(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2011-527701
(P2011-527701A)
(43)公表日　平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 211/22	*(2006.01)*	C07D 211/22		4C054
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D 401/04	CSP	4C063
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K 31/506		4C072
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D 401/14		4C086
A61K 31/445	*(2006.01)*	A61K 31/445		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 91 頁）　最終頁に続く

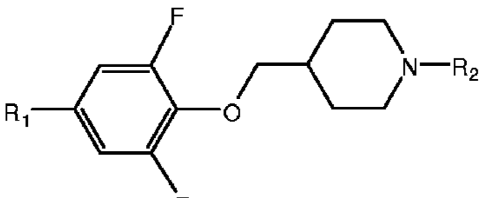
(21)出願番号　特願2011-517627 (P2011-517627)
(86)(22)出願日　平成21年7月9日(2009.7.9)
(85)翻訳文提出日　平成23年3月10日(2011.3.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/050139
(87)国際公開番号　WO2010/006191
(87)国際公開日　平成22年1月14日(2010.1.14)
(31)優先権主張番号　61/080,096
(32)優先日　平成20年7月11日(2008.7.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　503261524
アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
ＩＲＭ，ＬＬＣ
英国領バーミューダ、エイチエム・エルエックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・ボックス・エイチエム２８９９、フロント・ストリート１３１番
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子

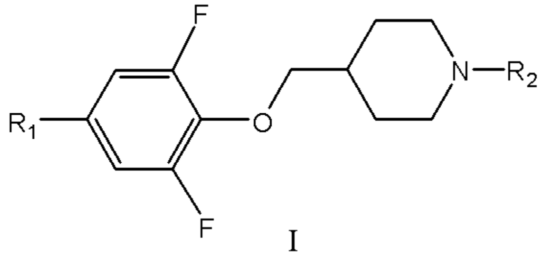
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＧＰＲ１１９活性のモジュレーターとしての４－フェノキシメチルピペリジン類

(57)【要約】
本発明は、式Ｉの化合物、かかる化合物を含む医薬組成物化合物およびＧＰＲ１１９の活性と関連する疾患または障害の処置または予防のためのかかる化合物の使用方法を提供する。

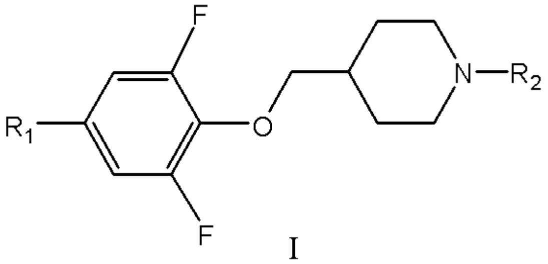


I



I

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



I

〔式中、
R_1はフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルおよび２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イルから選択され；ここで、R_1の該フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルまたは２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イルは、場合により、ハロ、$-X_1R_4$、$-X_1OR_4$、$-X_1C(O)R_4$、$-X_1C(O)OR_4$、$-X_2NR_4C(O)R_4$、$-X_1S(O)_2R_4$、$-X_1NR_4S(O)_2R_4$、$-X_1C(O)NR_4R_5$、$-X_1C(O)NR_4X_2OR_5$、$-X_1C(O)NR_4X_2NR_4R_5$、$-X_1C(O)NR_4X_2C(O)OR_5$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2R_4$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2OR_4$、$-X_2CN$、$-X_1OX_2R_4$、$-X_1NR_5X_2R_4$、$-X_2NR_4R_5$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)R_4$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)OR_4$および$-X_1S(O)_{0-2}NR_4R_5$から独立して選択される１～３個の基で置換されていてよく；ここで、X_1は結合、Ｏ、NR_6およびC_{1-4}アルキレンから選択され；R_5は水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；各X_2は独立して結合およびC_{1-4}アルキレンから選択され；各R_4は独立して水素、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキルおよび$-X_3C(O)OR_7$、$-X_3R_7$、$-X_3OR_7$、$-X_3NR_7R_8$から選択され；ここで、R_4の該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、場合により、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、C_{1-6}アルキル、ハロ－置換－C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－置換－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－置換－C_{1-6}アルコキシ、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルコキシおよび$-NR_7C(O)R_8$から独立して選択される１～３個の基で置換されていてよく；X_3はC_{1-3}アルキレンであり；そしてR_7は水素、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-8}ヘテロシクロアルキル(場合によりC_{1-6}アルキルで置換されている)から選択され；R_8は独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；そして
R_2はR_9および$-C(O)OR_9$から選択され；ここで、R_9はC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{3-8}シクロアルキルおよびC_{3-8}ヘテロシクロアルキルから選択され；ここで、R_9の該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{3-12}シクロアルキル、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル、ハロ－置換－C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－置換－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびハロ－置換－C_{1-6}アルコキシから独立して選択される１～３個の基で置換されていてよい。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
　Ｒ$_2$が５－エチルピリミジン－２－イル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルおよび(１－メチルシクロプロポキシ)カルボニルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
　Ｒ$_1$がフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルおよび２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾロ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イルから選択され；
ここで、Ｒ$_1$の該フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルまたは２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾロ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イルは、場合より、メチル－スルホニル、３－メチルオキセタン－３－イル)メチルスルホニル、イソブチル－スルホニル、プロピル－スルホニル、イソプロピル－スルホニル、シアノ、シアノ－メチル、ヒドロキシ－メチル、ピロリジン－１－イル、メトキシ、クロロ、メチル、アセチル－アミノ、メチル－スルホニル－アミノ、ベンジル－オキシ、アミノ－カルボニル、カルボキシル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、１－アミノシクロプロピル、２Ｈ－テトラゾール－５－イル、２Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル、２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル、１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－１－イル、オキサゾール－５－イル、１Ｈ－ピラゾール－３－イル、メチル－アミノ－メチル、ｔ－ブトキシ－アミノ－メチル、モルホリノ－メチル、１Ｈ－イミダゾール－１－イル－メチル、２Ｈ－テトラゾール－２－イル－メチル、１Ｈ－テトラゾール－１－イル－メチル、メチル－アミノ－カルボニル、ジメチル－アミノ－カルボニル、メチル－ピペラジニル、ピペラジニル－カルボニル、モルホリノ－カルボニル、２－メトキシエチルカルバモイル、２－ヒドロキシエチルカルバモイルおよび２－ヒドロキシプロピルカルバモイルから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよい、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
　次のものから選択される、請求項３に記載の化合物：２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(５－(メチルスルホニル)ピリジン－２－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；ｔｅｒｔ－ブチル４－((３,５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(イソブチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(プロピルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(イソプロピルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－カルボニトリル；４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－３－カルボニトリル；２－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－３－イル)アセトニトリル；(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－３－イル)メタノール；２－(４－((３,５－ジフルオロ－

３’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)アセトニトリル；(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メタノール；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(ピロリジン－１－イル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メトキシピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４－(６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピコリノニトリル；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(３－メトキシピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；Ｎ－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)アセトアミド；Ｎ－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メタンスルホンアミド；２－(４－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリジン－２(１Ｈ)－オン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メトキシピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリミジン－２(１Ｈ)－オン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリミジン－２－カルボキサミド；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリミジン－２－カルボン酸；２－(５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリジン－２－イル)プロパン－２－オール；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－(２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３’－((２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４’－((２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４－(６－(２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－

エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－３’－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－３’－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－３’－((２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－３’－((１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－((２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－((１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２，６－ジフルオロ－４－(６－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２，６－ジフルオロ－４－(６－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－メチルシクロプロピル４－((３，５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；４－(４－((１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３，５－ジフルオロフェニル)ピリジン１－オキシド；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２，６－ジフルオロ－４－(１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)オキサゾール；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)－Ｎ－メチルメタンアミン；Ｎ－((４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メチル)－２－メチルプロパン－２－アミン；４－((４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メチル)モルホリノ；２－(４－((４’－((１Ｈ－イミダゾール－１－イル)メチル)－３，５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４’－((２Ｈ－テトラゾール－２－イル)メチル)－３，５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４’－((１Ｈ－テトラゾール－１－イル)メチル)－３，５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３，５－ジフルオロフェニル)ピコリンアミド；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３，５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－メチルピコリンアミド；５－(４

－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ,Ｎ－ジメチルピコリンアミド；１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(ピペラジン－１－カルボニル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－(ジメチルカルバモイル)ピリミジン－５－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(モルホリン－４－カルボニル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(２－メトキシエチルカルバモイル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾロ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(２－ヒドロキシエチルカルバモイル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；および１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(３－ヒドロキシプロピルカルバモイル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート。

【請求項５】

R_1がフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルおよび２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾロ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イルから選択され；
ここで、R_1の該フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルまたは２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾロ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イルは、場合より、(Ｓ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル、４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル、ビス(２－ヒドロキシエチル)カルバモイル、モルホリノ－エチル－アミノ、４－メチルピペラジン－１－イル、１－アセトアミドシクロプロピル、２－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチル)－２Ｈ－テトラゾール－５－イル、(２－ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル、(２－ヒドロキシエチル)(エチル)カルバモイル、２－カルボキシエチルカルバモイル、３－エトキシ－３－オキソプロピルカルバモイル、カルボキシメチルカルバモイル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルカルバモイル、４－メチルピペラジン－１－カルボニル、(２－(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイルおよび３,４－ジヒドロキシピロリジン－１－カルボニルから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよい、請求項２に記載の化合物。

