願番号PCT/US2004/022417号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(IV)に従う以下の化合物(本明細書中でD1群と呼ぶ)が含まれる: 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル; 4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-4-(ペペリジン-4-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン; {4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-イル}-ピリジン-3-イル-メタノン; (3-フルオロ-フェニル)-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-イル}-メタノン; (1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-{4-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-イル

} - メタノン ; (5 - t e r t - ブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) -
 { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; 4 - [1 - (4 - メタ
 ンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ; 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] -
 ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル ; 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジ
 ン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル ; フラン - 2 - イル - { 4 - [1 - (4 - メタ
 ンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ]
 - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イ
 ル } - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - メタノン ; 2 - { 4 - [1 - (4 -
 メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオ
 キシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 3 - イル - エタノン ; 2 - { 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン ; { 4 -
 [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) -
 メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (2 - メチル - ピリジ
 ン - 3 - イル) - メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (6
 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フ
 ェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - イル } - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - メタノン ; 2 - { 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - チオフエン - 2 - イル - エタノン ; 4 -
 (1 - ベンジル - アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 1 - (4 - メタンスルホニル - フェニ
 ル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; 3 - [1 - (4 - メタンスルホニル -
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン
 - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ; 1 - { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル } - 3 , 3 - ジメチル - ブタン - 2 - オン ; { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - イル } - ピラジン - 2 - イル - メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - イル } - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ; { 4 - [1 -
 (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
 イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - イル - メタノン ; { 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリダジン - 4 - イル - メタノン ; { 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - チオフエン - 2 - イル - メタノン ; (3 ,
 4 - ジメチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル } - メタノン ; 3 - t e r t - ブトキシ - 1 - { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ; (3 - { 4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピル) - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエ
 ステル ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (6 - トリフルオロメチ
 ル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル)
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シクロヘキシル } -
 カルバミン酸 tert - ブチルエステル ; N - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル)
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - シクロヘキサン - 1 , 4 -
 ジアミン ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (4 - メチル - [1 ,
 2 , 3] チアジダゾール - 5 - イル) - メタノン ; (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール 10
 ル - 4 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; (2
 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル
 - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジ
 ン - 1 - イル } - メタノン ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (3
 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - メタノン ; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニ
 ル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ
 ジン - 1 - カルボチオ酸ピリジン - 4 - イルアミド ; N - { 4 - [1 - (4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シ
 クロヘキシル } - ニコチンアミド ; 3 - tert - ブトキシ - N - { 4 - [1 - (4 - メ
 タンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミ
 ノ] - シクロヘキシル } - プロピオンアミド ; { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フ
 ェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シクロヘキシ
 ル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル ; (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール
 - 4 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; 4 - [1
 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル
 ; 3 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルオキシ] - アゼチジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル ; 4 - [1 - (4 - メ
 タンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸プロピルエステル ; 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 -
 カルボン酸 tert - ブチルエステル ; 4 - [1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボ
 ン酸 tert - ブチルエステル ; { 4 - [1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シクロヘキシル } - カルバミ
 ン酸 tert - ブチルエステル ; { 4 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シクロヘキシル } - カルバミン酸 t
 ert - ブチルエステル ; N - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ; { 3
 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル)
 - メタノン ; { 3 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - (2 - メチル - ピリ
 ジン - 3 - イル) - メタノン ; { 3 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - (50

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

10

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

20

30

40

50

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

【 0 2 6 2 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 2 群と呼ぶ) が含まれる: 4 - ({ [1 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 2 - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エタノン; 2 - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - エタノン; 2 - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - ピリジン - 2 - イル - エタノン; (2 , 5 - ジメチル - フラン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン; 4 - ({ (2 - ジメチルアミノ - エチル) - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - ({ (2 - ジメチルアミノ - エチル) - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert

t - ブチルエステル; 4 - (2 - { エチル - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミノ } - エチル) - ピペラ
 ジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル -
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペ
 リジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - { 2 - [1 - (4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - エ
 チル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル; 4 - { 2 - [1 - (4 - メタンス
 ルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] -
 プロピル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - スルフィニル] - 10
 ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホ
 ニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - スルホニル] - ピペ
 リジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メ
 タンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスル
 ファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - [1 - (2 -
 フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル; 4 - [1 -
 (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メトキシ - エチル
 エステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
 3 , 3 - ジメチル - ブチルエステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル
 - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピ
 ペリジン - 1 - カルボン酸 4 - メチル - ペンチルエステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ -
 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル; 4 - [1
 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロブチルメチ
 ルエステル; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン
 酸 2 - シクロプロピル - エチルエステル; (5 - プロモ - フラン - 2 - イル) - { 4 - [1
 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン; { 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - フラ
 ン - 2 - イル) - メタノン; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ペン
 チルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - エチル - プロ
 ピルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エチル - ブチ
 ルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロペンチルメチ
 ルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - ピロリジン - 1
 - イル - エチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - モ
 ルホリン - 4 - イル - エチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カル
 ボン酸エチルエステル; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾ

10

20

30

40

50

ロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 , 2 -
 ジメチル - プロピルエステル ; (5 - ブチル - ピリジン - 2 - イル) - { 4 - [1 - (4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル
 オキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; エチル - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メ
 タンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] -
 (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イルメチル)
 - アミン ; エチル - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 ' - トリフルオロメチル - 3 , 4
 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イルメチル) - アミン
 ; [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イル] - (5 ' - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H -
 [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イル) - アミン ; 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタ
 ンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 イソプロピルエステル ; 5 ' - フルオロ - 4 - [1 - (4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル ; 4 - [1 -
 (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 4 - イルオキシ] - 5 ' - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 ']
 ビピリジニル ; 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 6 ' - 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 ; [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 -
 (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - ピロリジン
 - 3 - イル] - アミン ; [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1
 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (3 - イソプロピル - [1
 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - ピロリジン - 3 - イル] - アミン ; (4
 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニ
 ル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ
 ジン - 1 - イル } - メタノン ; 1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル)
 - 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル)
 - ピロリジン - 3 - イルオキシ] - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; 1 - (2
 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1
 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; (5 ' - フルオロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒド
 ロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル ; - 4 - イル) - [1 - (4 - メタンスルホニル -
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ; (5 - ブ
 ロモ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フ
 ェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - イル } - メタノン ; 3 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピロリジン - 1 - カ
 ルボン酸 tert - ブチルエステル ; 3 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1
 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カ
 ルボン酸 tert - ブチルエステル ; 3 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1
 - カルボン酸 イソプロピルエステル ; (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [1
 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イ
 ル) - { 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン ; { 4 - [1 - (4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ

10

20

30

40

50

ルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - (1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - メタノン; (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - { 4 - [1
 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ
 - フェニル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (4 -
 クロロ - 3 - ニトロ - フェニル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) -
 1

H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 10
 メタノン; 1 - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - 3 - メチル - ブタ
 ン - 1 - オン; { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - (6 - ピラゾール
 - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン; (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 3 - イル)
) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (5 , 6 - ジクロ
 ロ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタ
 ノン; (5 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 20
 1 - イル} - メタノン; 5 - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボニル}
 - ニコチン酸; (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニ
 ル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ
 ジン - 1 - イル} - メタノン; 3 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t
 e r t - ブチルエステル; { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - (6 -
 ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン; (6 - イソブチルアミノ - ピ
 リジン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン;
 (6 - エチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - イル} - メタノン; (6 - シクロブチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [1
 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (6 - イソプロピルアミノ - ピリ
 ジン - 3 - イル) - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; [30
 6 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - { 4 - [1 - (4 - メタ
 ンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニ
 ル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 -
 イル} - [6 - (1 - プロピル - ブチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン; 5
 - ベンジルオキシ - 2 - { 4 - [1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボニル} - ピ
 ラン - 4 - オン; ベンゾ [c] イソオキサゾール - 3 - イル - { 4 - [1 - (4 - メタ
 ンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ]
 - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - { 4 - [40
 1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 50

4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (4 - ヨード - ピリジン - 2 -
 イル) - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 -
 d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; 1 - {4 - [1 - (4 -
 メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - ブタン - 2 - オン; 2 - (5 - プロモ - ピ
 リジン - 3 - イル) - 1 - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタノ
 ン; (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - イル} - メタノン; (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - {4 - [1 - (4 - メ
 タンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキ
 シ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - {4
 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (2 - クロロ - 5 - フルオ
 ロ - ピリジン - 3 - イル) - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタ
 ノン; {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - [5 - (2 - メチル - ピロ
 リジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン; {4 - [1 - (4 - メタ
 ンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - イル} - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン; 5 - {
 4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボニル} - ニコチノニトリル; {4 - [1 -
 (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) -
 メタノン; (2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニ
 ル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリ
 ジン - 1 - イル} - メタノン; (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - {4 - [1 - (4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル
) - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; {4 - [1 - (4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - (4 - メトキシ - チオフエン - 3 - イル) - メタ
 ノン; 2 - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 -
 d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボニル} - ビラン - 4 - オン
 ; (5 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - {4 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスル
 ホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - イル} - メタノン; (4 - エトキシ - フェニル) - {4 - [1 - (2 - フ
 ルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; {4 - [1 - (4 - メタン
 スルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] -
 ピペリジン - 1 - イル} - (5 - ピリジン - 2 - イル - チオフエン - 2 - イル) - メタ
 ノン; (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - {4 - [1 - (4 - メタンスルホニル - フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1
 - イル} - メタノン; (5 - アミノ - ピリジン - 2 - イル) - {4 - [1 - (2 - フルオ
 ロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4
 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - メタノン; {4 - [1 - (2 - フルオロ - 4
 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル} - [5 - (3 - メチル - ブチルアミノ) - ピリジン -

10

20

30

40

50

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

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

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

10

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

20

30

40

50

キシ] - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン。

【0263】

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

10

【0264】

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

20

30

40

50

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

10

【 0 2 6 5 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 5 群と呼ぶ) が含まれる：4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル。

20

【 0 2 6 6 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 6 群と呼ぶ) が含まれる：3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン；3 - フルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル } - N - プロピオニル - ベンゼンスルホンアミド；3 - フルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル；3 - フルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン；3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル } - N - プロピオニル - ベンゼンスルホンアミド；3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル；3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゼンスルホンアミド；3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン；3 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン；7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチル

30

40

50

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

【 0 2 6 7 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニスト
 の特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 7 群と呼ぶ) が含まれ
 る : 4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - イソオキサゾロ [4 , 5 - d] ピ
 リミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル。

【 0 2 6 8 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニスト
 の特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 8 群と呼ぶ) が含まれ
 る : 4 - ({ エチル - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - イソオキサゾロ [4
 , 5 - d] ピリミジン - 7 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸
 t e r t - ブチルエステル ; 4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - イソオキ
 サゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 7 - イルスルファニル] - ピペリジン - 1 - カルボン
 酸 t e r t - ブチルエステル ; および 4 - [3 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) -
 イソオキサゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボ
 ン酸イソプロピルエステル。

【 0 2 6 9 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニスト

10

20

30

40

50

の特定の例には、式(IV)に従う以下の化合物(本明細書中でD9群と呼ぶ)が含まれる：4-[8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-[1,7]ナフチリジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル。

【0270】

国際出願番号PCT/US2004/022417号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(IV)に従う以下の化合物(本明細書中でD10群と呼ぶ)が含まれる：4-[8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(4-メチルスルファニル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(4-メタンスルホニル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(4-イソプロポキシ-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(4-プロモ-2-フルオロ-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(2-フルオロ-4-プロピオニルスルファモイル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(2-フルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(2,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；4-[8-(2,5-ジフルオロ-4-スルファモイル-フェニル)-キノリン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステル；2,5-ジフルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド；4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-キノリン；8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン；8-(2,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン；3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド；3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゾニトリル；3-フルオロ-4-{4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン-8-イル}-N-プロピオニル-ベンゼンスルホンアミド；8-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-4-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-キノリン；2,5-ジフルオロ-4-{4-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン-8-イル}-ベンゼンスルホンアミド；4-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-8-(6-メトキシ-2-メチル-ピリジン-3-イル)-キノリン；8-(4-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-シクロヘキシルオキシ]-キノリン；8-(2,5-ジフルオロ-4-メタンスルホニル-フェ

10

20

30

40

50

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

10

【 0 2 7 1 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニスト
 の特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 1 1 群と呼ぶ) が含ま
 れる : 4 - [8 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリド [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル ; 4 - [8 - (2 - フルオロ - 4 - プロピオニルスルファモイル - フェニル) - ピリド
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピ
 ルエステル ; 4 - [8 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル ; 4 - [8 - (2 - フルオロ - 4 - スルファモイル - フェニル) - ピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 -
 [8 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル ; 4 - [8 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル ; 4 - [8 - (6 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル ; 4 - [8 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - スルファモイル - フェニル) - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル ; 8 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - [1 - (3 - イソプロピ
 ル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 リド [3 , 4 - d] ピリミジン ; 3 - フルオロ - 4 - { 4 - [1 - (3 - イソプロピル -
 [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリド
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - イル } - N - プロピオニル - ベンゼンスルホンアミド ;
 3 - フルオロ - 4 - { 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール
 - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 -
 イル } - ベンゾニトリル ; 3 - フルオロ - 4 - { 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 ,
 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリド [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 8 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ; 8 - (2 , 5 - ジフルオロ
 - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4]
 オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリド [3 , 4 - d]
 ピリミジン ; 8 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - [1 - (3
 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ; 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 ,
 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 8 - (6 - メ
 トキシ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ; 2 , 5
 - ジフルオロ - 4 - { 4 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール
 - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 -
 イル } - ベンゼンスルホンアミド ; 8 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェ
 ニル) - 4 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) -

20

30

40

50

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

【 0 2 7 2 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 1 2 群と呼ぶ) が含まれる : 3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン ; 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル } - N - プロピオニル - ベンゼンスルホンアミド ; 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル ; 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ; 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン ; 3 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン ; 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン ; 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ; 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ペペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - プロピオニルスルファモイル - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ペペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ペペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - スルファモイル - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ペペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ペペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピル

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

10

20

30

40

50

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

【 0 2 7 3 】

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 1 3 群と呼ぶ) が含まれる : 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - プロピオニルスルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - スルファモイル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 4 - [3 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル)

10

20

30

40

50

国際出願番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 2 4 1 7 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (I V) に従う以下の化合物 (本明細書中で D 1 4 群と呼ぶ) が含まれる： 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - プロピオニルスルファモイル - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (2 - フルオロ - 4 - スルファモイル - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (6 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - スルファモイル - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン； 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル } - N - プロピオニル - ベンゼンスルホンアミド； 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル； 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゼンスルホンアミド； 3 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン； 3 - (4 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン； 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン； 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - { 7 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゼンスルホンアミド； 3 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン； 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル } - N - プロピオニル - ベンゼンスルホンアミド； 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル } - ベンゾニトリル； 3 - フルオロ - 4 - { 7 - [4 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4