【請求項６】

次のものから選択される、請求項５に記載の化合物：５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－(２－モルホリノエチル)ピリジン－２－アミン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－(４－メチルピペラジン－１－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－メチルシクロプロピル４－((４－(６－(１－アミノシクロプロピル)ピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((４－(６－(１－アセトアミドシクロプロピル)ピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(２－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチル)－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－メチル

シクロプロピル４−((４−(２−((３Ｒ,４Ｒ)−３,４−ジヒドロキシピロリジン−１−カルボニル)ピリミジン−５−イル)−２,６−ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；１−メチルシクロプロピル４−((４−(２−((２−(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル)ピリミジン−５−イル)−２,６−ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；１−メチルシクロプロピル４−((２,６−ジフルオロ−４−(２−(４−メチルピペラジン−１−カルボニル)ピリミジン−５−イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；１−メチルシクロプロピル４−((２,６−ジフルオロ−４−(２−((２−ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)ピリミジン−５−イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；１−メチルシクロプロピル４−((４−(２−(エチル(２−ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリミジン−５−イル)−２,６−ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；３−(５−(３,５−ジフルオロ−４−((１−((１−メチルシクロプロポキシ)カルボニル)ピペリジン−４−イル)メトキシ)フェニル)ピリミジン−２−カルボキサミド)プロパン酸；１−メチルシクロプロピル４−((４−(２−(３−エトキシ−３−オキソプロピルカルバモイル)ピリミジン−５−イル)−２,６−ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；２−(５−(３,５−ジフルオロ−４−((１−((１−メチルシクロプロポキシ)カルボニル)ピペリジン−４−イル)メトキシ)フェニル)ピリミジン−２−カルボキサミド)酢酸；１−メチルシクロプロピル４−((４−(２−(２−ｔｅｒｔ−ブトキシ−２−オキソエチルカルバモイル)ピリミジン−５−イル)−２,６−ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；１−メチルシクロプロピル４−((４−(２−(ビス(２−ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリミジン−５−イル)−２,６−ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；１−メチルシクロプロピル４−((２,６−ジフルオロ−４−(２−(４−ヒドロキシピペリジン−１−カルボニル)ピリミジン−５−イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート；および(Ｓ)−１−メチルシクロプロピル４−((２,６−ジフルオロ−４−(２−(３−ヒドロキシピロリジン−１−カルボニル)ピリミジン−５−イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン−１−カルボキシレート。

【請求項７】

治療有効量の請求項４または６に記載の化合物を薬学的に許容される賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項８】

ＧＰＲ１１９活性を調節する方法であって、それを必要とする系または対象に、治療有効量の請求項１に記載の化合物または薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与し、それにより該ＧＰＲ１１９活性を調節することを含む、方法。

【請求項９】

請求項１に記載の化合物をＧＰＲ１１９と直接接触させる、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

接触がインビトロまたはインビボで起こる、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

ＧＰＲ１１９活性の調節が疾患の病状および／または症状を予防、阻止または軽減できる疾患または障害の処置方法であって、対象に治療有効量の請求項１に記載の化合物または薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項１２】

該疾患または状態が肥満、Ｉ型糖尿病、II型真性糖尿病、高脂血症、特発性Ｉ型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、早期発症型II型糖尿病、若者発症非定型糖尿病、若年発症成人型糖尿病、栄養障害関連糖尿病および妊娠性糖尿病から成る群から選択される、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

該疾患または状態が冠動脈心疾患、虚血性卒中、血管形成術後再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、異脂肪血症、摂食後脂肪血症、耐糖能障害状態、空腹時血漿グル

コース障害状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、骨粗鬆症、高血圧、鬱血性心不全、左室肥大、末梢動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリック症候群、症候群Ｘ、月経前緊張症、冠動脈心疾患、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、一過性虚血発作、卒中、血管再狭窄、高血糖、高インスリン血症、高脂血症、高トリグリセリド血症(hypertrygliceridemia)、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、耐糖能障害状態、空腹時血漿グルコース障害状態、肥満、勃起不全、皮膚および結合組織障害、足潰瘍化および潰瘍性大腸炎、内皮機能不全および血管伸展性障害から選択される、請求項１２に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

発明の分野

本出願は、２００８年7月１１日出願の米国仮特許出願番号６１／０８０,０９６に対する優先権の利益を主張する。この出願の全部の記載は、引用により、その全体として、かつすべての目的に関して、本明細書に包含される。

【０００２】

発明の背景

発明の分野

本発明は、化合物、かかる化合物を含む医薬組成物およびＧＰＲ１１９の活性と関連する疾患または障害の処置または予防のためのかかる化合物の使用方法を提供する。

【背景技術】

【０００３】

背景

ＧＰＲ１１９は、主として膵臓、小腸、結腸および脂肪組織に発現し、Ｇタンパク質共役受容体(ＧＰＣＲ)である。ヒトＧＰＲ１１９受容体の発現プロファイルは、肥満および糖尿病の処置標的としてそれらが利用できる可能性を示す。本発明の新規化合物は、ＧＰＲ１１９の活性を調節し、それ故、糖尿病、肥満および関連する代謝障害のような、しかしこれらに限定されないＧＰＲ１１９関連疾患または障害の処置に有用であることが期待される。

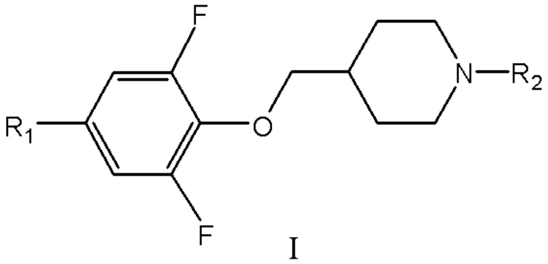
【発明の概要】

【０００４】

発明の要約

一面において、本発明は、式Ｉ：

【化１】



I

〔式中、

Ｒ$_1$はフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１,６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルおよび２－オキソ－２,３－ジヒドロオキサゾロ[４,５－ｂ]ピリジン－６－イルから選択され；ここで、Ｒ$_1$の該フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イ

ル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルまたは２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イルは、場合により、ハロ、$-X_1R_4$、$-X_1OR_4$、$-X_1C(O)R_4$、$-X_1C(O)OR_4$、$-X_2NR_4C(O)R_4$、$-X_1S(O)_2R_4$、$-X_1NR_4S(O)_2R_4$、$-X_1C(O)NR_4R_5$、$-X_1C(O)NR_4X_2OR_5$、$-X_1C(O)NR_4X_2NR_4R_5$、$-X_1C(O)NR_4X_2C(O)OR_5$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2R_4$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2OR_4$、$-X_2CN$、$-X_1OX_2R_4$、$-X_1NR_5X_2R_4$、$-X_2NR_4R_5$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)R_4$、$-X_1S(O)_{0-2}X_2C(O)OR_4$および$-X_1S(O)_{0-2}NR_4R_5$から独立して選択される１～３個の基で置換されていてよく；ここで、X_1は結合、Ｏ、NR_6およびC_{1-4}アルキレンから選択され；R_5は水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；各X_2は独立して結合およびC_{1-4}アルキレンから選択され；各R_4は独立して水素、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキルおよび$-X_3C(O)OR_7$、$-X_3R_7$、$-X_3OR_7$、$-X_3NR_7R_8$から選択され；ここで、R_4の該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、場合により、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シアノ、C_{1-6}アルキル、ハロ－置換－C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－置換－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ－置換－C_{1-6}アルコキシ、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルコキシおよび$-NR_7C(O)R_8$から独立して選択される１～３個の基で置換されていてよく；X_3はC_{1-3}アルキレンであり；そしてR_7は水素、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-8}ヘテロシクロアルキル(場合によりC_{1-6}アルキルで置換されていてよい)から選択され；R_8は独立して水素およびC_{1-6}アルキルから選択され；そして

R_2はR_9および$-C(O)OR_9$から選択され；ここで、R_9はC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{3-8}シクロアルキルおよびC_{3-8}ヘテロシクロアルキルから選択され；ここで、R_9の該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{3-12}シクロアルキル、C_{3-8}ヘテロシクロアルキル、ハロ－置換－C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ－置換－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびハロ－置換－C_{1-6}アルコキシから独立して選択される１～３個の基で置換されていてよい。〕

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００５】

第二の面において、本発明は、式Ｉの化合物またはそのＮ－オキシド誘導体、個々の異性体および異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を、１種以上の適当な賦形剤と共に含む、医薬組成物を提供する。

【０００６】

第三の面において、本発明は、動物におけるＧＰＲ１１９活性の調節が疾患の病状および／または症状を予防、阻止または軽減できる疾患の処置方法であって、動物に治療有効量の式Ｉの化合物またはそのＮ－オキシド誘導体、個々の異性体および異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【０００７】

第四の面において、本発明は動物におけるＧＰＲ１１９活性が疾患の病状および／または症状に関与している疾患の処置用医薬の製造における、式Ｉの化合物の使用を提供する。

【０００８】

第五の面において、本発明は、式Ｉの化合物およびそのＮ－オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、被保護誘導体、個々の異性体および異性体の混合物、およびその薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。

【０００９】

発明の詳細な記載

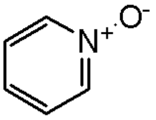
定義

基として、および他の基、例えばハロ－置換－アルキルおよびアルコキシの構造要素としての“アルキル”は、直鎖、分枝鎖、環状またはスピロのいずれでもよい。C_{1-6}アルコキシは、メトキシ、エトキシなどを含む。ハロ－置換アルキルはトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどを含む。

【００１０】

“アリール”は、６～１０個の環炭素原子を含む単環式または縮合二環式芳香環集合体を意味する。例えば、アリールはフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルであり得る。“アリーレン”は、アリール基由来の二価基を意味する。“ヘテロアリール”は、環員の１個以上がヘテロ原子であるときの、アリールについて定義した通りである。例えば、C_{1-10}ヘテロアリールは、ピリジル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ[１，３]ジオキソール、イミダゾリル、ベンゾ－イミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニル、１Ｈ－ピリジン－２－オニル、６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリジン－３－イルなどを含む。ヘテロアリールはまたＮ－オキシド誘導体、例えば、次の構造式を有するピリジンＮ－オキシド誘導体も含む：

【化２】



【００１１】

“シクロアルキル”は、飽和または部分的不飽和の、示す環原子数を含む単環式、縮合二環式または架橋多環式環集合体を意味する。例えば、C_{3-10}シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。“ヘテロシクロアルキル”は、環炭素の１個以上が－Ｏ－、－Ｎ＝、－ＮＲ－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｓ－、－Ｓ(Ｏ)－または－Ｓ(Ｏ)$_2$－(ここで、Ｒは水素、C_{1-4}アルキルまたは窒素保護基である)から選択される部分で置き換えられている、本明細書で定義したシクロアルキルを意味する。例えば、本発明の化合物を述べるために本明細書で使用するC_{3-8}ヘテロシクロアルキルは、モルホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニロン、２－オキソ－ピロリジン－１－イル、２－オキソ－ピペリジン－１－イルなどを含む。

【００１２】

ＧＰＲ１１９は、Ｇタンパク質共役受容体１１９(GenBank(登録商標) Accession No. AAP72125)を意味し、文献ではＲＵＰ３やＧＰＲ１１６とも呼ばれる。ここで使用する用語ＧＰＲ１１９は、GeneBank受託番号AY288416で見られるヒト配列、その天然に存在する対立遺伝子変異体、哺乳動物オルソログ、および組み換え変異体を含む。

【００１３】

“ハロゲン”(またはハロ)は、好ましくはクロロまたはフルオロであるが、ブロモまたはヨードでもよい。

【００１４】

“処置”、“処置する”および“処置し”は、疾患および／またはその随伴症状を軽減するまたは無くす方法を意味する。

【００１５】

好ましい態様の記載

本発明は、化合物、組成物および、動物に治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む、ＧＰＲ１１９活性の調節が疾患の病状および／または症状を予防、阻止または軽減できる疾患の処置のための方法を提供する。

【００１６】
　一つの態様において、式Ｉの化合物を参照して、Ｒ$_2$は５－エチルピリミジン－２－イル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルおよび(１－メチルシクロプロポキシ)カルボニルから選択される。
【００１７】
　さらなる態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルおよび２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ[４，５－ｂ]ピリジン－６－イルから選択され；ここで、Ｒ$_1$の該フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルまたは２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ[４，５－ｂ]ピリジン－６－イルは、場合より、メチル－スルホニル、３－メチルオキセタン－３－イル)メチルスルホニル、イソブチル－スルホニル、プロピル－スルホニル、イソプロピル－スルホニル、シアノ、シアノ－メチル、ヒドロキシ－メチル、ピロリジン－１－イル、メトキシ、クロロ、メチル、アセチル－アミノ、メチル－スルホニル－アミノ、ベンジル－オキシ、アミノ－カルボニル、カルボキシル、２－ヒドロキシプロパン－２－イル、１－アミノシクロプロピル、２Ｈ－テトラゾール－５－イル、２Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル、２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル、オキサゾール－５－イル、１Ｈ－ピラゾール－３－イル、メチル－アミノ－メチル、ｔ－ブトキシ－アミノ－メチル、モルホリノ－メチル、１Ｈ－イミダゾール－１－イル－メチル、２Ｈ－テトラゾール－２－イル－メチル、１Ｈ－テトラゾール－１－イル－メチル、メチル－アミノ－カルボニル、ジメチル－アミノ－カルボニル、メチル－ピペラジニル、ピペラジニル－カルボニル、モルホリノ－カルボニル、２－メトキシエチルカルバモイル、２－ヒドロキシエチルカルバモイルおよび２－ヒドロキシプロピルカルバモイルから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよい。
【００１８】
　さらなる態様において、２－(４－((２，６－ジフルオロ－４－(５－(メチルスルホニル)ピリジン－２－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；ｔｅｒｔ－ブチル４－((３，５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(イソブチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(プロピルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(イソプロピルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－４－カルボニトリル；４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－３－カルボニトリル；２－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－３－イル)アセトニトリル；(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’，５’－ジフルオロビフェニル－３

－イル)メタノール；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)アセトニトリル；(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メタノール；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(ピロリジン－１－イル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；

【００１９】

２－(４－((３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メトキシピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４－(６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピコリノニトリル；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(３－メトキシピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；Ｎ－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)アセトアミド；Ｎ－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メタンスルホンアミド；２－(４－((４－(６－(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリジン－２(１Ｈ)－オン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メトキシピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリミジン－２(１Ｈ)－オン；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリミジン－２－カルボキサミド；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリミジン－２－カルボン酸；２－(５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリジン－２－イル)プロパン－２－オール；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－(２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；

【００２０】

２－(４－((３’－((２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４

－((４’－((２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４－(６－(２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－((２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－３’－((１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－((２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－((１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)メチル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－メチルシクロプロピル４－((３,５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；４－(４－((１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピリジン１－オキシド；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；ｔｅｒｔ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－１－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；５－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)オキサゾール；２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)－Ｎ－メチルメタンアミン；Ｎ－((４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メチル)－２－メチルプロパン－２－アミン；４－((４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メチル)モルホリノ；２－(４－((４’－((１Ｈ－イミダゾール－１－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４’－((２Ｈ－テトラゾール－２－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；２－(４－((４’－((１Ｈ－テトラゾール－１－イル)メチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－

５－エチルピリミジン；

【００２１】

５－（４－（（１－（５－エチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）ピコリンアミド；５－（４－（（１－（５－エチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－メチルピコリンアミド；５－（４－（（１－（５－エチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピコリンアミド；１－メチルシクロプロピル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－（ピペラジン－１－カルボニル）ピリミジン－５－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－（（４－（２－（ジメチルカルバモイル）ピリミジン－５－イル）－２，６－ジフルオロフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－（モルホリン－４－カルボニル）ピリミジン－５－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－（２－メトキシエチルカルバモイル）ピリミジン－５－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－（２－ヒドロキシエチルカルバモイル）ピリミジン－５－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；および１－メチルシクロプロピル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－（３－ヒドロキシプロピルカルバモイル）ピリミジン－５－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

から選択される化合物である。

【００２２】

他の態様において、R_1はフェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルおよび２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イルから選択され；ここで、R_1の該フェニル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、ピリミジン－５－イル、ピラゾール－４－イル、１Ｈ－ピラゾール－４－イル、６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルまたは２－オキソ－２，３－ジヒドロオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－６－イルは、場合より、（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル、４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル、ビス（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル、モルホリノ－エチル－アミノ、４－メチルピペラジン－１－イル、１－アセトアミドシクロプロピル、２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル、（２－ヒドロキシエチル）（メチル）カルバモイル、（２－ヒドロキシエチル）（エチル）カルバモイル、２－カルボキシエチルカルバモイル、３－エトキシ－３－オキソプロピルカルバモイル、カルボキシメチルカルバモイル、２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルカルバモイル、４－メチルピペラジン－１－カルボニル、（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）カルバモイルおよび３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－カルボニルから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよい。

【００２３】

他の態様において、５－（４－（（１－（５－エチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミン；２－（４－（（２，６－ジフルオロ－４－（６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５－エチルピリミジン；１－メチルシクロプロピル４－（（４－（６－（１－アミノシクロプロピル）ピリ

ジン－３－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((４－(６－(１－アセトアミドシクロプロピル)ピリジン－３－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(４－((３，５－ジフルオロ－４’－(２－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチル)－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－((３Ｒ，４Ｒ)－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－カルボニル)ピリミジン－５－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－((２－(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)カルバモイル)ピリミジン－５－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－(４－メチルピペラジン－１－カルボニル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－((２－ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－(エチル(２－ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリミジン－５－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；３－(５－(３，５－ジフルオロ－４－((１－((１－メチルシクロプロポキシ)カルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)フェニル)ピリミジン－２－カルボキサミド)プロパン酸；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－(３－エトキシ－３－オキソプロピルカルバモイル)ピリミジン－５－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；２－(５－(３，５－ジフルオロ－４－((１－((１－メチルシクロプロポキシ)カルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)フェニル)ピリミジン－２－カルボキサミド)酢酸；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－(２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソエチルカルバモイル)ピリミジン－５－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((４－(２－(ビス(２－ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリミジン－５－イル)－２，６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；１－メチルシクロプロピル４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；および(Ｓ)－１－メチルシクロプロピル４－((２，６－ジフルオロ－４－(２－(３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボニル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート
から選択される化合物である。