10

20

30

40

50

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

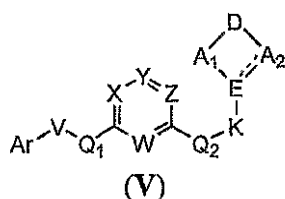
10

【0275】

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

【0276】

【化40】



20

(式中、

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

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

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

30

【0277】

【化41】

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

Kは、存在しないか、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、カルボキシ、シアノ、およびハロゲンからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と必要に応じて置換されるC₃-6シクロアルキレンまたはC₁-3アルキレンであり、

Q₁は、NR₄、O、S、S(O)、またはS(O)₂であり、ここで、R₄は、H、C₁-6アシル、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、またはC₃-7-シクロアルキル-C₁-3-アルキレンであり、C₁-6アルキルは、必要に応じて、C₁-6アシル、C₁-6アシルオキシ、C₂-6アルケニル、C₁-6アルコキシ、C₁-6アルキル、C₁-6アルキルアミノ、C₁-6アルキルカルボキサミド、C₂-6アルキニル、C₁-6アルキルスルホンアミド、C₁-6アルキルスルフィニル、C₁-6アルキルスルホニル、C₁-6アルキルチオ、C₁-6アルキルチオカルボキサミド、C₁-6アルキルチオウレイル、C₁-6アルキルウ

40

50

レイル、アミノ、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃₋₆ シクロアルキル、ジ - C₁₋₆ - アルキルカルボキサミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルスルホンアミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルチオカルボキサミド、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロゲン、C₁₋₆ ハロアルキルスルフィニル、C₁₋₆ ハロアルキルスルホニル、C₁₋₆ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

Q₂ は存在しないか、NR₅ またはOであり、ここで、R₅ は、H、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、またはC₃₋₇ - シクロアルキル - C₁₋₃ - アルキレンであり、C₁₋₆ アルキルは、必要に応じて、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボキサミド、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルキルスルホンアミド、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁₋₆ アルキルチオウレイル、C₁₋₆ アルキルウレイル、アミノ、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃₋₆ シクロアルキル、ジ - C₁₋₆ - アルキルカルボキサミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルスルホンアミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルチオカルボキサミド、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロゲン、C₁₋₆ ハロアルキルスルフィニル、C₁₋₆ ハロアルキルスルホニル、C₁₋₆ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1つまたは複数の置換と置換され、

Wは、NまたはCHであり、

Xは、NまたはCR₆であり、

Yは、NまたはCR₇であり、

Zは、NまたはCR₈であり、

Vは、存在しないか、C₁₋₃ ヘテロアルキレンまたはC₁₋₃ アルキレンであり、ここで、それぞれ、必要に応じて、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₁₋₃ ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

R₆、R₇、およびR₈は、それぞれ、独立して、H、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボキサミド、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルキルスルホンアミド、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁₋₆ アルキルチオウレイル、C₁₋₆ アルキルウレイル、アミノ、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃₋₆ シクロアルキル、ジ - C₁₋₆ - アルキルカルボキサミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルスルホンアミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルチオカルボキサミド、C₁₋₆ ハロアルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロゲン、C₁₋₆ ハロアルキルスルフィニル、C₁₋₆ ハロアルキルスルホニル、C₁₋₆ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルキニル、およびC₃₋₆ シクロアルキルは、それぞれ、必要に応じて、C₁₋₆ アシル、C₁₋₆ アシルオキシ、C₂₋₆ アルケニル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルカルボキサミド、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルキルスルホンアミド、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルチオカルボキサミド、C₁₋₆ アルキルチオウレイル、C₁₋₆ アルキルウレイル、アミノ、ジ - C₁₋₆ - アルキルアミノ、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃₋₆ シクロアルキル、ジ - C₁₋₆ - アルキルカルボキサミド、ジ - C₁₋₆ - アルキルスルホンアミド、ジ - C

10

20

30

40

50

C_{1-6} - アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

R_9 は、 R_{9-13} と必要に応じて置換されたアリーールまたはヘテロアリーールであり、

R_9 は、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルチオウレイル、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、アリーール、アリーールカルボニル、アリーールスルホニル、ジ- C_{1-6} - アルキルアミノ、カルバムイミドイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、ジ- C_{1-6} - アルキルカルボキサミド、ジ- C_{1-6} - アルキルスルホンアミド、ジ- C_{1-6} - アルキルチオカルボキサミド、グアニジン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、複素環、複素環スルホニル、ヘテロアリーール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、 C_{3-6} オキソ-シクロアルキル、フェノキシ、スルホンアミド、スルホン酸、およびチオールからなる群から選択され、ここで、それぞれの利用可能な R_9 は、必要に応じて、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルスルホンアミド、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルチオウレイル、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、アリーール、アリーールカルボニル、アリーールスルホニル、ジ- C_{1-6} - アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、ジ- C_{1-6} - アルキルカルボキサミド、ジ- C_{1-6} - アルキルスルホンアミド、ジ- C_{1-6} - アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールカルボニル、ヘテロアリーールスルホニル、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と置換され、

R_{10-13} は、独立して、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルチオウレイル、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、ジ- C_{1-6} - アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、ジ- C_{1-6} - アルキルカルボキサミド、ジ- C_{1-6} - アルキルスルホンアミド、ジ- C_{1-6} - アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、ニトロ、およびチオールからなる群から選択されるか、2つの隣接した基がこれらが結合する原子と共に5、6、または7員環のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、または複素環基を形成し、ここで、5、6、または7員環は、必要に応じて、ハロゲンと置換され、

R_2 は、H、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスル

10

20

30

40

50

イニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルチオウレイル、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、アリール、アリールカルボニル、アリーロキシ、ジ- C_{1-6} - アルキルアミノ、カルバムイミドイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、ジ- C_{1-6} - アルキルカルボキサミド、ジ- C_{1-6} - アルキルスルホンアミド、ジ- C_{1-6} - アルキルチオカルボキサミド、グアニジン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-3} - アルキレン、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリーロキシ、複素環カルボキサミド、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から選択され、ここで、それぞれの利用可能な R_2 は、必要に応じて、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルチオウレイル、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、アリール、ジ- C_{1-6} - アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、ジ- C_{1-6} - アルキルカルボキサミド、ジ- C_{1-6} - アルキルスルホンアミド、ジ- C_{1-6} - アルキルチオカルボキサミド、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換され、 C_{1-6} アルキルは、さらに、必要に応じて、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、ジ- C_{1-6} - アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル、ジ- C_{1-6} - アルキルカルボキサミド、ジ- C_{1-6} - アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、ヒドロキシルアミノ、およびニトロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基と置換される) またはその窒素酸化物である。

【0278】

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

【0279】

米国特許第60/577,354号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(V)に従う以下の化合物(本明細書中でE1群と呼ぶ)が含まれる: 4-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-6-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-ピリミジン; {6-[4-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-(4-メタンスルホニル-フェニル)-アミン; 4-{[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-({[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-({[6-(4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]

10

20

30

40

50

-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
; 4-({[6-(2,5-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-
メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
4-[({ 6-[(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル)-アミノ] -ピリ
ミジン-4-イル}-メチル-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert
t-ブチルエステル; (2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-{ 6-[4
-(3-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-
アミン; 4-({メチル-[6-(2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-ピリミジ
ン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル; 4-({メチル-[6-(2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ)-ピリミジ
ン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル; 4-[(メチル-{ 6-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ] -ピリミジ
ン-4-イル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル; 4-[({ 6-[(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-メチル
-アミノ] -ピリミジン-4-イル}-メチル-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-
カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({ [6-(2-フルオロ-4-メタンスル
ホニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピ
ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({ [6-(4-シアノ-2-フル
オロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペ
リジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-[({ 6-[4-(2-メタン
スルホニル-エチル)-フェニルアミノ] -ピリミジン-4-イル}-メチル-アミノ)
-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({ [6-(
4-エチルスルファニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ
}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({ [6-(
4-イソプロピルスルファニル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル
-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-(
{ [6-(4-エチルスルファモイル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メ
チル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4
-({メチル-[6-(4-メチルスルファモイル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4
-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
; 4-({ [6-(4-ジメチルスルファモイル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-
イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル; 4-({メチル-[6-(4-メチルスルファモイルメチル-フェニルアミノ)
-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert
-ブチルエステル; 4-({メチル-[6-(4-スルファモイル-フェニルアミノ)-
ピリミジン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-
ブチルエステル; 4-({メチル-[6-(4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル
-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-
カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({メチル-[6-(4-[1, 2, 4] ト
リアゾール-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-
メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-[(メチル-{
6-[4-(2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-エチル)-フェニルアミノ] -
ピリミジン-4-イル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert
-ブチルエステル; 4-({ [6-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルアミノ)
-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸
tert-ブチルエステル; 4-({ [6-(6-メタンスルホニル-ピリジン-3-イ
ルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-
カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({ [6-(3,5-ジメトキシ-フェニル
アミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カ
ルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-[(メチル-{ 6-[4-(2-オキソ-オキ

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

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

10

メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-(5
 -カルボキシ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-ア
 ミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[
 6-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-
 アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[
 6-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-
 -メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステ
 ル;
 6-{ 6-[(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルメチル)-メ
 チル-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-ニコチン酸; 4-({[6-(6-ア
 セチルアミノ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ
 }-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-
 (5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ
 }-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-
 (4-シアノ-2-エチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-ア
 ミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[
 6-(4-ブチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-
 -メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-(5
 -プロモ-3-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル
 -アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-(
 {[6-(3-プロモ-5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イ
 ル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
 ス
 テル; 4-({[メチル-[6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)
 -ピリミジン-4-イル]-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert
 -
 ブチルエステル; 4-({[6-(4-プロモ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピ
 リミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 te
 r
 t-ブチルエステル; 4-({[6-(3-カルボキシ-4-フルオロ-フェニルアミ
 ノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリジン-1-カルボ
 ン
 酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-(4-エトキシカルボニル-2-フルオ
 ロ-
 フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペリ
 ジ
 ン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-(4-カルボキシ-2-フル
 オ
 ロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペ
 リ
 ジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-({[6-(4-カルボキシ-2-フル
 オ
 ロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-メチル-アミノ}-メチル)-ピペ

20

30

40

50

リジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル; 4 - ({ [6 - (4 - シアノ - 2 - フルオ
 ロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリ
 ジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - ({ [6 - (4 - シアノ - 2 - フルオ
 ロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリ
 ジン - 1 - カルボン酸ブチルエステル; 4 - ({ [6 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - フ
 ェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン -
 1 - カルボン酸シクロプロピルメチルエステル; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタ
 ンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } -
 酢酸エチルエステル; (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - { 6 - [4
 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - ピペラジ
 ン - 1 - イル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; 4 - ({ [6 - (2 , 5 - ジフルオ
 ロ - 4 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } -
 メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル; 4 - ({ [6 - (4 - エチ
 ルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル -
 アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル; 4 - [({ 6 -
 [2 - フルオロ - 4 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - フェニルアミノ] - ピリ
 ミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - メチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブ
 チルエステル; 4 - ({ [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ
) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン
 酸 3 - メチル - ブチルエステル; 4 - ({ [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスル
 ホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピ
 ペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - ({ [6 - (2 - フルオロ -
 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ }
 - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; (5 - ブチル - ピリジ
 ン - 2 - イル) - [4 - ({ [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルア
 ミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - イル
] - メタノン; N - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N ' - (5 '
 - フルオロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 - イ
 ルメチル) - N ' - メチル - ピリミジン; - 4 , 6 - ジアミン; 4 - ({ [6 - (4 - カ
 ルバムイミドイル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル
 - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル; 4 - ({ [6
 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル]
 - メチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロブチルエステル; 4
 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 -
 イルアミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; N - (2 - フル
 オロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N ' - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2
 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - N ' - メ
 チル - ピリミジン; - 4 , 6 - ジアミン; 4 - ({ [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンス
 ルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - メチル) -
 ピペリジン - 1 - カルボン酸 1 - エチル - プロピルエステル; 4 - ({ エチル - [6 - (2
 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ア
 ミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル; 4 - ({ エ
 チル - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン -
 4 - イル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル;
 4 - ({ [6 - (4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4
 - イル] - エチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエス
 テル; 4 - ({ [6 - (4 - アミノ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリミジン -
 4 - イル] - エチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチ
 ルエステル; 4 - ({ [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) -
 ピリミジン - 4 - イル] - エチル - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t

10

20

30

40

50

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

タンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - イソプロピル - アミノ } -

10

20

30

40

50

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

【 0 2 8 0 】

米国特許第 6 0 / 5 7 7 , 3 5 4 号に開示の G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、式 (V) に従う以下の化合物 (本明細書中で E 2 群と呼ぶ) が含まれる: 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; (2 - フルオロ - 4 - メタン
10
スルホニル - フェニル) - { 6 - [1 - (3 - イソプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン;
20
(6 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - メタノン; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - イル - メタノン; (5 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン; { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン; (5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル) - { 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 -
30
イルオキシ] - ピペリジン - 1 - イル } - メタノン; 4 - [6 - (4 - シアノ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メタンスルホニル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (4 - プロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メ
40
トキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (6 - シアノ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (3 - クロロ - 4 - シアノ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イ
50
ルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル; 4 - [6 - (2 ,

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

10

20

30

40

50

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

4 - ヨード - 2 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - { 6 - [メチル - (2 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 3 - イル) - アミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (5 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (5 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル; 4 - [6 - (6 - メトキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カ

10

20

30

40

50

ルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミノ)
 - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル；
 4 - [6 - (4 - アセチルアミノ - 3 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (3 - クロ
 ロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1
 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニルアミノ
) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル
 ； 4 - [6 - (6 - エチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ
] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (5 - メチル - ピリ
 ジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
 イソプロピルエステル； 4 - [6 - (2 - メチル - キノリン - 6 - イルアミノ) - ピリミ
 ジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6
 - (2 - メチルスルファニル - ベンゾチアゾール - 6 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 -
 イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (6 - モ
 ルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピ
 ペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (4 - ベンゼンスルホニル
 - チオフェン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カ
 ルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - フェニルアミ
 ノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル； 4 - [6 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル
 オキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (5 - オキソ
 - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (6 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル
 オキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (5 - シアノ
 - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カル
 ボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (4 - プロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル
 アミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエ
 ステル； 4 - [6 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジ
 ン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 -
 (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] -
 ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (5 - シクロプロピル -
 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1
 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イ
 ルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピル
 エステル； 4 - [6 - (4 - シアノ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 -
 イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (4 - メ
 トキシ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン -
 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニルアミ
 ノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル； 4 - { 6 - [アセチル - (2 - フルオロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル) - アミ
 ノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステ
 ル； 4 - [6 - (5 - カルバモイル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イ
 ルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - { 6 - [4 - (3
 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル
 オキシ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (5 - オキソ
 - 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン
 - 4 - イルオキシ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (3
 - オキサゾール - 5 - イル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ピペ
 リジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル； 4 - [6 - (5 - トリフルオロメチル -

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

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

10

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

20

30

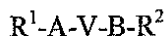
40

【 0 2 8 1 】

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

【 0 2 8 2 】

【化 4 2】



(VI)