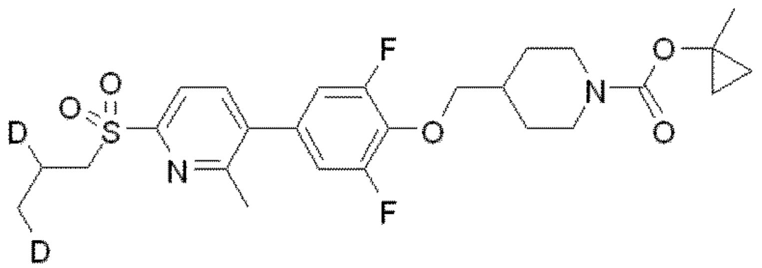
【００２４】

さらなる本発明の化合物は、以下の実施例および表Ｉに記載する。

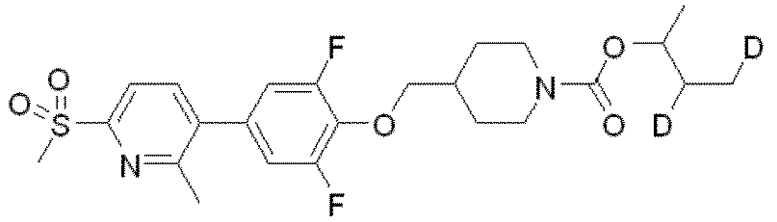
【００２５】

本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の全ての適当な同位体化合物を含む。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の同位体化合物は、少なくとも１個の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量が天然に通常見られる原子質量と異なる原子で置き換えられている化合物として定義する。本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩に包含できる同位体の例は、水素、炭素、窒素および酸素、例えば^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌおよび^{123}Ｉを含み、これらに限定されない。本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩のある種の同位体化合物、例えば、^{3}Ｈまたは^{14}Ｃのような放射活性動態が包含されている化合物は、薬物および／または基質組織分布に有用である。具体例として、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃが、その製造の容易さおよび検出能のために使用され得る。他の例として、^{2}Ｈのような同位体での置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えばインビボ半減期延長または必要投与量減少を提供し得る。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の同位体化合物は、一般に適当な同位体試薬を使用した慣用の方法により製造できる。例えば、次の３個の実施例化合物が、示す通り重水素化できる：

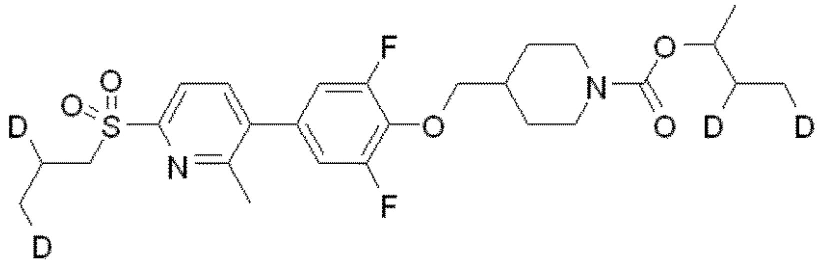
【化３】



重水素化実施例F4



重水素化実施例F5



重水素化実施例F6

【００２６】

<u>薬理学および有用性</u>

本発明の化合物はＧＰＲ１１９の活性を調節し、それ自体、ＧＰＲ１１９の活性が疾患の病状および／または症状に関与する疾患または障害の処置に有用である。本発明は、さらに、ＧＰＲ１１９活性が疾患の病状および／または症状に関与する疾患または障害の処置用医薬の製造に使用するための、本発明の化合物を提供する。

【００２７】

II型糖尿病の結果として起こる病状は、その標的組織でのインスリンシグナル伝達の障害と、膵臓のインスリン産生細胞が高血糖性シグナルに応答した適切な量のインスリンを分泌できなくなることである。後者を処置するための現在の治療は、内因性貯留インスリンの放出の引き金を引くためのβ細胞ＡＴＰ感受性カリウムチャネルの阻害剤、または外因性インスリンの投与である。これらは、いずれも血中グルコース濃度の正確な正常化を達成せず、低血糖を誘発する危険性がある。これらの理由のために、グルコース依存性作用で機能し、すなわちグルコースシグナル伝達の増強剤の開発に非常に興味が持たれている。この方法で機能する生理学的シグナル伝達系は十分に解明されており、腸ペプチドＧＬＰ－１、ＧＩＰおよびＰＡＣＡＰを含む。これらのホルモンは、膵臓β細胞のｃＡＭＰの産生を刺激するためにその同族Ｇ－タンパク質共役受容体を介して作用する。ｃＡＭＰ

増加は、空腹または摂食前状態の間のインスリン放出の刺激の結果であるようには見えない。しかしながら、ＡＴＰ感受性カリウムチャネル、電位感受性カリウムチャネルおよび開口分泌機構を含む一連のｃＡＭＰシグナル伝達が、摂食後グルコース刺激に応答したインスリン分泌が顕著に増大される方法で修飾される。従って、新規な、同様に機能し、ＧＰＲ１１９を含むβ細胞ＧＰＣＲのアゴニストもまたII型糖尿病における内因性インスリンの放出を刺激し、その結果、正常血糖を促進するはずである。例えばＧＬＰ－１刺激の結果としてのｃＡＭＰ増加は、β細胞増殖を促進し、β細胞死を減少させ、そしてそれ故に島質量を改善することも確立されている。β細胞質量に対するこの正の効果は、インスリン産生が不十分であるII型糖尿病、およびβ細胞が不適当な自己免疫性により破壊されているＩ型糖尿病の両方に有益であることが予期される。

【００２８】

　ＧＰＲ１１９を含むいくつかのβ細胞ＧＰＣＲはまた、視床下部にも存在し、そこで、それらは空腹、満腹、摂食量減少、体重制御または減少およびエネルギー消費を調節する。それ故に、視床下部回路網でのそれらの機能から、これらの受容体のアゴニストまたは逆アゴニストは、空腹を和らげ、満腹を促進し、それ故に体重を調節する。

【００２９】

　代謝性疾患は他の生理学的系に悪影響を及ぼすことも十分に確立されている。それ故に、複数の疾患状態(例えば“症候群Ｘ”のＩ型糖尿病、II型糖尿病、不適当な糖耐性、インスリン抵抗性、高血糖、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、異脂肪血症、肥満または心血管疾患)または明らかに糖尿病に二次的に起こる二次性疾患(例えば腎臓疾患、末梢ニューロパシー)の同時発症がしばしばある。それ故に、糖尿病性状態の有効な処置は、ひいてはかかる相互に関連した疾患状態に有益であることが予期される。

【００３０】

　本発明の一態様は、個体における代謝疾患および／または代謝関連障害であって、かかる処置を必要とする個体に治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することを含む方法である。代謝疾患および代謝関連障害は、高脂血症、Ｉ型糖尿病、II型真性糖尿病、特発性Ｉ型糖尿病(Ｉｂ型)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(ＬＡＤＡ)、早期発症型II型糖尿病(ＥＯＤ)、若者発症非定型糖尿病(ＹＯＡＤ)、若年発症成人型糖尿病(ＭＯＤＹ)、栄養障害関連糖尿病、妊娠性糖尿病、冠動脈心疾患、虚血性卒中、血管形成術後再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞(例えば壊死およびアポトーシス)、異脂肪血症、摂食後脂肪血症、耐糖能障害状態(ＩＧＴ)、空腹時血漿グルコース障害状態、代謝性アシドーシス、ケトン症、関節炎、肥満、骨粗鬆症、高血圧、鬱血性心不全、左室肥大、末梢動脈疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性ニューロパシー、メタボリック症候群、症候群Ｘ、月経前緊張症、冠動脈心疾患、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、一過性虚血発作、卒中、血管再狭窄、高血糖、高インスリン血症、高脂血症、高トリグリセリド血症(hypertrygliceridemia)、インスリン抵抗性、グルコース代謝障害、耐糖能障害状態、空腹時血漿グルコース障害状態、肥満、勃起不全、皮膚および結合組織障害、足潰瘍化および潰瘍性大腸炎、内皮機能不全および血管伸展性障害を含み、これらに限定されない。

【００３１】

　本発明の一つの態様は、ＧＩＰおよびＰＰＹの増加に由来し、ＧＰＲ１１９活性モジュレーターの治療的利点である。例えば、神経保護、学習および記憶、発作および末梢ニューロパシー。

【００３２】

　ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－１受容体アゴニストは、神経変性疾患および他の神経学的障害の処置に有効であることが示されている。ＧＬＰ－１およびエキセンディン－４は、ＰＣ１２細胞で増殖因子離脱後、神経突起伸長を刺激し、細胞生存を促進することが示されている。神経変性の齧歯類モデルで、ＧＬＰ－１およびエキセンディン－４は前脳基底核のコリン作動性マーカー活性を回復させる。ＧＬＰ－１およびエキセンディン－４の中枢

注入はまた真椅子においてアミロイドβペプチドのレベルを減少させ、そして培養ＰＣ１２細胞のアミロイド前駆体タンパク質量を減少させる。ＧＬＰ－１受容体アゴニストはラットで学習を増強し、そしてＧＬＰ－１受容体ノックアウトマウスは学習行動の欠如を示す。このノックアウトマウスは、カイニン酸誘発発作に対する増加した感受性を示し、これは、ＧＬＰ－１受容体アゴニスト投与により防止できる。ＧＬＰ－１およびエキセンディン－４はまた、末梢感覚性ニューロパシーの実験モデルであるピリドキシン誘発末梢神経変性の処置に有効であることも示されている。

【００３３】

グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド(ＧＩＰ)はまた、海馬前駆細胞の増殖および感覚運動協調および記憶認識の増強に有効であることも示されている。

【００３４】

本発明の一つの態様は、ＧＰＲ１１９活性モジュレーターの治療効果である。例えば、ＧＬＰ－２および短腸症候群(ＳＢＳ)である。動物および臨床試験での幾つかの試験が、ＧＬＰ－２が腸管順応に重要な役割を有する栄養ホルモンであることを示している。細胞増殖、アポトーシス、および栄養吸収におけるその役割が十分に文書で証明されている。短腸症候群は、疾患または小腸の一部の外科的除去(例えばクローン病)の結果としての栄養素、水およびビタミン類の吸収障害により特徴付けられる。腸管順応を改善する治療は、この疾患の処置に有益であると考えられる。実際、ＳＢＳ患者での第II相試験では、ＧＬＰ－２アナログであるテデュグルチド(teduglutide)が、分泌液および栄養吸収を適度に上昇させることが示されている。

【００３５】

本発明の一つの態様は、ＧＩＰおよびＰＰＹのレベルの増加に由来するＧＰＲ１１９活性モジュレーターの治療効果である。例えば、ＧＬＰ－１、ＧＩＰおよび骨粗鬆症。ＧＬＰ－１は、マウスＣ－細胞株(ＣＡ－７７)におけるカルシトニンおよびカルシトニン関連遺伝子ペプチド(ＣＧＲＰ)分泌および発現を増加することが示されている。カルシトニンは破骨細胞による骨吸収を阻害し、骨格の骨のミネラル化を促進する。骨粗鬆症は、骨密度減少により特徴付けられる疾患であり、そしてそれ故に、カルシトニンのＧＬＰ－１誘発増加は、治療的に有益であるはずである。

【００３６】

ＧＩＰは、コラーゲンＩ型ｍＲＮＡを含む骨芽細胞(osetoblasts)の新規骨形成のマーカーの上方制御、および骨密度増加に関連することが報告されている。ＧＬＰ－１と同様、ＧＩＰもまた骨吸収を阻害することが示されている。

【００３７】

本発明の一つの態様は、ＧＩＰおよびＰＰＹのレベルの増加に由来するＧＰＲ１１９活性モジュレーターの治療効果である。例えば、ＰＰＹおよび胃排出。島の膵臓ポリペプチド(ＰＰ)細胞上に位置するＧＰＲ１１９は、ＰＰＹの分泌に関与している。ＰＰＹは、胃排出および消化器運動性の調節を含む種々の生理学的過程に対して大きな効果を有する。これらの効果は、消化過程および栄養摂取を減速させ、それにより、血中グルコースの摂食後上昇を抑制する。ＰＰＹは、視床下部摂食調節ペプチド類の発現の変化により食物摂取量を抑制できる。ＰＰ過発現マウスは、食物摂取量および胃排出速度の減少を伴い、痩せの表現型を示す。

【００３８】

前記によって、本発明は、さらに、処置を必要とする対象における上記疾患または障害のいずれかの症状を予防または軽減する方法であって、該対照に治療有効量(下記“投与および医薬組成物”参照)の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。上記の使用の全てに関して、必要投与量は投与方式、処置する特定の状態および所望の効果によって変わる。

【００３９】

投与および医薬組成物

一般に、本発明の化合物は、当分野で通常であり、かつ許容される任意の方式により、

単独で、または１種以上の治療剤と組み合わせて治療有効量で投与される。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の効力および他の因子に広く依存し得る。一般に、満足な結果が、約０．０３～２．５mg／kg体重の一日投与量で全身的に得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトで指示される一日投与量は約０．５mg～約１００mgの範囲であり、簡便には、例えば１日４回までの分割投与量でまたは遅延形態で投与される。経口投与のための適当な単位投与形態は、約１～５０mg活性成分を含む。

【００４０】

本発明の化合物は、医薬組成物として任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば、経口的に、例えば、錠剤またはカプセル剤の形で、または非経腸的に、例えば、注射可能溶液または懸濁液の形で、局所的に、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形で、または経鼻または坐薬形態で投与できる。遊離形または薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物を少なくとも１個の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、慣用法で、混合、造粒またはコーティング法により製造できる。例えば、経口組成物は、活性成分をａ)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；ｂ)滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまたｃ)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびまたはポリビニルピロリドン；望むならばｄ)崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および／またはｅ)吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む錠剤またはゼラチンカプセル剤であり得る。注射可能組成物は水性等張溶液または懸濁液であってよく、そして坐薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造してよい。本組成物は滅菌してよくおよび／またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらはまた他の治療的に価値ある物質を含んでよい。経皮適用に適当な製剤は、有効量の本発明の化合物を担体と共に含む。担体は、宿主の皮膚の通過を助ける吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により本化合物を宿主皮膚に制御され、かつ予定された速度で長時間にわたり送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形である。マトリックス経皮製剤も使用できる。例えば、皮膚および眼への局所適用に適当な製剤は、好ましくは当分野で既知の水性溶液剤、軟膏剤、クリーム剤またはゲル剤である。これらは可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤を含んでよい。

【００４１】

本発明の化合物は、１種以上の治療剤と組み合わせて治療有効量で投与できる(組合せ剤)。

【００４２】

例えば、他の抗肥満剤、食欲低下剤、食欲抑制剤および関連薬剤で相乗効果が起こり得る。食事制限および／または運動とも相乗効果を有し得る。抗肥満剤は、アポリポタンパク質－Ｂ分泌／ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(ａｐｏ－Ｂ／ＭＴＰ)阻害剤、ＭＣＲ－４アゴニスト、コレシストキニン(cholescystokinin)－Ａ(ＣＣＫ－Ａ)アゴニスト、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤(例えば、シブトラミン)、交感神経刺激剤、β３アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト(例えば、ブロモクリプチン)、メラニン細胞刺激ホルモン受容体アナログ、カンナビノイド１受容体アンタゴニスト(例えば、ＷＯ２００６／０４７５１６に記載された化合物)、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプトン(ＯＢタンパク質)、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤(例えばテトラヒドロリプスタチン、すなわち、オーリスタット)、食欲低下剤(例えばボンベシンアゴニスト)、神経

ペプチドーＹアンタゴニスト、甲状腺ホルモン様剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイド受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチドー１受容体アゴニスト、毛様体神経栄養因子(例えばAxokine[TM])、ヒトアグーチ関連タンパク質(ＡＧＲＰ)、グレリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン３受容体アンタゴニストまたはリバースアゴニスト、ニューロメジンＵ受容体アゴニスト、ノルアドレナリン食欲低下剤(例えば、フェンテルミン、マジンドールなど)および食欲抑制剤(例えば、ブプロピオン)を含み、これらに限定されない。

【００４３】

本発明の化合物を他の治療剤と組み合わせて投与するとき、併用化合物の投与量は、当然、用いる併用剤、用いる特定の薬剤、処置する状態などによって変わる。

【００４４】

組合せ製剤または医薬組成物は、上で定義した本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、次のものから選択される少なくとも１個の活性成分を含む：

【００４５】

ａ）　抗糖尿病剤、例えばインスリン、インスリン誘導体および摸倣剤；インスリン分泌促進物質、例えばスルホニルウレア類、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド類、例えばメグリチナイド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニド；インスリン増感剤、例えばタンパク質チロシンホスファターゼー１Ｂ(ＰＴＰ－１Ｂ)阻害剤、例えばPTP-112；ＧＳＫ３(グリコーゲンシンターゼキナーゼー３)阻害剤、例えばSB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441およびNN-57-05445；ＲＸＲリガンド類、例えばＧＷ－０７９１およびＡＧＮ－１９４２０４；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばＴ－１０９５；グリコーゲンホスホリラーゼＡ阻害剤、例えばBAY R3401；ビグアナイド類、例えばメトホルミン；アルファーグルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；ＧＬＰ－１(グルカゴン様ペプチドー１)、ＧＬＰ－１アナログ類、例えばエキセンディンー４およびＧＬＰ－１摸倣剤；ＤＰＰIV(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤、例えばDPP728、LAF237(ビルダグリプチンーＷＯ００／３４２４１の実施例１)、MK-0431、サクサグリプチン、GSK23A；ＡＧＥブレーカー；チアゾリドン誘導体(グリタゾン)、例えばピオグリタゾン、ロシグリタゾン、または特許出願ＷＯ０３／０４３９８５に実施例４の化合物１９として記載された(Ｒ)－１－{４－[５－メチルー２－(４－トリフルオロメチルーフェニル)－オキサゾールー４－イルメトキシ]－ベンゼンスルホニル}－２，３－ジヒドロー１Ｈ－インドールー２－カルボン酸、非グリタゾン型ＰＰＡＲガンマアゴニスト、例えばGI-262570；ジアシルグリセロールアセチルトランスフェラーゼ(ＤＧＡＴ)阻害剤、例えばＷＯ２００５０４４２５０、ＷＯ２００５０１３９０７、ＷＯ２００４０９４６１８およびＷＯ２００４０４７７５５に記載するもの；