(式中、

Vは、O、N、およびSから選択される4つまでのヘテロ原子を含み、必要に応じて、C₁~4アルキルに置換される5員環のヘテロアリアル環であり、

Aは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり、

Bは、-CH=CH-または(CH₂)_nであり、ここで、CH₂基の1つを、O、N
R⁵、S(O)_m、C(O)、またはC(O)NR^{1 2}に置換することができ、

nは、独立して、0、1、2、または3であり、

mは、独立して、0、1、または2であり、

R¹は、3-もしくは4-ピリジル、4-もしくは5-ピリミジニル、または2-ピラジニルであり、ここで、そのいずれかを、必要に応じて、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、C₂~4アルケニル、C₂~4アルキニル、C₃~7シクロアルキル、アリール、OR⁶、CN、NO₂、S(O)_mR⁶、CON(R⁶)₂、N(R⁶)₂、NR^{1 0}COR⁶、NR^{1 0}SO₂R⁶、SO₂N(R⁶)₂、4~7員環のヘテロシクリル基、または5または6員環のヘテロアリアル基から選択される1つまたは複数の置換基に置換することができ、

R²は、R³、C(O)OR³、C(O)R³、またはS(O)₂R³に置換される4~7員環のシクロアルキル、C(O)OR⁴、C(O)R³、S(O)₂R³、C(O)NHR⁴、P(O)(OR^{1 1})₂に置換されないか置換される1個または2個の窒素原子を含む4~7員環のヘテロシクリル、または5もしくは6員環の窒素含有ヘテロアリアル基であり、

R³は、C₃~8アルキル、C₃~8アルケニル、またはC₃~8アルキニルであり、ここで、そのいずれかを、必要に応じて、5個のフルオロ原子またはクロロ原子と置換することができ、Oに置換することができるCH₂基、C₃~7シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、C₁~4アルキルC₃~7シクロアルキル、C₁~4アルキルアリール、C₁~4アルキルヘテロシクリル、またはC₁~4アルキルヘテロアリアルを含むことができ、任意のいずれかを、必要に応じて、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁~4アルキル、N(R⁶)₂、およびNO₂から選択される1つまたは複数の置換基と置換することができ、

R⁴は、C₂~8アルキル、C₂~8アルケニル、またはC₂~8アルキニルであり、ここで、そのいずれかを、必要に応じて、5個までのフルオロ原子またはクロロ原子と置換することができ、Oに置換することができるCH₂基、C₃~7シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、C₁~4アルキルC₃~7シクロアルキル、C₁~4アルキルアリール、C₁~4アルキルヘテロシクリル、またはC₁~4アルキルヘテロアリアルを含むことができ、任意のいずれかを、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、OR⁶、CN、CO₂C₁~4アルキル、N(R⁶)₂、およびNO₂と置換することができ、

R⁵は、OR⁶、C₃~7シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアルに必要に応じて置換される水素、C(O)R⁷、S(O)₂R⁸、C₃~7シクロアルキル、またはC₁~4アルキルであり、ここで、環状基を、ハロ、C₁~2アルキル、C₁~2フルオロアルキル、OR⁶、CN、N(R⁶)₂、およびNO₂から選択される1つまたは複数の置換基と置換することができ、

R⁶は、独立して、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアルであり、ここで、環状基を、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、OR⁹、CN、SO₂CH₃、N(R^{1 0})₂、およびNO₂から選択される1つまたは複数の置換基と置換することができるか、(N(R^{1 0}

10

20

30

40

50

)₂ 基は、OおよびNR¹⁰から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む4~7員環を形成することができ、

R⁷は、水素、C₁₋₄アルキル、OR⁶、N(R⁶)₂、アリール、またはヘテロアリールであり、

R⁸は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R⁹は、水素、C₁₋₂アルキル、またはC₁₋₂フルオロアルキルであり、

R¹⁰は、水素またはC₁₋₄アルキルであり、

R¹¹は、フェニルであり、

R¹²は、水素、C₁₋₄アルキル、またはC₃₋₇シクロアルキルである)である。

10

【0283】

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

【0284】

国際出願番号PCT/GB2004/050046号に開示のGPR119アゴニストの特定の例には、式(VI)に従う以下の化合物(本明細書中でF1群と呼ぶ)が含まれる: 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 3-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシルメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン; 4-(3-ピリジン-4-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; トランス-3-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル]ピリジン; 4-[5-(4-ブチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; 4-[5-(4-n-プロピルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; 4-[2-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 4-(3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル; 3-[5-(4-プロピルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; 3-[5-(4-ブチルシクロヘキサン)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン; トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド; トランス-4-[5-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-2-カルボン酸アミド; トランス-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-メチル-3-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-2-クロロ-6-メチル-4-[3-(4-ペンチルシクロヘキシル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]ピリジン; トランス-4-[3-(4-

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

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

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

10

20

30

40

50

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

【 0 2 8 5 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (I) の化合物である。

【 0 2 8 6 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (I I) の化合物である。

【 0 2 8 7 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (I I I) の化合物である。

【 0 2 8 8 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (I V) の化合物である。

【 0 2 8 9 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (V) の化合物である。

【 0 2 9 0 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (V I) の化合物である。

【 0 2 9 1 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、式 (V I) の化合物であり、但し、化合物は、 4 - (5 - ピペリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン、 4 - (3 - ピリジン - 4 - イル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 ブチルエステル、 4 - [5 - (4 - ブチルシクロヘキシル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ピリジン、 3 - [5 - (4 - ブチルシクロヘキシル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ピリジン、または 3 - [5 - (4 - プロピルシクロヘキシル) - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル] ピリジンではない。

【 0 2 9 2 】

本発明の 1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、 A 1 群、 B 1 群、 B 2 群、 B 3 群、 B 4 群、 B 5 群、 C 1 群、 C 2 群、 C 3 群、 C 4 群、 C 5 群、 C 6 群、 C 7 群、 C 8 群、 C 9 群、 C 1 0 群、 D 1 群、 D 2 群、 D 3 群、 D 4 群、 D 5 群、 D 6 群、 D 7 群、 D 8 群、 D 9 群、 D 1 0 群、 D 1 1 群、 D 1 2 群、 D 1 3 群、 D 1 4 群、 E 1 群、 E 2 群、または F 1 群から選択される。

【 0 2 9 3 】

1 つの態様では、 G P R 1 1 9 アゴニストは、表 B の左側の列から選択される。

【 0 2 9 4 】

G P R 1 1 9 アゴニストの特定の例には、欧州特許第 1 3 3 8 6 5 1 号 (その全体が本明細書中で参考として援用される) の開示の 2 - (ピリジン - 4 - イル) エチルチオベンゾエートおよび L - リゾホスファチジルコリンオレオイルが含まれる。

【 0 2 9 5 】

G P R 1 1 9 アゴニストの例を、国際出願 W O 0 3 / 0 2 6 6 6 1 号 (その開示全体が本明細書中で参考として援用される) に見出すことができる。 W O 0 3 / 0 2 6 6 6 1 号の開示の G P R 1 1 9 アゴニストには、表 C 中の化合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

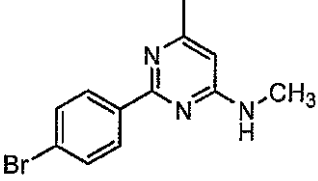
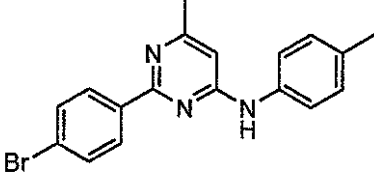
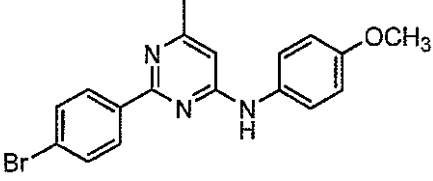
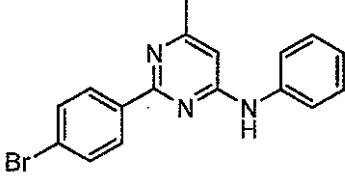
40

50

【 0 2 9 6 】

【 化 4 3 】

表 C

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

10

20

30

【 0 2 9 7 】

【化 4 4】

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

10

20

30

40

【化 4 5】

化合物番号	化学構造	化学名
12C		3-[[2-(4-ブ'ロモ-フェニル)-6-メチル-7°リミジ'ン-4-イルアミノ]-メチル]-1H-ピ°リジ'ン-2-オン
13C		4-[[2-(4-ブ'ロモ-フェニル)-6-エチル-7°リミジ'ン-4-イルアミノ]-メチル]-1H-ピ°リジ'ン-2-オン
14C		4-[2-[2-(4-ブ'ロモ-フェニル)-6-メチル-7°リミジ'ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-ピ°リジ'ン-2-オン
15C		[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-エチル-7°リミジ'ン-4-イル]-[1,1-ジ°オキソ-ヘキサヒド°ロ-116-チオピ°ラン-4-イル)-アミン
16C		[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロ-フェニル)-7°リミジ'ン-4-イル]-[2-(1-オキシ-7°リジ'ン-3-イル)-エチル]-アミン
17C		[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロ-フェニル)-7°リミジ'ン-4-イル]-[2-(1-オキシ-7°リジ'ン-3-イル)-エチル]-アミン
18C		[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオロ-フェニル)-7°リミジ'ン-4-イル]-[2-(1-オキシ-7°リジ'ン-3-イル)-エチル]-アミン

10

20

30

40

【化46】

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

10

20

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

30

【0300】

【化47】

表D

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

40

【0301】

【化 4 8】

化合物番号	化学構造	化学名
2D		(S)-3-[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)-7-イミノ-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール
3D		(S)-3-[2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-6-メチル-7-イミノ-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール
4D		(R)-3-[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-7-イミノ-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール
5D		(R)-3-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-7-イミノ-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール
6D		(R)-3-[2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-6-メチル-7-イミノ-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール
7D		(R)-3-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-6-ジフルオロメチル-7-イミノ-4-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール

10

20

30

40

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

【0302】

【化 4 9】

表 E

化合物番号	化学構造	化学名
1E		5-[2-[2-(4-ブ ^o ロモ ^o -フェニル)-6-エチル-7 ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-7 ^o リジ ^o ン-2-オン
2E		5-[2-[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-7 ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-7 ^o リジ ^o ン-2-オン
3E		4-[2-[2-(4-クロロ-2,5-ジ ^o フルオロフェニル)-6-エチル-7 ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-7 ^o リジ ^o ン-2-オン
4E		6-クロロ-4-[2-[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-7 ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-7 ^o リジ ^o ン-2-オン
5E		4-[1-ヒド ^o ロキシ-2-[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-7 ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-7 ^o リジ ^o ン-2-オン
6E		4-[1-メチル-2-[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-7 ^o リミジ ^o ン-4-イルアミノ]-エチル]-1H-7 ^o リジ ^o ン-2-オン

10

20

30

40

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

50

【0303】

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

【0304】

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

【0305】

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

【0306】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、式(I)の化合物と同一ではない。

10

【0307】

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

【0308】

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

【0309】

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

【0310】

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

20

【0311】

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

【0312】

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

30

【0313】

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

【0314】

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

【0315】

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

【0316】

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

40

【0317】

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

50

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

【0318】

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

【0319】

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

【0320】

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

10

【0321】

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

【0322】

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

20

30

【0323】

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

【0324】

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

【0325】

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

【0326】

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

40

【0327】

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

【0328】

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

【0329】

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

【0330】

50

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

【0331】

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

【0332】

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

【0333】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表C中の化合物と同一ではない。

10

【0334】

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

【0335】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表D中の化合物と同一ではない。

【0336】

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

【0337】

1つの態様では、GPR119アゴニストは、表E中の化合物と同一ではない。

20

【0338】

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

【0339】

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

30

【0340】

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

【0341】

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

40

【0342】

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

50

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

【0343】

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

【0344】

本発明の1つの態様では、GPR119アゴニストは経口で有効である。

【0345】

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

【0346】

DPP-IVインヒビター

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

【0347】

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

【0348】

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

【0349】

DPP-IVインヒビターの例を、

【0350】

【化50】

米国特許番号 6,869,947, 6,867,205,

6,861,440, 6,849,622, 6,812,350, 6,803,357, 6,800,650, 6,727,261, 6,716,843, 6,710,040, 6,706,742,

6,645,995, 6,617,340, 6,699,871, 6,573,287, 6,432,969, 6,395,767, 6,380,398, 6,303,661, 6,242,422,

6,166,063, 6,100,234, 6,040,145,

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

10

20

30

40

50

【 0 3 5 1 】

【 化 5 1 】

米国特許出願番号 2005059724,

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

10

(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される) に見出すことができる。

【 0 3 5 2 】

D P P - I V インヒビターの例を、

【 0 3 5 3 】

【化 5 2】

国際公開番号 WO

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

10

20

30

40

【 0 3 5 4】

【化53】

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

10

(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。

【0355】

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

20

【0356】

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

30

【0357】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、1-[2-[5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル-2-シアノ-(S)-ピロリジン(NVP-DPP728)である。NVP-DPP728を、WO 98/19998号およびJP 2000511559号(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)に見出すことができる。NVP-DPP728は、経口で有効な選択的DPP-IVインヒビターとして記載されている (Villhauer et al, J Med Chem (2002) 45: 2362-2365)。

【0358】

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

40

【0359】

50

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

【0360】

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

10

【0361】

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

【0362】

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

【0363】

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

20

【0364】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、T-6666である。

【0365】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SYR-322である。

【0366】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、SYR-619である。

【0367】

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

【0368】

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

30

【0369】

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

【0370】

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

【0371】

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

【0372】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、NN-7201である。

【0373】

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

40

【0374】

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

【0375】

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

【0376】

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

【0377】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、PT-630である。

50

【0378】

本発明の1つの態様では、DPP - IVインヒビターは、SK - 0403である。

【0379】

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

【0380】

本発明の1つの態様では、DPP - IVインヒビターは、TS - 021である。

【0381】

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

【0382】

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

【0383】

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

【0384】

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

【0385】

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

【0386】

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

【0387】

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

【0388】

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

【0389】

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

【0390】

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

【0391】

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

【0392】

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

【0393】

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

【0394】

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

10

20

30

40

50

【0395】

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

【0396】

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

【0397】

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

10

【0398】

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

【0399】

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

【0400】

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

【0401】

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

20

【0402】

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

【0403】

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

【0404】

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

30

【0405】

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

【0406】

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

【0407】

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

40

【0408】

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

【0409】

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

【0410】

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

【0411】

50

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

【0412】

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

【0413】

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

【0414】

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

10

【0415】

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

【0416】

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

【0417】

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

20

【0418】

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

【0419】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、

【0420】

【化54】

6,869,947,

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

30

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

【0421】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは、

【0422】

【化55】

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

40

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

50

【 0 4 2 3 】

本発明の1つの態様では、DPP - IVインヒビターは、

【 0 4 2 4 】

【 化 5 6 】

WO 2005/087235, WO

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

10

20

【 0 4 2 5 】

30

【化 5 7】

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

10

20

30

からなる群から選択される国際出願に開示の化合物と同一ではない。

40

【0426】

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

【0427】

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

50

1 nM未満である。

【0428】

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

【0429】

本発明の1つの態様では、DPP-IVインヒビターは経口で有効である。

【0430】

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

【0431】

GPR119アゴニストとDPP-IVインヒビターとの組み合わせ

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

【0432】

10

20

【化 5 8】

表 B

GPR119 アゴニスト	DPP-IV インヒビター	
[6-(4-ベンゼンスルホニルヒンolin-1-イル)-5-ニトロヒンジン-4-イル)-(4-メタンズルホニルフェニル)-アミン	パリンヒンジン	
[4-[6-(4-メタンズルホニルフェニルアミノ)-5-ニトロヒンジン-4-イル)-ヒンolin-1-イル)-酢酸エチルエステル	3-(L-イソロイシル)チアゾリジン (イソロイシンチアゾリジン)	
(2-フルオロ-4-メタンズルホニルフェニル)-[6-[4-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ヒンolin-1-イル)-5-ニトロヒンジン-4-イル)-アミン	1-[2-[5-シアノヒンジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ]アセチル 2-シアノ-(S)-ヒンジン (NVP-DPP728)	10
6'-[4-(2-メトキシカルボニルアセチル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ヒンジニル-4-カルボニル酢酸エチルエステル	3(R)-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7-イル)-4-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)ピタン-1-オン (MK-0431)	
1-[4-(4-アセチル-3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ヒンジニル-6'-イルオキシ)-フェニル]-エタン	(1-[3-ヒドロキシ-1-アタマンチル)アミノ]アセチル)-2-シアノ-(S)-ヒンジン (LAF237)	20
6'-[4-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-フェノキシ]-3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ヒンジニル-4-カルボニル酢酸エチルエステル	(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-2-(3-ヒドロキシアタマンチン-1-イル)アセチル]-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル (BMS-477118)	
1-[5-(4-ベンゾイルフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-ヒンolin-4-カルボニル酢酸エチルエステル	[1-[2(S)-アミノ-3-メチルブチル]ヒンジン-2(R)-イル]ボロン酸 (PT-100)	30
1-[5-[4-(2-メトキシカルボニルアセチル)-フェノキシ]-2-ニトロフェニル)-ヒンolin-4-カルボニル酢酸エチルエステル	GSK-823093	
1-[5-(2-アミノ-4-エタンズルホニルフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-ヒンolin-4-カルボニル酢酸エチルエステル	PSN-9301	
5-プロモ-1-[4-ニトロ-3-(4-プロピルヒンolin-1-イル)-フェニル]-1H-ヒンジン-2-オン	T-6666	
6'-ベンゼンスルホニルアミノ-3'-ニトロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ヒンジニル-4-カルボニル酢酸エチ	SYR-322	40

【 0 4 3 3】

【化59】

ルエステル	
6'--(4'-ベンゼンスルホニル-メチル-アミノ)-3'-ニトロ- 3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピリジン-ニル- 4-カルボキシ酸エチルエステル	SYR-619
6'--(4'-ベンゼンスルホニル-ブチル-アミノ)-3'-ニトロ- 3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピリジン-ニル- 4-カルボキシ酸エチルエステル	GR-14023
1-[5-(4'-ベンゾイル-フェニルアミノ)-2-ニトロ-フェニル]- ピリジン-4-カルボキシ酸エチルエステル	GR-14025
[4-[4-ニトロ-3-(4-プロピル-ピリジン-1-イル)- フェニルアミノ]-フェニル]-フェニル-メタン	GR-14240
3-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリ- ジン-4-イルオキシメチル]-ピリジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチルエステル	GR-13651
4-[5-シアノ-6-(6-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルアミ- ノ)-ピリジン-4-イルオキシ]-ピリジン-1-カルボキシ 酸 tert-ブチルエステル	NNC-72-2138
4-[5-シアノ-6-(6-メタンズルホニル-ピリジン-3-イルアミ- ノ)-ピリジン-4-イルオキシ]-ピリジン-1-カルボキシ 酸 tert-ブチルエステル	NN-7201
4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリ- ジン-4-イルオキシ]-ピリジン-1-カルボキシ酸 tert- ブチルエステル	PHX-1149
(4-メタンズルホニル-フェニル)-[5-ニトロ-6-(ピリジン- 4-イルオキシ)-ピリジン-4-イル]-アミン	PHX-1004
1-[4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピ- リジン-4-イルオキシ]-ピリジン-1-イル]-3,3-ジメ- チル-ブタン-1-オン	SNT-189379
4-[6-(4-メタンズルホニル-フェニルアミノ)-5-ニトロ-ピリ- ジン-4-イルアミノ]-ピリジン-1-カルボキシ酸 tert- ブチルエステル	GRC-8087
N-(4-メタンズルホニル-フェニル)-5-ニトロ-N'-ピリ- ジン-4-イル-ピリジン-4,6-ジアミン	PT-630

10

20

30

40

【0434】

【化60】

1-[4-[6-(4-メタンズルホニルフェニルアミノ)-5-ニトロ-ヒ° リミジ°ン-4-イルアミノ]-ヒ°へ°リジ°ン-1-イル]-エタノ°	SK-0403	
4-[6-(4-シアノ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-エチニル-ヒ° リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°へ°リジ°ン-1-カルホ°ン酸イソフ° ロヒ°ルエステル	GSK-825964	
4-[5-エチニル-6-(2-フルオロ-4-[1, 2, 4]トリアゾ°-ル° 1-イルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°へ°リ ジ°ン-1-カルホ°ン酸イソフ°ロヒ°ルエステル	8-(3-アミノヒ°へ°リジ°ン-1-イル)-N2, 7-ジ°へ°ンジ°ル-1- メチルグ°アニントリフルオロアセテ°	10
4-[5-エチニル-6-[1-(3-イソフ°ロヒ°ル-[1, 2, 4]オキサ ジ°アゾ°-ル°-5-イル)-ヒ°へ°リジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°リミ ジ°ン-4-イルアミノ]-3-フルオロ-へ°ンゾ°ニトリル	N-[2-[2-[8-(3-アミノヒ°へ°リジ°ン-1-イル)-7-(2-フ° チニル)-3-メチルキサンチン-1-イル]アセチル]フェニル]ホルムアミド°	
4-[5-アセチル-6-(6-メタンズルホニル-ヒ°リジ°ン-3-イルアミ ノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°へ°リジ°ン-1-カルホ°ン 酸イソフ°チルエステル	8-[3(R)-アミノヒ°へ°リジ°ン-1-イル]-7-(2-フ°チニル)- 3-メチル-1-(キナゾ°リン-2-イルメチル)キサンチン	
1-[4-(1-へ°ンジ°ル-アセ°チジ°ン-3-イルオキシ)-6-(6- メタンズルホニル-ヒ°リジ°ン-3-イルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-5-イ ル]-エタノ°	8-(3-アミノヒ°へ°リジ°ン-1-イル)-1-(へ°ンゾ°[c]-1, 8- ナフチリジ°ン-6-イルメチル)-7-(2-フ°チニル)-3-メチルキサンチン	20
4-[5-シアノ-6-(6-フ°ロヒ°ルアミノ-ヒ°リジ°ン-3-イルアミ ノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°へ°リジ°ン-1-カルホ°ン 酸イソフ°ロヒ°ルエステル	2-[8-[3(R)-アミノヒ°へ°リジ°ン-1-イル]-7-(2-フ°チニ ル)-3-メチルキサンチン-1-イル]-N-(2-ヒ°リジ°ル)アセトアミド°	
4-([6-(2-フルオロ-4-メタンズルホニルフェニルアミノ)-5- メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-イソフ°ロヒ°ルアミノ)-メチル- ヒ°へ°リジ°ン-1-カルホ°ン酸 tert-ブ°チルエステル	2-(3-アミノヒ°へ°リジ°ン-1-イル)-3-(2-フ°チニル)-5-(キ ノキサリン-6-イルメチル)-4, 5-ジ°ヒト°ロ-3H-イミダ°ゾ° [4, 5-d]ヒ°リタ°ジ°ン-4-オン	30
4-(2-フルオロ-4-メタンズルホニルフェノキシ)-6-[1-(3-メ トキシ-フ°ロヒ°ル)-ヒ°へ°リジ°ン-4-イルオキシ]-5-メチル- ヒ°リミジ°ン	(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-4, 4-ジ°メチルヘ°ンタノイ ル]-2-アサ°ヒ°シクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3(S)-カルホ°ニトリルト リフルオロアセテ°	
1-[4-[6-(2-フルオロ-4-メタンズルホニルフェノキシ)-5-メ チル-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°へ°リジ°ン-1-イル]-3- メトキシ-フ°ロハ°ン-2-オール	N1-(1-シアノエチル)-N1, 3-ジ°メチル-L-バ°リンアミド°	
4-[6-[2-フルオロ-4-(5-イソフ°ロホ°キンメチル- [1, 2, 4]オキサジ°アゾ°-ル°-3-イル)-フェノキシ]-5-メチル- ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°へ°リジ°ン-1-カルホ°ン酸イソ フ°ロヒ°ルエステル	(1S, 3S, 5S)-2-[2(S)-アミノ-2-[1-(3, 3-ジ°メチル ブ°チリル)ヒ°へ°リジ°ン-4-イル]アセチル]-2-アサ°ヒ°シクロ [3. 1. 0]ヘキサ-3-カルホ°ニトリル	40

【0435】

【化 6 1】

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

10

20

30

40

【 0 4 3 6】

【化62】

ヘリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	ゼンズルホンアミド
2-[4-[1-(2-フルオロ-4-メタンホルニルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ヘリジン-1-イル]-1-(4-トリフルオロメチキシルフェニル)-エタノン	2(S)-アミノ-1-(1-ヒロリジンニル)-2-[4-(チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキシル]エタノトリフルオロアセテート
2-[4-[1-(2-フルオロ-4-メタンホルニルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-ヘリジン-1-イル]-1-(3-フルオロフェニル)-エタノン	N-[(1R,3R)-3-[1(S)-アミノ-2-オキソ-2-(1-ヒロリジンニル)エチル]シクロペンチル]-4-(メチルホルニル)ゼンズルホンアミド
4-[9-(6-メタンホルニルヘリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ヘリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル	3(R)-アミノ-1-(6-ヘンジール-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタン-1-オン
{4-[9-(6-メタンホルニルヘリジン-3-イル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ヘリジン-1-イル}-ヘリジン-3-イルメタノン	トランス-N-[4-[1(S)-アミノ-2-オキソ-2-(1-ヒロリジンニル)エチル]シクロヘキシル]-2,4-ジフルオロゼンズルホンアミド
4-[9-(4-メタンホルニルフェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ヘリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3(R)-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[4-ヒドロキシル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7-イル]ブタン-1-オン
4-[9-(2-フルオロ-4-プロピルオニルホルニルフェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ヘリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル	N-[(1R,3R)-3-[1(S)-アミノ-2-オキソ-2-(1-ヒロリジンニル)エチル]シクロペンチル]-2-(メチルホルニル)ゼンズルホンアミド
4-[9-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ヘリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル	2-[4-[3(R)-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)ブチル]-3(R)-ヘンジルヒロラジン-1-イル]-N-[3-(メチルホルニル)フェニル]アセトアミド
4-[9-(2-フルオロ-4-ホルニルフェニル)-9H-プリン-6-イルオキシ]-ヘリジン-1-カルボン酸イソブチルエステル	3(R)-アミノ-1-(3-チアゾリジンニル)-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン
4-[3-(4-メタンホルニルフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イルオキシ]-ヘリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	4-[3(R)-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブチル]-3(R)-メチル-1,4-ジアゼパソ-2-オン
3-(2-フルオロ-4-メタンホルニルフェニル)-7-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサジナゾール-5-イル)-ヘリジン-4-イルオキシ]-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン	3(S)-アミノ-4-(3,3-ジフルオロヒロリジン-1-イル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-2(S)-[4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]ブチルアミド
3-フルオロ-4-[7-[1-(3-イソプロピル-[1,2,4]オキサ	3(R)-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒ

10

20

30

40

【0437】

【化 6 3】

ジ [°] アゾ [°] -ル [°] -5-イル)-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -4-イルオキシ [°] - [1, 2, 3]トリアゾ [°] ロ [°] [4, 5-d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -3-イル)-N- フ [°] ロヒ [°] オニル [°] -ヘ [°] ン [°] ゼ [°] ンスルホ [°] ン [°] アミド [°]	ト [°] ロ [°] [1, 2, 4]トリアゾ [°] ロ [°] [1, 5-a]ヒ [°] ラジ [°] ン [°] -7-イル)-4- (2, 4, 5-トリフルオロフェニル)フ [°] タン [°] ヒト [°] ロ [°] クロリト [°]
3-フルオロ [°] -4-[7-[1-(3-イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] -[1, 2, 4]オキサ ジ [°] アゾ [°] -ル [°] -5-イル)-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -4-イルオキシ [°] - [1, 2, 3]トリアゾ [°] ロ [°] [4, 5-d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -3-イル)-ヘ [°] ン ゾ [°] ニトリル	2(S)-アミノ [°] -3(S)-(4-フルオロフェニル)-1-(3-チアゾ [°] リジ [°] ニル)フ [°] タン [°] -1-オン
4-[3-(4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-イソキサゾ [°] ロ [°] [4, 5- d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -7-イルオキシ [°] -ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 tert-フ [°] チル [°] エステル	7-[3(R)-アミノ [°] -4-(2, 5-ジ [°] フルオロフェニル)フ [°] チリル]- 5, 6, 7, 8-テトラヒド [°] ロイミダ [°] ゾ [°] [1, 2-a]ヒ [°] ラジ [°] ン [°] -2-カル ボ [°] ン [°] 酸 [°] エチル [°] エステル
4-([エチル [°] -[3-(4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-イソキサゾ [°] ロ [°] [4, 5-d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -7-イル)-アミノ [°]]-メチル)-ヒ [°] ヘ [°] リ ジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 tert-フ [°] チル [°] エステル	3(R)-アミノ [°] -1-(8-クロロ [°] -1, 2, 3, 4-テトラヒド [°] ロヒ [°] ラジ [°] ノ [1, 2-a]ヘ [°] ンゾ [°] イミダ [°] ゾ [°] -ル [°] -2-イル)-4-(2, 5-ジ [°] フルオ ロフェニル)フ [°] タン [°] -1-オントリフルオロアセテ [°] ト
4-[3-(4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-イソキサゾ [°] ロ [°] [4, 5- d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -7-イルスル [°] フェニル]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 tert-フ [°] チル [°] エステル	3(R)-アミノ [°] -4-(2, 5-ジ [°] フルオロフェニル)-1-[2-(4-フルオ ロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒド [°] ロチアゾ [°] ロ [°] [4, 5-c]ヒ [°] リジ ン [°] -5-イル)フ [°] タン [°] -1-オン
4-[3-(4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-イソキサゾ [°] ロ [°] [4, 5- d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -7-イルオキシ [°] -ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] エステル	2-[4-[2-[3(R)-アミノ [°] -4-(2-フルオロフェニル)フ [°] チリル]- 1, 2, 3, 4-テトラヒド [°] ロイソキノリン [°] -3-イルカルボ [°] キ [°] サミト [°] メチル] フェニル]酢 [°] 酸
4-[8-(2-フルオロ [°] -4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-[1, 7]ナフ チリジ [°] ン [°] -4-イルオキシ [°] -ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 [°] イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] エステル	3(S)-アミノ [°] -2-オキソヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-イルホス [°] ホ [°] ン [°] 酸 [°] ジ [°] アミト [°] ヒト [°] ロ [°] クロリト [°]
4-[8-(2-フルオロ [°] -4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-キノリン [°] -4- イルオキシ [°] -ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 [°] イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] エステル	2-[2-(5-ニトロヒ [°] ラジ [°] ン [°] -2-イルアミノ)エチルアミノ]-1-(1- ヒ [°] ロリジ [°] ニル)エタノジ [°] ヒト [°] ロ [°] クロリト [°]
4-[8-(4-メチル [°] スル [°] フェニル)-フェニル)-キノリン [°] -4-イルオキ シ]-ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 [°] イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] エステル	2-[8-(3-アミノヒ [°] ラジ [°] ン [°] -1-イル)-1, 3-ジ [°] メチル [°] キサ [°] ンチ ン [°] -7-イルメチル]ヘ [°] ンゾ [°] ニトリル [°] ヘ [°] ミスク [°] シネ [°] ト
4-[8-(4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-キノリン [°] -4-イルオキシ [°] - ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カルボ [°] ン [°] 酸 [°] イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] エステル	2(S)-アミノ [°] -2-シクロ [°] ヘキシル [°] -1-(3, 3, 4, 4-テトラフルオロヒ [°] ロリジ [°] ン [°] -1-イル)エタノヒト [°] ロ [°] クロリト [°]
4-[8-(2-フルオロ [°] -4-メタン [°] スルホ [°] ニル [°] -フェニル)-ヒ [°] リト [°] [3, 4-d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -4-イルオキシ [°] -ヒ [°] ヘ [°] リジ [°] ン [°] -1-カル ボ [°] ン [°] 酸 [°] イソフ [°] ロヒ [°] ル [°] エステル	2(S)-アミノ [°] -2-シクロ [°] ヘキシル [°] -1-(3-フルオロヒ [°] ロリジ [°] ン [°] -1-イ ル)エタノ [°]
4-[8-(2-フルオロ [°] -4-フ [°] ロヒ [°] オニル [°] スル [°] フェニル)-フェニル)- ヒ [°] リト [°] [3, 4-d]ヒ [°] リミジ [°] ン [°] -4-イルオキシ [°] -ヒ [°] ヘ [°] リジ [°]	2-アミノ [°] -1-シクロ [°] ヘ [°] ンチル [°] -3-メチル [°] ヘ [°] ンタン [°] -1-オンヒト [°] ロ [°] クロリ ト [°]