【００４６】

ｂ）　脂質低下剤、例えば３－ヒドロキシー３－メチルーグルタリルコエンザイムＡ(ＨＭＧ－ＣｏＡ)レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許４，２３１，９３８に記載するもの、ピタバスタチン、シンバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許４，４４８，７８４および４，４５０，１７１に記載するもの、プラバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許４，３４６，２２７に記載するもの、セリバスタチン、メバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許３，９８３，１４０に記載するもの、ベロスタチン(velostatin)、フルバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよび米国特許５，７５３，６７５に記載する関連スタチン化合物、リバスタチン(rivastatin)、米国特許４，６１３，６１０に記載するメバロノラクトン誘導体のピラゾールアナログ、ＰＣＴ出願ＷＯ８６／０３４８８に記載するメバロノラクトン誘導体のインデンアナログ、米国特許４，６４７，５７６に記載する６－[２－(置換ーピロールー１－イル)－アルキル)ピランー２－オン類およびその誘導体、Searle's SC-45355(３－置換ペンタンジオイック酸誘導体)ジクロロアセテート、ＰＣＴ出願ＷＯ８６

／０７０５４に記載するメバロノラクトンのイミダゾールアナログ、フランス特許２，５９６，３９３に記載する３－カルボキシ－２－ヒドロキシ－プロパン－ホスホン酸誘導体、欧州特許出願０２２１０２５に記載する２，３－二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許４，６８６，２３７に記載するメバロノラクトンのナフチルアナログ、オクタヒドロナフタレン類、例えば米国特許４，４９９，２８９に記載するもの、欧州特許出願０，１４２，１４６Ａ２に記載するメビノリン(ロバスタチン)のケトアナログ、および米国特許５，５０６，２１９および５，６９１，３２２に記載するキノリンおよびピリジン誘導体。加えて、ここで使用するのに適当なＨＭＧ　ＣｏＡレダクターゼの阻害に有用なホスフィン酸化合物が、ＧＢ２２０５８３７に記載されている；スクアレンシンターゼ阻害剤；ＦＸＲ(ファルネソイドＸ受容体)およびＬＸＲ(肝臓Ｘ受容体)リガンド；コレスチラミン；フィブラート；ニコチン酸およびアスピリン；

【００４７】

ｃ）　抗肥満剤または食欲抑制剤、例えばＣＢ１活性モジュレーター、メラノコルチン受容体(ＭＣ４Ｒ)アゴニスト、メラニン凝集ホルモン受容体(ＭＣＨＲ)アンタゴニスト、成長ホルモン分泌促進物質受容体(ＧＨＳＲ)アンタゴニスト、ガラニン受容体モジュレーター、オレキシンアンタゴニスト、ＣＣＫアゴニスト、ＧＬＰ－１アゴニスト、および他のプレプログルカゴン由来ペプチド類；ＮＰＹ１またはＮＰＹ５アンタゴニスト、ＮＰＹ２およびＮＰＹ４モジュレーター、副腎皮質刺激ホルモン放出因子アゴニスト、ヒスタミン受容体－３(Ｈ３)モジュレーター、ａＰ２阻害剤、ＰＰＡＲガンマモジュレーター、ＰＰＡＲデルタモジュレーター、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ(ＡＣＣ)阻害剤、１１－β－ＨＳＤ－１阻害剤、アディポネクチン(adinopectin)受容体モジュレーター；ベータ３アドレナリンアゴニスト、例えばＡＪ９６７７(武田／大日本)、Ｌ７５０３５５(Merck)、またはＣＰ３３１６４８(Pfizer)または米国特許５，５４１，２０４、５，７７０，６１５、５，４９１，１３４、５，７７６，９８３および５，４８８，０６４に記載する他の既知ベータ３アゴニスト、甲状腺受容体ベータモジュレーター、例えばＷＯ９７／２１９９３(U. Cal SF)、ＷＯ９９／００３５３(KaroBio)およびＧＢ９８／２８４４２５(KaroBio)に記載する甲状腺受容体リガンド、ＷＯ２００５０１１６５５に記載するＳＣＤ－１阻害剤、リパーゼ阻害剤、例えばオーリスタットまたはATL-962(Alizyme)、セロトニン受容体アゴニスト、(例えば、BVT-933(Biovitrum))、モノアミン再取り込み阻害剤または遊離剤、例えばフェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロルフェンテルミン、クロホレックス、クロルテルミン、ピシロレクス、シブトラミン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドール、食欲低下剤、例えばトピラメート(Johnson & Johnson)、ＣＮＴＦ(毛様体神経栄養因子)／Axokine(登録商標)(Regeneron)、ＢＤＮＦ(脳由来神経栄養因子)、レプチンおよびレプチン受容体モジュレーター、フェンテルミン、レプチン、ブロモクリプチン、デキサンフェタミン、アンフェタミン、フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、シブトラミン、オーリスタット、デキスフェンフルラミン、マジンドール、フェンテルミン、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、フルオキセチン、ブプロピオン、トピラメート、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、フェニルプロパノールアミンまたはエコピパム(ecopipam)、エフェドリン、シュードエフェドリン；

【００４８】

ｄ）　抗高血圧剤、例えばループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；利尿剤、例えばチアジド誘導体、クロル(chlori)チアジド、ヒドロクロロチアジド、アミロライド；アンギオテンシン変換酵素(ＡＣＥ)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル(perinodopril)、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；Ｎａ－Ｋ－ＡＴＰａｓｅ膜ポンプ阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(ＮＥＰ)阻害剤例えばチオルファン、ｔｅｒｔｅｏ－チオルファン、SQ29072；ＥＣＥ阻害剤例えばＳＬＶ３０６；ＡＣＥ／ＮＥＰ阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラート(sampatrilat)およびファシドトリル；アンギオテンシンＩＩアンタゴニスト例えばカンデサルタン

、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン；レニン阻害剤、例えばアリスキレン、テルラキレン(terlakiren)、ジテキレン(ditekiren)、RO 66-1132、RO-66-1168；ベーターアドレナリン受容体ブロッカー類、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；変力剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャネルブロッカー類、例えばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル；アルドステロン受容体アンタゴニスト；アルドステロンシンターゼ阻害剤；およびデュアルＥＴ／ＡIIアンタゴニスト、例えばＷＯ００／０１３８９に記載するもの。

【００４９】

ｅ）　ＨＤＬ増加化合物；

【００５０】

ｆ）　コレステロール吸収モジュレーター、例えばZetia(登録商標)およびKT6-971；

【００５１】

ｇ）　Ａｐｏ－Ａ１アナログおよび摸倣剤；

【００５２】

ｈ）　トロンビン阻害剤、例えばキシメラガトラン；

【００５３】

ｉ）　アルドステロン阻害剤、例えばアナストロゾール(anastrazole)、ファドロゾール、エプレレノン；

【００５４】

ｊ）　血小板凝集阻害剤、例えばアスピリン、硫酸クロピドグレル；

【００５５】

ｋ）　エストロゲン、テストステロン、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター；

【００５６】

ｌ）　化学療法剤、例えばアロマターゼ阻害剤例えばフェマーラ、抗エストロゲン類、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性化剤、アルキル化剤、抗新生物代謝拮抗剤、プラチン化合物、タンパク質キナーゼ活性を減少させる化合物、例えばＰＤＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、好ましくは欧州特許出願ＥＰ－Ａ－０５６４４０９に実施例２１に記載されているイマチニブ({Ｎ－{５－[４－(４－メチルーピペラジノーメチル)－ベンゾイルアミド]－２－メチルフェニル}－４－(３－ピリジル)－２－ピリミジンーアミン})または特許出願ＷＯ０４／００５２８１に実施例９２として記載されている４－メチル－Ｎ－[３－(４－メチル－イミダゾール－１－イル)－５－トリフルオロメチル－フェニル]－３－(４－ピリジン－３－イル－ピリミジン－２－イルアミノ)－ベンズアミド；および

【００５７】

ｍ）　５－ＨＴ$_3$受容体と相互作用する薬剤および／または５－ＨＴ$_4$受容体と相互作用する薬剤、例えば米国特許５５１０３５３に実施例１３として記載されたテガセロド、マレイン酸水素テガセロド、シサプリド、シランセトロン(cilansetron)；

【００５８】

ｎ）　タバコ濫用処置剤、例えば、ニコチン受容体部分的アゴニスト、ブプロピオン塩酸塩(hypochloride)(商品名Zyban(登録商標)としても既知)およびニコチン補充療法；

【００５９】

ｏ）　勃起不全処置剤、例えば、ドーパミン作用剤、例えばアポモルヒネ)、ＡＤＤ／ＡＤＨＤ剤(例えば、Ritalin(登録商標)、Strattera(登録商標)、Concerta(登録商標)およびAdderall(登録商標))；