10

20

30

40

【 0 4 3 8 】

【化64】

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

10

20

30

40

【0439】

【化 6 5】

イル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-6-(4-メタンスルホニルフェニキ シ)-ヒ°リミジ°ン	チルヘ°ンシ°ル)-1, 3-ジ°メチルキサンチン	
[6-[4-(3-イソフ°ロヒ°ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°ル- 5-イル)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル]-ヒ°リミジ°ン-4-イル]- (4-メタンスルホニルフェニル)-アミン	2-[2-(3-アミノヒ°ヘ°リジ°ン-1-イル)-6, 7-ジ°メトキシ-4- オキソ-3, 4-ジ°ヒト°ロキサゾ°リン-3-イルメチル)ヘ°ンゾ°ニトリル	
4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リ ミジ°ン-4-イル]-メチル-アミノ)-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルホ°ン 酸 tert-ブ°チルエステル	1-[2(S)-アミノ-3, 3-ジ°メチルブ°チリル]-4(S)-フルオロヒ° ロリジ°ン-2(S)-カルホ°ニトリルヒト°ロクロリト°	10
4-[6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミ ジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルホ°ン酸 tert- ブ°チルエステル	2-[3-(アミノメチル)-4-ブ°トキシ-2-(2, 2-ジ°メチルブ°ロヒ° ル)-1-オキソ-1, 2-ジ°ヒト°ロイソキノリン-6-イルオキシ]アセトアミ ト°ヒト°ロクロリト°	
(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-[6-[1-(3-イソ フ°ロヒ°ル-[1, 2, 4]オキサジ°アゾ°ル-5-イルメチル)-ヒ° ヘ°リジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ°リミジ°ン-4-イル]-アミン; 4- [6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ° ン-4-イルオキシ]-ヒ°ヘ°リジ°ン-1-カルホ°ン酸イソフ°ロヒ°ル エステル	3-(3-クロロイミタ°ゾ°[1, 2-a]ヒ°リジ°ン-2-イルメチルスルホニ ル)-N, N-ジ°メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾ°ル-1-カルホ°キサミ ト°	20
(6-クロロ-ヒ°リジ°ン-2-イル)-[4-[6-(2-フルオロ-4-メ タンスルホニルフェニルアミノ)-ヒ°リミジ°ン-4-イルオキシ]-ヒ° ヘ°リジ°ン-1-イル]-メタン	6-クロロ-2-イソフ°チル-4-フェニルキノリン-3-イルメチルアミン	
[2-(4-ブ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]- メチル-アミン	トランス-1-[2-[4-(1, 3-ジ°オキソ-2, 3-ジ°ヒト°ロ-1H-イ ソインド°ル-2-イル)シクロヘキシルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン- 2(S)-カルホ°ニトリルヒト°ロクロリト°	
[2-(4-ブ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]- p-トリル-アミン	トランス-4-[2-[4(R)-シアノチアゾ°リジ°ン-3-イル]-2-オキソ エチルアミノ]-N, N-ジ°メチルシクロヘキサノールキサミト°ヒト°ロクロ リト°	30
[2-(4-ブ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]- (4-メトキシフェニル)-アミン	N-(5-クロロヒ°リジ°ン-2-イル)-2-[4-[1-[2-(4-シアノ アゾ°リジ°ン-3-イル)-2-オキソエチル]ヒト°ラジ°ノ]ヒ°ヘ°リジ° ン-1-イル]アセトアミト°トリス(トリフルオロアセテ-ト)	
[2-(4-ブ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]- フェニル-アミン	6-[2-[2-[2(S)-シアノアゼ°チジ°ン-1-イル]-2-オキソエチル アミノ]エチルアミノ]ヒ°リジ°ン-3-カルホ°ニトリルヒト°ロクロリト°	
[2-(4-ブ°ロモフェニル)-6-メチル-ヒ°リミジ°ン-4-イル]- シクロヘキシル-アミン	4(S)-フルオロ-1-[2-[1-(2-ヒト°ロキサアセチル)-4-メチル ヒ°ヘ°リジ°ン-4-イルアミノ]アセチル]ヒ°ロリジ°ン-2(S)-カルホ°	40

【 0 4 4 0】

【化 6 6】

	ニトリルマレート	
5-[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-エチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル アミノ]- ^ヘ ンタン-1-オール	TS-021	
3-[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-メチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル アミノ]- ^フ ロ ^ヒ オニトリル	GRC-8200	
[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-エチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル]- (4-フルオロ ^ヘ ンジ ^ル)-アミン	GRC-8116	10
[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-エチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル]- [2-(4-クロ ^ロ フェニル)-エチル]-アミン	FE107542	
[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-エチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル]- ^ヒ リジ ^ン -2-イルメチル-アミン		
[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-メチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル]- ^ヒ リジ ^ン -3-イルメチル-アミン		
3-[[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-メチル ^ヒ リジ ^ン -4-イ ルアミノ]-メチル]-1H- ^ヒ リジ ^ン -2-オン		20
4-[[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-エチル ^ヒ リジ ^ン -4-イ ルアミノ]-メチル]-1H- ^ヒ リジ ^ン -2-オン		
4-[2-[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-メチル ^ヒ リジ ^ン - 4-イルアミノ]-エチル]-1H- ^ヒ リジ ^ン -2-オン		
[2-(3-クロ ^ロ -4-フルオ ^ロ フェニル)-6-エチル ^ヒ リジ ^ン - 4-イル)-(1,1-ジ ^{オキソ} - ^{ヘキサヒド} ロ-116- ^{チオヒ} ラー 4-イル)-アミン		
[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオ ^ロ フェニル)- ^ヒ リジ ^ン - 4-イル]-[2-(1- ^{オキシ} - ^ヒ リジ ^ン -3-イル)-エチル]-アミン		30
[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオ ^ロ フェニル)- ^ヒ リジ ^ン - 4-イル]-[2-(1- ^{オキシ} - ^ヒ リジ ^ン -3-イル)-エチル]-アミン		
[6-メチル-2-(2,4,5-トリフルオ ^ロ フェニル)- ^ヒ リジ ^ン - 4-イル]-[2-(1- ^{オキシ} - ^ヒ リジ ^ン -3-イル)-エチル]-アミン		
4-[4-メチル-6-[2-(1- ^{オキシ} - ^ヒ リジ ^ン -3-イル)-エチル アミノ]- ^ヒ リジ ^ン -2-イル]- ^ヘ ンソ ^{ニトリル}		
2-[4-(6-メチル-2-フェニル ^ヒ リジ ^ン -4-イルアミノ)- ^フ エニル]-エタノール		40
[2-(3-クロ ^ロ フェニル)-6-メチル ^ヒ リジ ^ン -4-イル]- ^メ		

【 0 4 4 1 】

【化 6 7】

チルアミン	
2-[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-メチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イル)-メチルアミノ]-エタノール: メタンを含む化合物	
3-[6-エチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	
(S)-3-[6-メチル-2-(2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	10
(S)-3-[2-(4-フ ^{ロモ} -3-フルオロフェニル)-6-メチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	
(R)-3-[6-エチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	
(R)-3-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	
(R)-3-[2-(4-フ ^{ロモ} -2, 5-ジ ^{フル} オロフェニル)-5-フルオロ-6-メチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	20
(R)-3-[2-(4-クロロ-2, 5-ジ ^{フル} オロフェニル)-6-ジ ^{フル} オロメチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-フ ^ロ ロハ ^ン -1, 2-ジ ^オ ール	
5-[2-[2-(4-フ ^{ロモ} フェニル)-6-エチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ピ リジ ^ン -2-オン	
5-[2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ピ リジ ^ン -2-オン	30
4-[2-[2-(4-クロロ-2, 5-ジ ^{フル} オロフェニル)-6-エチル-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ピ リジ ^ン -2-オン	
6-クロロ-4-[2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ピ リジ ^ン -2-オン	
4-[1-ヒト ^{ロキ} -2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ピ リジ ^ン -2-オン	40
4-[1-メチル-2-[6-メチル-2-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-ヒ ^ピ リミジ ^ン -4-イルアミノ]-エチル]-1H-ヒ ^ピ リジ ^ン -2-オン	

【 0 4 4 2 】

【化 6 8】

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

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

【0443】

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

【0444】

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

10

20

30

40

50

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

【0445】

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

【0446】

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

10

【0447】

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

【0448】

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

20

【0449】

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

【0450】

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

30

【0451】

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

40

50

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

【0452】

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

10

【0453】

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

【0454】

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

20

【0455】

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

30

【0456】

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

40

【0457】

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

50

ヒビター（例えば、アカルボース、エパルレスタット、ミグリトール、ボグリボース）、チザオリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、インスリンアナログ（例えば、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリングルルギン）、クロムピコリナート/ピオチン、および生物学的因子（例えば、アディポネクチンもしくはそのC末端球形ドメインを含むフラグメント、アディポネクチンの多量体もしくはそのフラグメント、またはアディポネクチン受容体 AdipoR1もしくはAdipoR2のアゴニスト（このアゴニストは経口で有効である））からなる群から選択される薬学的因子である。本発明の1つの態様では、薬学的因子は、メトホルミンである。本発明の1つの態様では、薬学的因子は、アディポネクチン受容体 AdipoR1もしくはAdipoR2のアゴニスト（このアゴニストは経口で有効である）である。

10

【0458】

本発明の併用療法では、本発明のGPR119アゴニストおよび本発明のDPP-IVインヒビターを、同時または個別に投与することができる。同時に投与する場合、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを1つの薬学的組成物または個別の組成物に組み込むことができる（例えば、GPR119アゴニストを一方の組成物に組み込み、DPP-IVインヒビターを他方の組成物に組み込む）。これらの各組成物を、共通の賦形剤、希釈剤、またはキャリアを使用して処方し、打錠するか、エリキシルまたは溶液および徐放性投薬形態として処方する。GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、異なる経路を介して投与することができる。例えば、GPR119アゴニストを錠剤を介して投与し、DPP-IVインヒビターを吸入を介して投与することができる。

20

【0459】

個別に投与する場合、治療有効量の本発明のGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを、異なるスケジュールで投与する。2つの投与の間の時間が治療に有効な間隔の範囲内である限り、一方を他方の前に投与することができる。治療に有効な間隔は、(a) GPR119アゴニストまたは(b) DPP-IVインヒビターのいずれか一方を哺乳動物に投与する開始時間および(a)および(b)との組み合わせの治療における薬効の限度での終了時間である。

【0460】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発明のDPP-IVインヒビターとの組み合わせを少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアと共に含むか本質的にこれらからなる薬学的組成物を特徴とする。

30

【0461】

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

【0462】

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

40

【0463】

1つの態様では、本発明は、一定量の本発明のGPR119アゴニストと一定量の本発

50

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

【0464】

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

10

【0465】

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

20

【0466】

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

【0467】

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

30

【0468】

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

40

【0469】

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

50

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

【0470】

本発明の併用療法の特定の実施形態では、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターは、被験体の血糖値の低下に相乗効果を示す量である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。被験体の血糖値の低下に相乗効果を示すGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。本発明の併用療法の1つの実施形態では、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターは、被験体の血糖値の低下に相乗効果を示し、一定量のGPR119アゴニストのみおよび一定量のDPP-IVインヒビターのみでは被験体の血糖値の低下に治療的に無効な量である。特定の実施形態では、血糖値は、上昇した血糖値である。被験体の血糖値の低下に相乗効果を示し、一定量のGPR119アゴニストのみおよび一定量のDPP-IVインヒビターのみでは被験体の血糖値の低下に治療的に無効なGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、当業者の能力の範囲内である。

10

【0471】

本発明の併用療法の特定の実施形態では、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターは、被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示す量である。被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示すGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。本発明の併用療法の1つの実施形態では、一定量の本発明のGPR119アゴニストおよび一定量の本発明のDPP-IVインヒビターは、被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示し、一定量のGPR119アゴニストのみおよび一定量のDPP-IVインヒビターのみでは被験体の血中GLP-1レベルの増加に治療的に無効な量である。被験体の血中GLP-1レベルの増加に相乗効果を示し、一定量のGPR119アゴニストのみおよび一定量のDPP-IVインヒビターのみでは被験体の血中GLP-1レベルの増加に治療的に無効なGPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの量の決定は、特に本明細書中に示す詳細な開示に照らして、当業者の能力の範囲内である。

20

30

【0472】

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

40

【0473】

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

50

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

10

【0474】

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

20

30

40

【0475】

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

50

中 G L P - 1 レベルの増加である（実施例 3 を参照のこと）。

【 0 4 7 6 】

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

10

【 0 4 7 7 】

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

20

【 0 4 7 8 】

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

【 0 4 7 9 】

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

30

【 0 4 8 0 】

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

40

【 0 4 8 1 】

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

50

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

【0482】

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

10

【0483】

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

20

【0484】

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

【0485】

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

30

【0486】

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

40

【0487】

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

50

験体に投与する工程を含む、血中GLP-1レベルの増加によって改善される状態を治療または予防する方法に関する。関連する態様では、本発明は、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターを被験体の血中GLP-1レベルの増加の有効性を示すのに十分な量で投与し、その効果が相乗効果である、方法を特徴とする。

【0488】

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

10

【0489】

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

20

【0490】

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

30

【0491】

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

【0492】

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

40

【実施例】

【0493】

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

50

【0494】

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

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

10

【0495】

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

20

【0496】

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

【0497】

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

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

30

【0498】

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

【0499】

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

40

【0500】

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

50

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

【0501】

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

【0502】

上記は例示を意図し、制限を意図しないと理解される。

10

【0503】

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

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

20

【0504】

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

【0505】

実施例4：GPR119アゴニスト活性のためのメラニン保有細胞アッセイ

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

30

【0506】

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

40

【0507】

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

50

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

【0508】

メラニン保有細胞に関する材料と方法は、米国特許第5,462,856号および同第6,051,386号(その各開示全体が本明細書中で参考として援用される)で見出される。

【0509】

GPR119アゴニストとして化合物を同定するための他のアッセイは、当業者に容易に明らかである(例えば、以下の実施例7を参照のこと)。

【0510】

実施例5:内因性ヒトGPR119の全長クローニング

内因性GPR119をコードするポリヌクレオチドを、以下のGPR119特異的プライマー:

【0511】

【化69】

5'-GTCCTGCCACTTCGAGACATGG-3' (配列番号3; センス、開始コドンとしてのATG)

5'-GAAACTTCTCTGCCCTTACCGTC-3' (配列番号4; アンチセンス、終止コドンの3')

およびテンプレートとしてヒトゲノムDNAを使用して、PCRによってクローニングした。TaqPlus Precision(商標)DNAポリメラーゼ(Stratagene)を、ステップ2~ステップ4を35回繰り返す以下のサイクルによる増幅のために使用した:94で3分間;94で1分間;58で1分間;72で2分間;72で10分間。予測サイズの1.0KbのPCRフラグメントを単離し、pCRII-TOPO(商標)ベクター(Invitrogen)にクローニングし、T7 DNA配列キット(Amersham)を使用して完全に配列決定した。核酸配列については配列番号1を、推定アミノ酸配列については配列番号2を参照のこと。

【0512】

実施例6:受容体発現

種々の細胞がGタンパク質共役型受容体の発現技術に利用可能であるが、哺乳動物細胞またはメラニン保有細胞を使用することが最も好ましい。以下は例示である:当業者は、当業者のニーズに優先的に有利な技術を決定する能力があると考えられる。例えば、メラニン保有細胞に関する実施例4(前出)を参照のこと。

【0513】

a. 一過性トランスフェクション

1日目に、293細胞の $6 \times 10^6 / 10 \text{ cm}$ の皿をプレーティングした。2日目に、以下の2つの反応チューブを調製した(各チューブの比率は、プレートあたりを示す):チューブAを、4 μg のDNA(例えば、pCMVベクター、受容体cDNAを含むpCMVベクターなど)を含む0.5mLの無血清DMEM(Gibco BRL)の混合によって調製する。チューブAおよびBを、逆にして混合し(数回)、その後室温で30~45分間インキュベートする。混合物を、「トランスフェクション混合物」という。プレートした293細胞を、1xPBSで洗浄し、その後、5mLの無血清DMEMを添加する。1mLのトランスフェクション混合物を細胞に添加し、その後、37/5%CO₂で4時間インキュベートする。トランスフェクション混合物を吸引によって除去し、その後、10mLのDMEM/10%ウシ胎仔血清を添加する。細胞を、37/5%CO₂でインキュベートする。48時間のインキュベーション後、細胞を回収し、分析に使用する。

【0514】

b. 安定な細胞株

約 1.2×10^6 個の293細胞を、15cmの組織培養プレートにプレートする。10%のウシ胎仔血清および1%のピルビン酸ナトリウム、L-グルタミン、および抗生物質

10

20

30

40

50

膜の調製

いくつかの実施形態では、本発明のGタンパク質共役型受容体を含み、候補化合物の、例えば、受容体のアゴニストとしての同定に使用される膜を、好ましくは、以下のように調製する。

【0519】

a. 材料

「膜掻き取り緩衝液 (Membrane Scrape Buffer)」は、20 mM HEPES および 10 mM EDTA (pH 7.4) から構成され、「膜洗浄緩衝液」は、20 mM HEPES および 0.1 mM EDTA (pH 7.4) から構成され、「結合緩衝液」は、20 mM HEPES、100 mM NaCl、および 10 mM MgCl₂ (pH 7.4) から構成される。

10

【0520】

b. 手順

手順全体を通して、全材料を氷上に保持する。第1に、コンフルエントな細胞の単層から培地を吸引し、その後、10 mL 冷PBSでリンスし、その後、吸引する。その後、5 mL の膜掻き取り緩衝液を添加して細胞を掻き取る。これの後、細胞抽出物を50 mL の遠心管に移す(4にて20,000 rpmで17分間遠心分離する)。その後、上清を吸引し、ペレットを30 mL の膜洗浄緩衝液に再懸濁し、その後、4にて20,000 rpmで17分間遠心分離する。次いで、上清を吸引し、ペレットを結合緩衝液に再懸濁する。次いで、これを、Brinkman Polyttron (登録商標) ホモジナイザーを使用して均一化する(全材料が懸濁するまで15~20秒間バーストする)。

20

【0521】

ブラッドフォードタンパク質アッセイ

均一化後、膜のタンパク質濃度を、その後の使用のためにブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して決定する(タンパク質を約1.5 mg/mLに希釈し、等分し、凍結する(-80))。凍結した場合、使用プロトコールは以下である。アッセイ当日に、凍結した膜タンパク質を室温で解凍し、その後、ボルテックスし、ポリトロンにて12 x 1,000 rpmで約5~10秒間均一化する。複数の調製物の場合、異なる調製物の均一化の間にホモジナイザーを完全に洗浄することに留意する。

30

【0522】

a. 材料

結合緩衝液(上記のとおり)、ブラッドフォード試薬、ブラッドフォードタンパク質標準を、製造者の説明書にしたがって使用する(Bioradカタログ番号500-0006)。

【0523】

b. 手順

一方が膜を含み、もう一方がコントロール「ブランク」である2連のチューブを調製する。それぞれ、800 µL の結合緩衝液を含んでいた。その後、10 µL のブラッドフォードタンパク質標準(1 mg/mL)を各チューブに添加し、10 µL の膜タンパク質を、一方のチューブのみ(ブランクではない)に添加する。その後、200 µL のブラッドフォード色素試薬を各チューブに添加し、その後にそれぞれをボルテックスする。5分後、チューブを、再度ボルテックスし、チューブ中の材料をキュベットに移す。次いで、キュベットを、CECIL 3041分光光度計を使用して595 nmの波長を読み取る。

40

【0524】

同定アッセイ

a. 材料

GDP緩衝液は、37.5 mL 結合緩衝液および2 mg GDP (Sigma、カタログ番号G-7127)からなり、その後、結合緩衝液で連続希釈して、0.2 µM GDP (各ウェル中のGDPの最終濃度は、0.1 µM GDPであった)を得る。各ウェルは、候補化合物を含み、最終体積は、100 µL GDP緩衝液(最終濃度は0.1 µM

50

GDP)、50 μL 膜タンパク質を含む結合緩衝液、および50 μL [³⁵S]GTP S (0.6 nM) を含む結合緩衝液 (2.5 μL [³⁵S]GTP S / 10 mL 結合緩衝液) からなる200 μLである。

【0525】

b. 手順

候補化合物を、好ましくは、96ウェルプレートを使用してスクリーニングする(これらを、-80 で凍結することができる)。膜タンパク質(コントロールとして標的GPCRを除いた発現ベクターを含む膜)を、懸濁するまで短期間均一化する。次いで、タンパク質濃度を、上記のブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して決定する。次いで、膜タンパク質(およびコントロール)を、結合緩衝液で0.25 mg/mLに希釈する(最終アッセイ濃度、12.5 μg/ウェル)。その後、100 μL GDP緩衝液を、Wallac Scintistrip(商標)(Wallac)の各ウェルに添加した。5 μLのピンツールを使用して、5 μLの候補化合物をこのようなウェルに移す(すなわち、5 μLの200 μLの総アッセイ体積中の5 μLは、候補化合物の最終スクリーニング濃度が10 μMとなるような1:40の比率である)。さらに、汚染を回避するために、各移動工程後、ピンツールを、水(1回)、エタノール(1回)、および水(2回)中でリンスすべきである。各リンス後にツールから過剰な液体を振り落とし、紙およびキムワイプで乾燥させるべきである。その後、50 μLの膜タンパク質を、各ウェル(標的GPCRを含まない膜を含むコントロールウェルも使用した)に添加し、室温で5~10分間プレインキュベートした。その後、50 μLの[³⁵S]GTP S (0.6 nM) を含む結合緩衝液を各ウェルに添加し、その後、攪拌機上にて室温で60分間インキュベートする(再度、本実施例では、プレートをホイルで被覆した)。次いで、プレートの22での4000 RPMで15分間のスピンによってアッセイを停止する。次いで、プレートを、8チャンネルの多岐管を使用して吸引し、プレートカバーで密封する。次いで、プレートを、「Prot.#37」設定を使用したWallac 1450で読み取る(製造者の説明書による)。

10

20

【0526】

2. アデニルシクラーゼアッセイ

細胞ベースのアッセイのためにデザインされたFlash Plate(商標)アデニルシクラーゼキット(New England Nuclear; カタログ番号SMP004A)を、粗原形質膜と使用するために改変することができる。Flash Plateウェルは、cAMPを認識する特異的抗体も含む光沢のあるコーティングを含み得る。ウェル中に生成されたcAMPを、cAMP抗体への放射性cAMPトレーサーの結合についての直接競合によって定量することができる。以下は、受容体を発現する全細胞中のcAMPレベルの変化の簡単な測定プロトコールとして役立つ。

30

【0527】

特定の実施形態では、改変Flash Plate(商標)アデニルシクラーゼキット(New England Nuclear; カタログ番号SMP004A)を、以下のプロトコールにしたがって、例えば、GPR119アゴニストとしての候補化合物の同定のために使用する。

40

【0528】

本発明のGタンパク質共役型受容体でトランスフェクトした細胞を、トランスフェクションから約3日後に採取する。膜を、20 mM HEPES (pH 7.4) および10 mM MgCl₂ を含む緩衝液中での懸濁細胞の均一化によって調製する。Brinkman Polyttron(商標)を使用して、氷上で約10秒間均質化する。得られたホモジネートを、4にて49,000 × gで15分間遠心分離する。得られたペレットを、20 mM HEPES (pH 7.4) および0.1 mM EDTAを含む緩衝液に再懸濁し、10秒間均質化し、その後、4にて49,000 × gで15分間遠心分離する。得られたペレットを、使用するまで-80 で保存する。直接同定スクリーニングの日に、膜ペレットを室温でゆっくり解凍し、20 mM HEPES (pH 7.4) および10 mM

50

MgCl₂を含む緩衝液中で再懸濁して、0.60 mg/mLの最終タンパク質濃度を得る（再懸濁した膜を、使用するまで氷上に置く）。

【0529】

製造者の説明書に従って、cAMP標準および検出緩衝液（11 mL検出緩衝液に対して2 μCiのトレーサー（¹²⁵I]cAMP（100 μL）を含む）を調製し、維持する。スクリーニングのために新たにアッセイ緩衝液を調製し、そのアッセイ緩衝液は、20 mM HEPES（pH 7.4）、10 mM MgCl₂、20 mM ホスホクレアチン（Sigma）、0.1 ユニット/mL クレアチンホスホキナーゼ、50 μM GTP（Sigma）、および0.2 mM ATP（Sigma）を含んでいた。アッセイ緩衝液を、使用するまで氷上で保存した。

10

【0530】

候補化合物を、好ましくは、40 μL 膜タンパク質（30 μg/ウェル）および50 μLのアッセイ緩衝液と共に、例えば、96ウェルプレートのウェル（3 μL/ウェル、最終アッセイ濃度12 μM）に添加する。次いで、この混合物を、穏やかに振盪しながら室温で30分間インキュベートした。

【0531】

インキュベーション後、100 μLの検出緩衝液を各ウェルに添加し、その後、2~24時間インキュベートする。次いで、プレートを、「Prot.#31」を使用したWallac MicroBeta（商標）プレートリーダーで計数する（製造者の説明書による）。

20

【0532】

3. CRE-Lucレポーターアッセイ

293細胞および293T細胞を、1ウェルあたり2×10⁴細胞の密度で96ウェルプレートにプレATINGし、翌日に製造者の説明書にしたがってリポフェクタミン試薬（BRL）を使用してトランスフェクトする。以下のように各6ウェルトランスフェクションのためのDNA/脂質混合物を調製する。260 ngのプラスミドDNAを含む100 μLのDMEMを、2 μLの脂質を含む100 μLのDMEMと穏やかに混合する（260 ngのプラスミドDNAは、200 mgの8x CRE-Lucレポータープラスミド、本発明のGタンパク質共役型受容体を含む50 ngのpCMVまたはpCMVのみ、および10 ngのGPRS発現プラスミド（GPRSを含むpcDNA3（Invitrogen）からなる）。8x CRE-Lucレポータープラスミドを以下のように調製した。ベクターSRIF-galを、p gal-Basicベクター（Clontech）中のBglV-HindIII部位でのラットソマトスタチンプロモーター（-71/+51）のクローニングによって得た。8コピーのcAMP応答エレメントを、PCRによってアデノウイルステンプレートAdpCF126 CRE8から得て（Suzuki et al., Hum Gene Ther（1996）7:1883-1893（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと）、SRIF-galベクターのKpn-BglV部位にクローニングして8x CRE-galレポーターベクターを得た。8x CRE-Lucレポータープラスミドを、8x CRE-galレポーターベクター中の-galクトシダーゼ遺伝子のpGL3-Basicベクター（Promega）のHindIII-BamHI部位から得たルシフェラーゼ遺伝子への置換によって生成した。室温で30分のインキュベーション後、DNA/脂質混合物を400 μLのDMEMで希釈し、100 μLの希釈混合物を各ウェルに添加する。細胞培養インキュベーター中での4時間のインキュベーション後、10% FCSを含む100 μLのDMEMを各ウェルに添加する。翌日、トランスフェクトした細胞に、10% FCSを含む200 μL/ウェルのDMEMを負荷する。8時間後、フェノールレッドを含まない100 μL/ウェルのDMEMにウェルを交換し、その後PBSSで1回洗浄する。翌日に、製造者の説明書にしたがってLucLite（商標）レポーター遺伝子アッセイキット（Packard）を使用してルシフェラーゼ活性を測定し、1450 MicroBeta（商標）シンチレーションおよび発光カウンター（Wallac）で読み

30

40

50

取る。

【0533】

実施例8：放射性標識化合物

特定の実施形態では、本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物を放射性標識する。本明細書中に記載の放射性標識化合物をスクリーニングアッセイで使用して、化合物を同定/評価することができる。一般論として、新規に合成または同定化合物(すなわち、試験化合物)を、放射性標識された公知のリガンドと受容体との間の複合体の形成を減少させる能力によって、放射性標識された公知のリガンドの受容体への結合を減少させる能力について評価することができる。本発明の化合物に組み込むことができる適切な放射性核種には、 ^3H (Tとも表記される)、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{35}S 、および ^{77}Br が含まれるが、これらに限定されない。 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、または ^{82}Br を組み込んだ化合物が一般に最も有用である。