【００６０】

ｐ）　アルコール依存症治療剤、例えばオピオイドアンタゴニスト(例えば、ナルトレキソ

ン(商品名ReVia(登録商標)としても既知)およびナルメフェン)、ジスルフィラム(商品名Antabuse(登録商標)としても既知)、およびアカンプロセート(商品名Campral(登録商標)としても既知))。加えて、アルコール離脱症状を軽減する薬剤、例えばベンゾジアゼピン類、ベーターブロッカー類、クロニジン、カルバマゼピン、プレガバリン、およびギャバペンチン(Neurontin(登録商標))も併用してよい；

【００６１】

ｑ）　抗炎症剤(例えば、ＣＯＸ－２阻害剤)；抗鬱剤(例えば、フルオキセチンヒドロクロライド(Prozac(登録商標)))；認知改善剤(例えば、塩酸ドネペジル(Aircept(登録商標))および他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤)；神経保護剤(例えば、メマンチン)；抗精神病性薬(例えば、ジプラシドン(Geodon(登録商標))、リスペリドン(Risperdal(登録商標))、およびオランザピン(Zyprexa(登録商標)))を含む、他の有用な薬剤；

【００６２】

または、いずれの場合も、その薬学的に許容される塩；および場合により薬学的に許容される担体。

【００６３】

本発明はまた、ａ)ここに記載する遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物、およびｂ)少なくとも１個の併用剤を含む、組合せ剤、例えばキットも提供する。本キットは、その投与についての指示書を含んでよい。

【００６４】

ここで用いる用語“併用投与”または“組合せ投与”または類似の用語は、選択した複数治療剤の一患者への投与を包含することを意図し、そして複数薬剤を必ずしも同じ投与経路でまたは同時に投与しない処置レジメを含むことを意図する。

【００６５】

ここで使用する用語“組合せ剤”は、１個を超える活性成分の混合または組合せに由来する製品を意味し、複数活性成分の固定されたおよび固定されていない組合せの両方を含む。用語“固定された組合せ”は、複数活性成分、例えば式Ｉの化合物および併用剤を、両方とも患者に同時に一つのものまたは投与量の形態で投与することを意味する。用語“固定されていない組合せ”は、複数活性成分、例えば式Ｉの化合物および併用剤を、両方とも、患者に別々の物として、同時に、一緒にまたは具体的時間制限なく別々に投与し、かかる投与が、患者体内で２化合物の治療有効レベルを提供することを意味する。後者はまたカクテル療法、例えば３種以上の活性成分の投与にも適用される。

【００６６】

本発明の化合物の製造方法

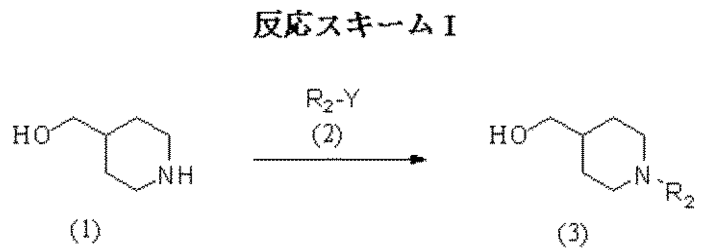
本発明はまた本発明の化合物の製造方法も含む。記載する反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基またはカルボキシ基を、これらが最終生成物において望まれるとき、反応への望まない参加を避けるために保護する必要があることがある。慣用の保護基を標準実務に従い使用でき、例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991を参照のこと。

【００６７】

下記スキーム中、本発明の化合物の製造方法の幾つかは説明的である。当業者には、これらの方法が代表例であり、決して本発明の化合物を製造する全ての方法が含まれているわけではないことが認められる。

【００６８】

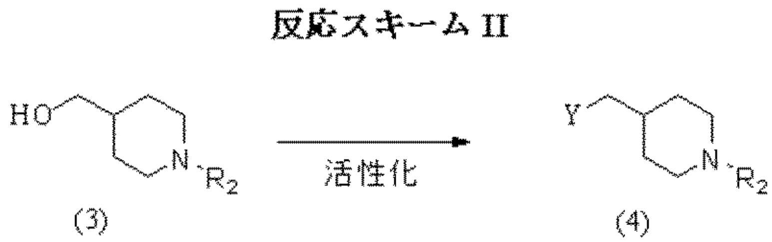
【化４】



ここで、R_2は発明の要約において記載した通りである。式３の化合物を、反応スキームIにおける通り、式１の化合物と式２(ここで、Ｙは脱離基であり、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、トリフラート、ノナフラート、カーボネートまたは当業者に周知の他の適切な脱離基である)の化合物を、適当な溶媒、例えばＤＭＦ、ＤＭＡ、CH_3CN、CH_2Cl_2などの中、適当な塩基、例えばCs_2CO_3、NEt_3などの存在下で反応させることにより製造できる。反応は約－２０℃～約１４０℃の温度で進行し、完了まで最大２４時間かかり得る。このスキームで、R_2と名付けた基は、発明の要約で定義した基の保護形態であり、これはこのスキームが完了後、またはこのスキームの中途で脱保護し、最終化合物へと操作してよい。

【００６９】

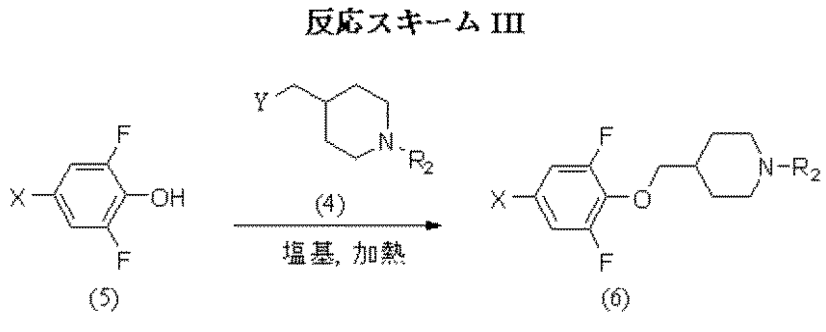
【化５】



ここで、Ｙは脱離基、例えばアルキルスルホン酸エステル、ハライドまたは当業者に周知の他の適切な基であり、そしてR_2は発明の要約で定義した通りである。式４の化合物を、反応スキームIIにおける通り、式３の化合物と、メタンスルホニルクロライド、$SOCl_2$などと、塩基、例えばNEt_3、$EtNiPr_2$などの存在下または非存在下、溶媒、例えばCH_2Cl_2、$CHCl_3$、ＡｃＯＥｔなどの中で反応させることにより製造できる。反応は約－２０℃～約４０℃の温度で進行し、完了まで最大２４時間かかり得る。

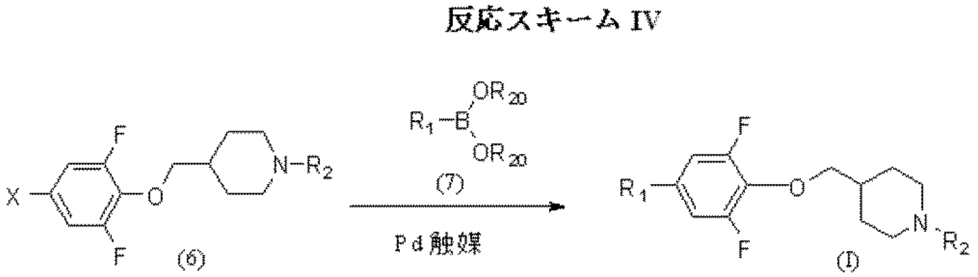
【００７０】

【化６】



式６の化合物を、反応スキームIIIにおける通り、式５(ここで、Ｘはクロライド、ブロマイド、アイオダイド、トリフラート、ノナフラートなどを意味する)の化合物と、式４(ここで、Ｙは脱離基、例えばアルキルスルホン酸エステル、ハライドまたは当業者に周知の他の適切な基を意味する)の化合物を、適当な溶媒、例えばＤＭＦ、ＴＨＦ、CH_3CNなどの中、適当な塩基、例えばCs_2CO_3、ＮａＨなどの存在下で反応させることにより製造できる。反応は約５０℃～約１４０℃の温度で進行し、完了まで最大２４時間かかり得る。