10

【0534】

「放射性標識」化合物は、少なくとも1つの放射性核種が組み込まれた化合物であると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、および ^{82}Br からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H または ^{14}C である。さらに、本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物中に示された全原子がこのような原子の最も一般的に存在する同位体またはより稀な放射性同位体または非放射性同位体のいずれかであり得ると理解すべきである。

20

【0535】

有機成分への放射性同位体の組み込みのための合成方法(本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物に適用可能な方法が含まれる)は当該分野で周知であり、標的分子への活量レベルのトリチウムの組み込みには、以下が含まれる。A. トリチウムガスでの触媒還元 - この手順により、通常、比放射能の高い生成物が得られ、ハロゲン化前駆体または不飽和前駆体が必要である。B. 水素化ホウ素ナトリウム [^3H]での還元 - この手順は非常に安価であり、還元性官能基(アルデヒド、ケトン、ラクトン、およびエステルなど)を含む前駆体が必要である。C. 水素化アルミニウムリチウム [^3H]での還元 - この手順により、多くとも理論上の比放射能を有する生成物が得られる。この手順は、還元性官能基(アルデヒド、ケトン、ラクトン、およびエステルなど)を含む前駆体も必要である。D. トリチウムガス曝露標識 - この手順は、適切な触媒の存在下でのトリチウムガスへの交換可能なプロトンを含む前駆体の曝露を含む。E. N-ヨウ化メチル [^3H]を使用したN-メチル化 - 通常この手順を使用して、高い比放射能を有するヨウ化メチル(^3H)での処適切な前駆体の処理によってO-メチルまたはN-メチル(^3H)生成物を調製する。この方法により、一般に、約80~87 Ci/mmolの高い比放射能が得られる。

30

【0536】

標的分子への活性レベルの ^{125}I の組み込みのための合成方法には以下が含まれる。A. サンドマイヤー反応およびサンドマイヤー様反応 - この手順により、アリールまたはヘテロアリールアミンがジアゾニウム塩(テトラフルオロホウ酸塩など)に変換し、その後 Na^{125}I を使用して ^{125}I 標識化合物にする。示した手順は、Zhu, D.-G. および共同研究者(J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948)によって報告されている。B. フェノールのオルソ ^{125}I ヨード化 - Collier, T.L. (J. Labelled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266)によって報告されるように、この手順により、フェノールのオルソ位で ^{125}I が組み込まれる。C. アリールおよびヘテロアリールプロミドの ^{125}I との交換 - この方法は、一般に、2工程のプロセスである。第1の工程は、例えば、Pd触媒反応(すなわち、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$)を使用したアリールもしくはヘテロアリールプロミ

40

50

ドの対応するトリアルキルスズ中間体への変換またはトリアルキルスズハライドもしくはヘキサアルキルジスズ（例えば、 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ）の存在下でのアリアルまたはヘテロアリアルリチウムを介した変換である。示した手順は、Bas, M. - D. および共同研究者 (J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280 - S282) によって報告されている。

【0537】

上記技術は、例示を意図し、制限を意図しない。本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物の他の放射性標識技術は、当業者に周知である。

【0538】

実施例9：：受容体結合アッセイ

10

試験化合物を、本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物と受容体との間の複合体の形成を減少させる能力について評価することができる。特定の実施形態では、公知のリガンドは放射性標識されている。放射性標識された公知のリガンドをスクリーニングアッセイで使用して、化合物を同定/評価することができる。一般論として、新規に合成または同定化合物（すなわち、試験化合物）を、放射性標識された公知のリガンドと受容体との間の複合体の形成を減少させる能力によって、放射性標識された公知のリガンドの受容体への結合を減少させる能力について評価することができる。

【0539】

本発明のGタンパク質共役型受容体のリガンドであることが公知の化合物と受容体との間の複合体を検出するためのアッセイプロトコール

20

A. 受容体の調製

60 μL リポフェクタミン (15 cmの皿あたり) を使用して、本発明のGタンパク質共役型受容体をコードするポリヌクレオチドを含む10 μg の発現ベクターで293細胞を一過性にトランスフェクトする。一過性にトランスフェクトした細胞を、皿中で24時間 (培養密度75%) 成長させ、培地を10 mL / 皿のHepes - EDTA緩衝液 (20 mM Hepes + 10 mM EDTA (pH 7.4)) と交換し、除去する。次いで、細胞を、Beckman Coulter遠心分離機にて17,000 rpmで20分間遠心分離する (JA-25.50ローター)。その後、ペレットを、20 mM Hepes + 1 mM EDTA (pH 7.4) に再懸濁し、50 mL Dounceホモジナイザーで均質化し、再度遠心分離する。上清の除去後、結合アッセイで使用するまでペレットを - 80 で保存する。このアッセイで使用する場合、膜を氷上で20分間解凍し、10 mLのインキュベーション緩衝液 (20 mM Hepes、1 mM MgCl_2 、100 mM NaCl (pH 7.4)) を添加する。次いで、膜をボルテックスして粗膜ペレットを懸濁し、Brinkmann PT-3100 Polytronホモジナイザーを設定6で15秒間使用して均質化する。膜タンパク質濃度を、BRLブラッドフォードタンパク質アッセイを使用して決定する。

30

【0540】

B. 結合アッセイ

総結合のために、総体積が50 μL の適切に希釈した膜 (50 mM Tris HCl (pH 7.4)、10 mM MgCl_2 、および1 mM EDTAを含むアッセイ緩衝液で希釈、5 ~ 50 μg タンパク質) を、96ウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートに添加し、その後、100 μL のアッセイ緩衝液および50 μL の放射性標識された公知のリガンドを添加する。非特異的結合のために、100 μL の代わりに50 μL のアッセイ緩衝液を添加し、50 μL の放射性標識された公知のリガンドを添加する前にさらなる50 μL の10 μM の放射性標識されない公知のリガンドを添加する。次いで、プレートを、室温で60 ~ 120分間インキュベートする。Brandellの96ウェルプレート回収機を有するMicroplate Devices GF/C Unifilter濾過プレートによるアッセイプレートの濾過によって結合反応を停止させ、その後、0.9% NaCl を含む冷50 mM Tris HCl (pH 7.4) で洗浄する。次いで、濾過プレートの底を密封し、50 μL のOptiPhase Supermixを各

40

50

ウェルに添加し、プレートの上部を密封し、プレートを、Trilux MicroBetaシンチレーションカウンターで計数する。試験化合物の存在下でより少ない放射性標識リガンドと受容体との間の複合体が形成されるかどうかの決定のために、100 μ Lのアッセイ緩衝液の代わりに100 μ Lの適切に希釈した試験化合物を適切なウェルに添加し、その後、50 μ Lの放射性標識された公知のリガンドを添加する。

【0541】

試験化合物の非存在下での放射性標識された公知のリガンドの特異的結合レベルよりも低い試験化合物の存在下での放射性標識された公知のリガンドの特異的結合レベルは、放射性標識された公知のリガンドと受容体との間の複合体の形成が、試験化合物の非存在下よりも試験化合物の存在下で少ないことを示す。

10

【0542】

実施例10：腸内でのGPR119の発現

種々の組織中でのGPR119 mRNAの発現を、RNアーゼ保護アッセイ(RPA)を使用して決定した。

【0543】

マウス組織のRPAを購入することができる(Clontech)。255 bpのマウスGPR119の保護フラグメントを、pCRII-TOPOクローニングベクター(Invitrogen)にクローニングした。255 bpの保護フラグメントの配列を以下に示した(マウスGPR119コード領域を含むヌクレオチドに下線を引いている)。

20

【0544】

【化70】

5'-CTGGCCTGCCAGTAATGGCCAGAACGGTGTGACTCTGAGCCTATAGCACAT
CTAATCCTGTCCCATGAGAATCTGAGCTCGCCATCCAGCATGCCTTTGTAAGTGGA
AGTGCTGCTACCTCACCATGGAGTCATCCTTCTCATTGGAGTGATCCTTGCTGTCC
TAACCATCCTCATCATTTGCTGTTAATGCACTGGTAGTTGTGGCTATGCTGCTATCAA
TCTACAAGAATGATGGTGTGGCCTTTGCTT-3' (配列番号 5)

全長プローブサイズは、356 bpであった。プラスミドを、BamH1で線状化し、Sephaglass Bandprep Kit (Amersham)を使用してゲルを精製した。フラグメントのゲル精製後、T7 RNAポリメラーゼ(Ambion Maxiscript Kit)を使用したインビトロ転写によってリボプローブを作製した。プローブを、アクリルアミドゲル電気泳動によって精製し、20 μ gの総RNAと45で一晩ハイブリダイズさせた。翌日にハイブリッドをRNアーゼで消化し、5%アクリルアミドゲルで泳動して結果を検出した(Ambion, RPA IIIキット)。インビトロトランスフェクションおよびRPA反応の全手順は、製造者の説明書に従った。

30

【0545】

最も高いレベルのGPR119発現は膵臓で認められたが、GPR119は、結腸で発現し、より狭い範囲で小腸で発現することも見出された。図3を参照のこと。

【0546】

40

実施例11：GLUTag腸内分泌細胞株でのGPR119の発現

ノーザンブロット分析を使用して、GLUTag(Fla垂系統；以下の実施例12を参照のこと)、HIT-T15(ハムスター膵臓細胞株；ATCC番号CRL-1777)、およびNCI-H716(ヒト内分泌細胞株；ATCC番号CRL-251)中のGPR119 mRNAの発現レベルを決定した。GLUTagは、GLP-1を分泌するマウス腸内分泌細胞株である(Brubaker et al., Endocrinology (1998) 139: 4108-4114)。

【0547】

RNA Bee(Tel-Test)の使用によって、RNAを組織培養細胞から抽出した。10 μ gの総RNAを、0.8%アガロースゲル電気泳動で分離し、ナイロン膜(

50

Amer sham) にプロットした。RNAプロットを、³²P 標識マウスGPR119 cDNAプローブとハイブリダイズさせ(例えば、マウスGPR119、GenBank(登録商標)アクセッション番号AY288423を参照のこと)、その後、コントロールとしてのマウスプレプログルカゴンmRNAの³²P 標識cDNAプローブで再探索した。ハイブリダイゼーションシグナルを、オートラジオグラフィによって視覚化した。

【0548】

GLUTag細胞(Fla垂系統; 以下の実施例12を参照のこと)は、GPR119およびプレプログルカゴンを発現することが見出された。図4を参照のこと。

【0549】

実施例12: GPR119アゴニストはGLUTag細胞中で細胞内cAMPを上昇させる

10

GLUTagは、GLP-1を分泌するマウス腸内分泌細胞である(Brubaker et al., Endocrinology(1998)139:4108-4114)。GLUTag(Fla垂系統)腸内分泌細胞における細胞内cAMPレベルに対するGPR119アゴニストの効果を決定した。GLUTagのFro垂系統を、ネガティブコントロールとして使用した。プローブとしてマウスGPR119 cDNA(例えば、マウスGPR119, GenBank(登録商標)アクセッション番号AY288423を参照のこと)を使用したノーザンプロット分析(挿入図)は、GLUTagのFla垂系統がGPR119を発現することに対して、GLUTagのFlo垂系統は検出可能にGPR119を発現しないことを示した。

20

【0550】

Glutag(GLUTag-FlaおよびGLUTag-Fro)細胞を、約85%の培養密度で、通常の成長培地を含む15cm組織培養プレートにプレートした。翌日、細胞を、冷掻き取り緩衝液(20mM HEPES、10mM EDTA(pH7.4))を使用して掻き取り、4で1000rpmにて17分間スピンした。細胞ペレットを、冷膜洗浄緩衝液(20mM HEPES、0.1mM EDTA(pH7.4))で洗浄し、上記のようにスピンした。膜ペレットを、冷結合緩衝液(20mM HEPES、1mM MgCl₂、100mM NaCl(pH7.4))に再懸濁し、Polytron(商標)ホモジナイザー(モデル番号PT3100; Brinkman)を使用して7000rpmで10秒間(2回)均質化した。タンパク質濃度を、ブラッドフォードアッセイによって決定した。細胞膜を、結合緩衝液で0.2mg/mLのタンパク質濃度に希釈した(最終アッセイ濃度は、10μg/ウェルであった)。

30

【0551】

Flash Plate(商標)アデニリルシクラーゼキット(New England Nuclear; カタログ番号SMP004A)を使用して、シクラーゼアッセイを行った。Flash Plateウェルは、cAMPを認識する特異的抗体も含む光沢のあるコーティングを含む。ウェル中に生成されたcAMPを、cAMP抗体への放射性cAMPトレーサーの結合についての直接競合によって定量することができる。

【0552】

シクラーゼアッセイ実施の詳細を、ここに記載する。製造者の説明書に従って、cAMP標準および検出緩衝液(11mL検出緩衝液に対して1μCiのトレーサー[125I]cAMP(50μL)を含む)を調製し、保存した。GPR119アゴニストAR231453を新たに調製し、50μLの新たに調製した2×再構築緩衝液(20mMホスホクレアチン、20ユニット/50μLのクレアチンホスホキナーゼ、20μM GTP、0.2mM ATP、1mM IBMX)で連続希釈した。8つの用量のGPR119アゴニスト(10μM~1.27nM)を試験した。96ウェルFlash Plateでアッセイを行った。GPR119アゴニストおよびcAMP標準を、最初に適切なウェルに添加した。次いで、細胞膜をウェルに添加し、プレートを室温で60分間インキュベートした。トレーサー³H-cAMPを含む100μLの検出混合物を、各ウェルに添加した。プレートをさらに2時間インキュベートし、その後サンプルをWallac Mi

40

50

c r o B e t a シンチレーションカウンターで計数した。次いで、c A M P / ウェルの値を、各アッセイプレート内に含まれる標準 c A M P 曲線から推定した。

【 0 5 5 3 】

G P R 1 1 9 アゴニストは、G P R 1 1 9 を発現する G L U T a g - F l a 細胞中で細胞内 c A M P レベルを上昇させるが、G P R 1 1 9 を発現しない G L U T a g - F r o 細胞では上昇させないことが見出された。G P R 1 1 9 アゴニストは、G L U T a g 細胞中で c A M P を、約 4 . 3 n M の E C 5 0 で上昇させることが見出された。図 5 を参照のこと。

【 0 5 5 4 】

実施例 1 3 : G P R 1 1 9 アゴニストは G L U T a g 細胞中で G L P - 1 分泌を刺激する

10

1 日目に、G L U T a g - F l a 細胞 (上記の実施例 1 2 を参照のこと) を、完全培養培地 (D M E M / 1 0 % F B S) を含む 2 4 ウェルプレート中にプレートした。2 日目に、培養培地を、低グルコース培地 (D M E M / 3 m M グルコース / 1 0 % F B S) と置換した。3 日目に、細胞を、1 x P B S で 2 回洗浄した。洗浄した G L U T a g - F l a 細胞を、3 7 および 5 % C O ₂ の組織培養インキュベーター中で、種々の濃度の G P R 1 1 9 アゴニスト (A R 2 3 1 4 5 3) またはポジティブコントロールとしてのホルスコリン (1 μ M) を含む 1 5 m M グルコースを含む無血清 D M E M で刺激した。次いで、上清を回収し、5 0 0 g にて 4 で 5 分間の遠心分離によって明澄化した。上清中に放出された G L P - 1 を、L I N C O R e s e a r c h L a b o r a t o r y から購入した試薬 (グルカゴン様ペプチド - 1 (A c t i v e) E L I S A キット、カタログ番号 E G L P - 3 5 K) を使用した E L I S A によって決定した。

20

【 0 5 5 5 】

G L U T a g - F l a 細胞は、G P R 1 1 9 アゴニストで刺激した場合、G L P - 1 を分泌することが認められた。図 6 を参照のこと。

【 0 5 5 6 】

実施例 1 4 : マウスの経口ブドウ糖負荷試験 (o G T T) における血糖値の低下に対する G P R 1 1 9 アゴニスト A R 2 4 4 0 6 1 および D P P - I V インヒビターの効果

本明細書中に記載のように、7 ~ 8 週齢の C 5 7 B L / 6 J マウスに経口ブドウ糖負荷試験 (o G T T) を行った。一晚絶食したマウス (n = 8 マウス / 処置) に、細管栄養を介して、ピヒクル、G P R 1 1 9 アゴニスト (A R 2 4 4 0 6 1 、実施例 1 で使用したものとは異なる) 、D P P - I V インヒビター (M K - 0 4 3 1 、L A F 2 3 7 、F E 1 0 7 5 4 2) 、または G P R 1 1 9 アゴニストと D P P - I V インヒビターとの組み合わせを投与した。G P R 1 1 9 アゴニスト A R 2 4 4 0 6 1 を、1 0 m p k または 3 0 m p k (m g 化合物 / k g 体重) で投与した。D P P - I V インヒビター M K - 0 4 3 1 および L A F 2 3 7 を 1 m p k で投与し、F E 1 0 7 5 4 2 を 1 0 m p k で投与した。化合物投与から 1 時間後、グルコースポラス (2 g / k g) を経口送達させ、尾血液サンプルを回収して、0、3 0、6 0、および 1 2 0 分での血糖を測定した。M K - 0 4 3 1 について得られた結果を図 7 に示し、L A F 2 3 7 について得られた結果を図 8 に示し、F E 1 0 7 5 4 2 について得られた結果を図 9 に示す。各処置群について、血糖軌跡曲線をグラフ化し、平均値 + / - 標準誤差 (S E M) で得た血糖濃度と共に示す。血糖軌跡の曲線下面積 (A U C) を計算し、A U C (ピヒクルコントロールに対する比率) として報告した。

30

40

【 0 5 5 7 】

図 7、図 8、および図 9 の検査から、G P R 1 1 9 アゴニスト (実施例 1 で使用したものとはことなる G P R 1 1 9 アゴニスト) のみおよび D P P - I V インヒビター (3 つの異なる各 D P P - I V インヒビター) のみの両方を使用した濃度で測定可能な血糖コントロールが得られるのに対して、G P R 1 1 9 アゴニストと D P P - I V インヒビターとの組み合わせにより、G P R 1 1 9 アゴニストのみまたは D P P - I V インヒビターのみによって得られるレベルよりも高い用量依存性血糖コントロールレベルが得られることが明

50

らかである。

【0558】

上記明細書は、例示の目的で実施例を用いて本発明の原理を教示しているが、添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内にある場合、本発明の実施が通常のバリエーション、適合形態、または改変形態の全てを包含すると理解される。

【図面の簡単な説明】

【0559】

【図1A】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

10

【図1B】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

【図1C】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

【図1D】図1は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における上昇した血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例1を参照のこと。

【図2】図2は、マウスのグルコースチャレンジ後の血中GLP-1レベルの増加に対する、GPR119アゴニストおよびDPP-IVインヒビターの相乗効果を示す。実施例3を参照のこと。

20

【図3】図3は、腸におけるGPR119の発現を示す。実施例10を参照のこと。

【図4】図4は、GLUTag腸内分泌細胞株におけるGPR119の発現を示す。実施例11を参照のこと。

【図5】図5は、GPR119アゴニストによるGLUTag腸内分泌細胞株における細胞内cAMPレベルの上昇を示す。実施例12を参照のこと。

【図6】図6は、GPR119アゴニストによるGLUTag腸内分泌細胞株におけるGLP-1分泌の刺激を示す。実施例13を参照のこと。

【図7A】図7は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるMK-0431の効果を示す。実施例14を参照のこと。

30

【図7B】図7は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるMK-0431の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【図8A】図8は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるLAF237の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【図8B】図8は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるLAF237の効果を示す。実施例14を参照のこと。

40

【図9A】図9は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるFE107542の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【図9B】図9は、マウスの経口ブドウ糖負荷試験（oGTT）における血糖値の低下に対する、GPR119アゴニストであるAR244061およびDPP-IVインヒビターであるFE107542の効果を示す。実施例14を参照のこと。

【 図 1 A 】

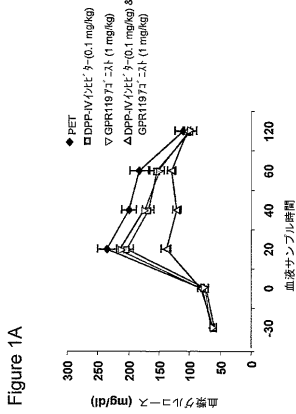


Figure 1A

【 図 1 B 】

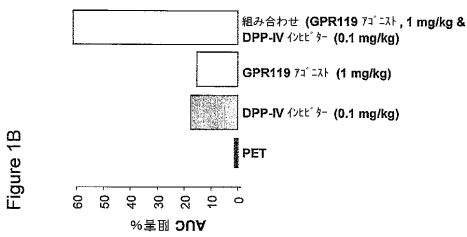
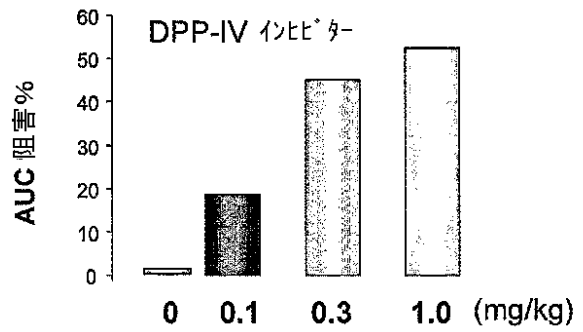


Figure 1B

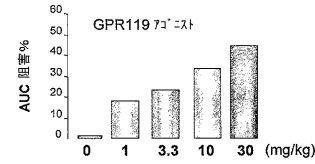
【 図 1 C 】

Figure 1C



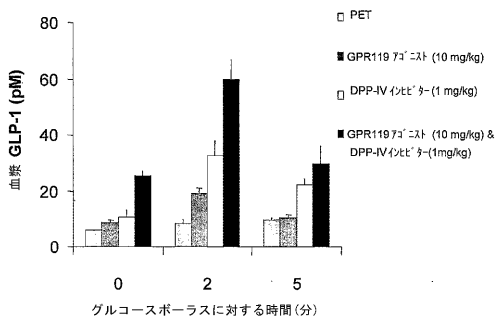
【 図 1 D 】

Figure 1D



【 図 2 】

Figure 2



【 図 3 】

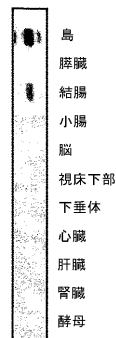
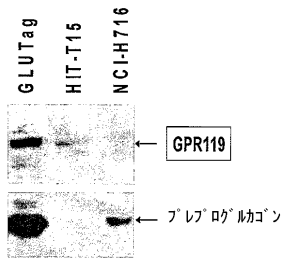


Figure 3. 腸における G P R 1 1 9 の発現

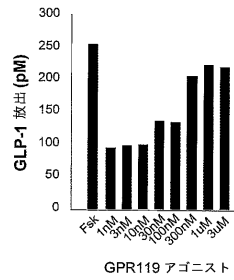
【 図 4 】

Figure 4. GLUTag細胞におけるGPR119の発現



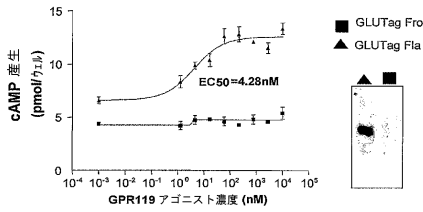
【 図 6 】

Figure 6. GPR119アゴニストは、GLUTag細胞におけるGLP-1分泌を刺激する



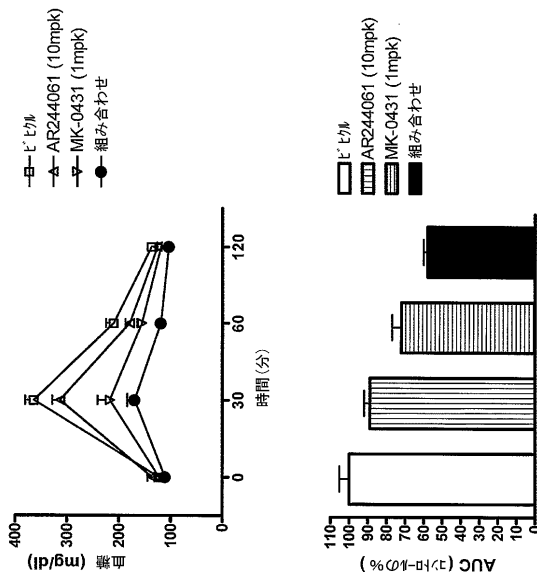
【 図 5 】

Figure 5. GPR119アゴニストは、GLUTag細胞中のcAMPを上昇させる



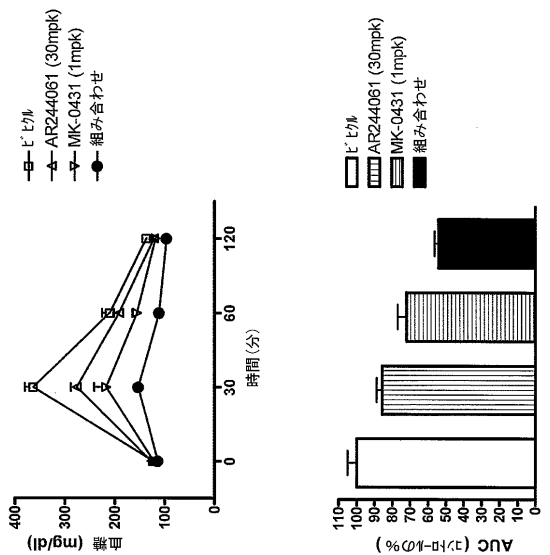
【 図 7 A 】

Figure 7A. GPR119 アゴニスト AR244061 と MK-0431 との組み合わせ-1



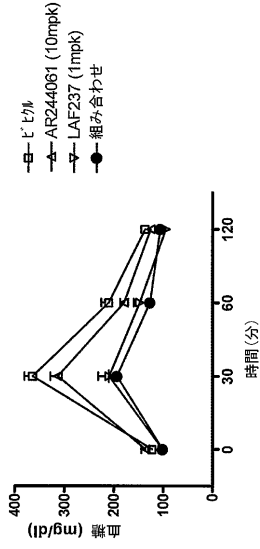
【 図 7 B 】

Figure 7B. GPR119 アゴニスト AR244061 と MK-0431 との組み合わせ-2



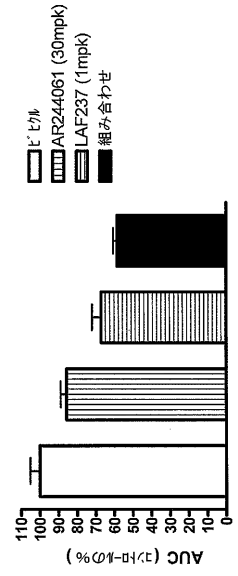
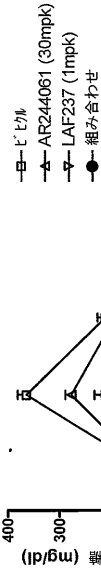
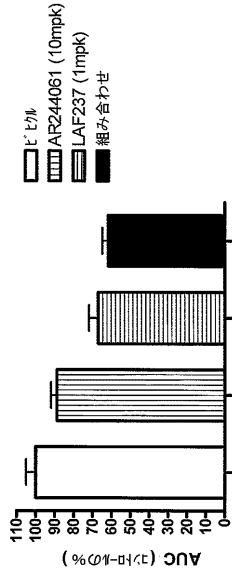
【 図 8 A 】

Figure 8A.
GPR119 アゴニスト AR244061 と LAF237
との組み合わせ-1



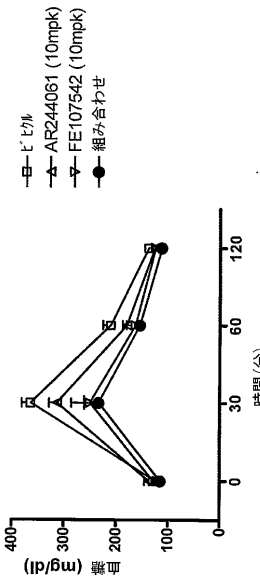
【 図 8 B 】

Figure 8B.
GPR119 アゴニスト AR244061 と LAF237
との組み合わせ-2



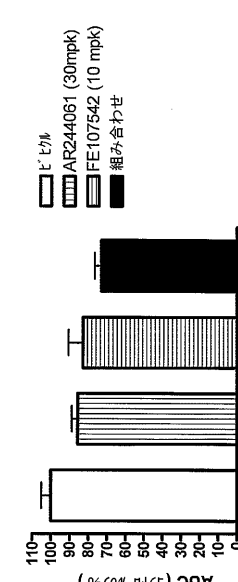
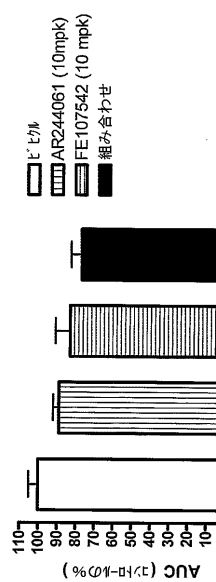
【 図 9 A 】

Figure 9A.
GPR119 アゴニスト AR244061 と FE107542
との組み合わせ-1



【 図 9 B 】

Figure 9B.
GPR119 アゴニスト AR244061 と FE107542
との組み合わせ-2



【配列表】

2008220375000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 1 2 Q	1/48	(2006.01)	C 1 2 Q 1/48	Z 4 C 0 8 6
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N 15/00	A

(72)発明者 チ - リヤン チュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 8 , サン ディエゴ, クリークストーン レーン
1 1 4 8 9

(72)発明者 ジェームス エヌ . レオナード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 4 , サン ディエゴ, ビアチャ ドライブ 1 0
6 6 7

(72)発明者 フッシュェン エー . アル - シヤマ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4 , エンシニタス, タウンウッド ウェイ 1 3
4

(72)発明者 ロバート エム . ジョーンズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0 , サン ディエゴ, コルテ ルツ デル ソル
1 0 9 3 7

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 DA13 DA36 FB02

4B024 AA01 BA63 CA01 DA02 EA04 GA11 HA08

4B063 QA18 QQ08 QQ27 QQ63 QQ67 QQ72 QQ89 QR41 QR77 QS03

QS28 QS36 QS39 QX01 QX07

4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF02 GG01 HH01

4C063 AA01 BB09 CC12 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 BC17 CB05 GA07 GA08 MA02 MA04 NA14 ZA01

ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70 ZC20 ZC41