【００７１】
【化７】



式Ｉの化合物を、反応スキームIVにおける通り、式６(ここで、Ｘはクロライド、ブロマイド、アイオダイド、トリフラート、ノナフラートなどを意味する)の化合物と、式７(ここで、$Ｒ_{１}$は発明の要約において記載した通りであり、そして$Ｂ(ＯＲ_{２０})_{２}$はボロン酸またはボロン酸エステル、例えばボロン酸ピナコールエステルなどを意味する)の化合物を、当分野で既知のＰｄ方法を使用して反応させることにより製造できる。反応は約−７８℃〜約１００℃の温度で進行し、完了まで最大２４時間かかり得る。
【００７２】
本発明の化合物の合成の詳細は、以下の実施例に記載する。
【００７３】
本発明の化合物の製造のためのさらなる方法
本発明の化合物は、遊離塩基形態の化合物を薬学的に許容される無機または有機酸と反応させることにより、薬学的に許容される酸付加塩で製造できる。あるいは、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、遊離酸形態の化合物を薬学的に許容される無機または有機塩基と反応させることにより製造できる。あるいは、塩形態の本発明の化合物を、塩の出発物質または中間体を使用して製造できる。
【００７４】
本発明の化合物の遊離酸または遊離塩基形態は、対応する塩基付加塩または酸付加塩形態から各々製造できる。例えば酸付加塩形態の本発明の化合物を、適当な塩基(例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど)で処理することにより対応する遊離塩基に変換できる。塩基付加塩形態の本発明の化合物を、適当な酸(例えば、塩酸など)で処理することにより対応する遊離酸に変換できる。
【００７５】
酸化されていない形態の本発明の化合物を、本発明の化合物のＮ−オキシドから、還元剤(例えば、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、リチウムボロハイドライド、水素化ホウ素ナトリウムなど)で適当な不活性有機溶媒(例えばアセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど)で０〜８０℃で処理することにより製造できる。
【００７６】
本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法により製造できる(例えば、さらなる詳細はSaulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985参照)。例えば、適当なプロドラッグを、誘導体化されていない本発明の化合物を適当なカルバミル化剤(例えば、１，１−アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ−ニトロフェニルカーボネートなど)と反応させることにより製造できる。
【００７７】
本発明の化合物の被保護誘導体を、当業者に既知の手段により製造できる。保護基の形成およびその除去に適用できる方法の詳細な記載は、T. W. Greene, “Protecting Groups in Organic Chemistry”, 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見ることができる。
【００７８】
本発明の化合物は、溶媒和物(例えば、水和物)として製造するのが好都合であるか、本

発明の工程の間に形成される。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールを使用したような有機溶媒水性／有機溶媒混合物からの再結晶により好都合に製造できる。

【００７９】

本発明の化合物は、本化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させてジアステレオ異性化合物のペアを形成させ、ジアステレオマーを分離し、そして光学的に純粋な鏡像体を回収することにより、その個々の立体異性体として製造できる。鏡像体の分割は本発明の化合物の共有結合的結合するジアステレオマー誘導体を使用して実施できるが、解離可能な複合体が好ましい(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)。複数ジアステレオマーは異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの差異を利用して容易に分離できる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解度の差異に基づく分離／分割法により分離できる。次いで、光学的に純粋な鏡像体を、分割剤と共に、ラセミ化をもたらさないであろう任意の実際的手段により回収する。化合物の立体異性体のラセミ混合物からの分割に適用可能な方法のより詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley And Sons, Inc., 1981に見ることができる。

【００８０】

要約すると、式Ｉの化合物は、次の工程を含む方法により製造できる：

(ａ) 反応スキームＩ、II、IIIおよびIVの工程；および

(ｂ) 場合により本発明の化合物を薬学的に許容される塩に変換し；

(ｃ) 場合により塩形態の本発明の化合物を非塩形態に変換し；

(ｄ) 場合により酸化されていない形態の本発明の化合物を薬学的に許容されるＮ－オキシドに変換し；

(ｅ) 場合によりＮ－オキシド形態の本発明の化合物をその酸化されていない形態に変換し；

(ｆ) 場合により異性体混合物から本発明の化合物の個々の異性体を単離し；

(ｇ) 場合により誘導体化されていない本発明の化合物を薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体に変換し；そして

(ｈ) 場合によりプロドラッグ誘導体の本発明の化合物をその誘導体化されていない形態に変換する。

【００８１】

出発物質が具体的に記載されていない限り、その化合物は既知であるか、または当分野で既知の、または以下の実施例に記載の通りの方法に準じて製造できる。

【００８２】

当業者には、上記の変換が本発明の化合物の製造の単なる代表例であり、他の既知の方法を同様に使用できることは当然である。

【実施例】

【００８３】

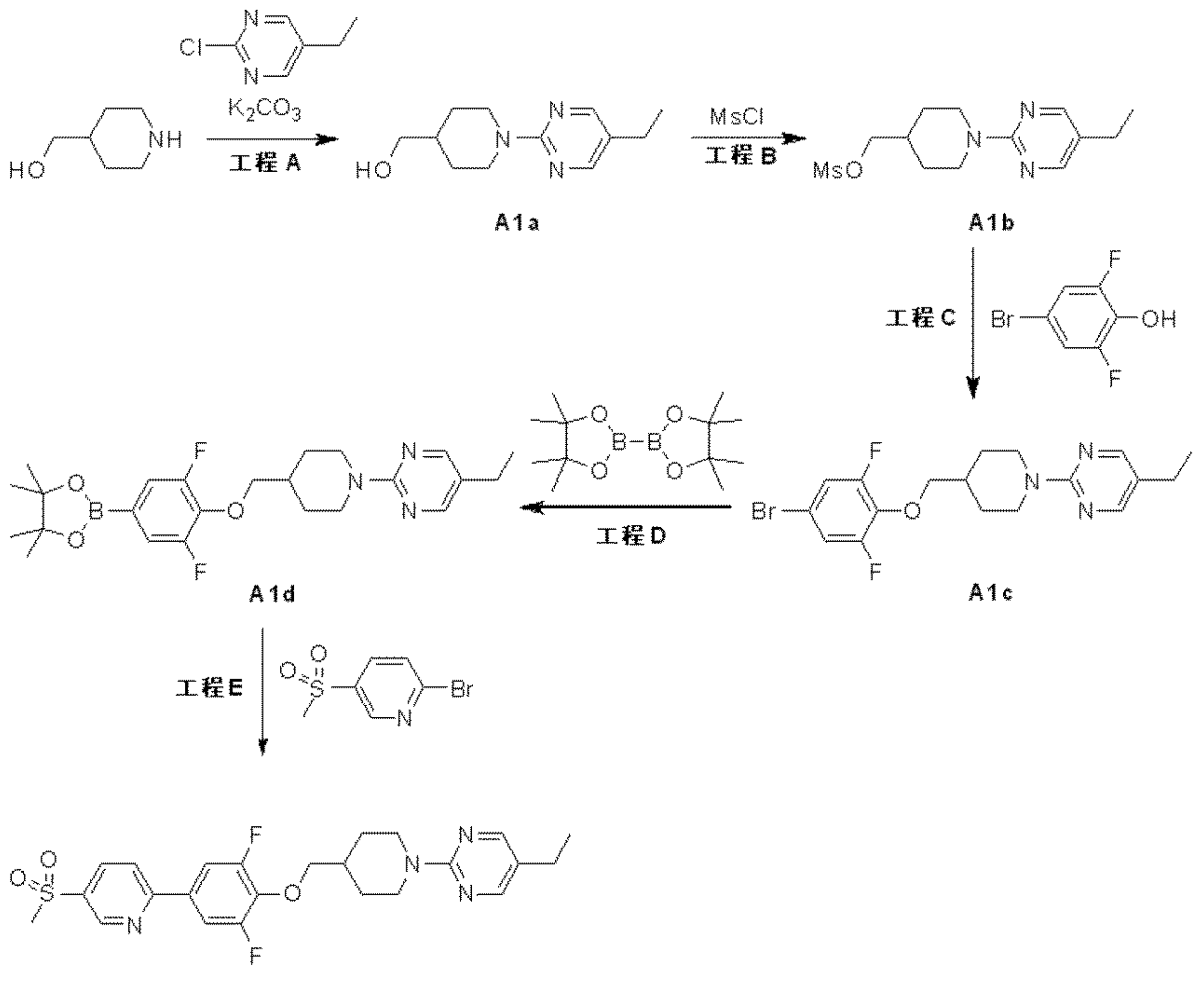
本発明を、さらに、本発明の化合物の製造を説明する以下の実施例により、限定せずに例示する。

【００８４】

実施例Ａ１

<u>２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(５－(メチルスルホニル)ピリジン－２－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン</u>

【化８】



工程Ａ：ピペリジンメタノール(１０．７ｇ、９３mmol)をＤＭＡ(６０mL)に溶解し、２－クロロ－５－エチルピリミジン(１４．５７ｇ、１０２mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(１９．３ｇ、１４０mmol)で処理し、１３０℃で一夜加熱する。固体を濾過し、ＤＭＡで洗浄し、廃棄する。濾液を蒸発させ、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、(１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メタノールＡ１ａを黄色油状物として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.16 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 2H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.45 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); [M+H]$^+$ C$_{12}$H$_{20}$N$_3$OについてのMS計算値: 222.1, 実測値: 222.1。

【００８５】

工程Ｂ：中間体Ａ１ａ(１０ｇ、４５．２mmol)をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(７０mL)に溶解し、ＮＥｔ$_3$(１２．６mL、９０．４mmol)で処理し、０℃に冷却する。メタンスルホニルクロライド(３．９mL、５０mmol)を滴下し、混合物をｒｔで２．５時間撹拌する。混合物を次いで１Ｍ ＨＣｌに注ぎ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(３×)で抽出する。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$)、真空で濃縮する。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶させて、(１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メチルメタンスルホネートＡ１ｂを白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.39 (s, 2H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H); [M+H]$^+$ C$_{13}$H$_{22}$N$_3$O$_3$SについてのMS計算値: 300.1, 実測値: 300.1。

【００８６】

工程Ｃ：４－ブロモ－２,６－ジフルオロフェノール(１．１５ｇ、５．５mmol)および中間体Ａ１ｂ(１．５０ｇ、５．０mmol)のＤＭＦ(２０mL)溶液に、Cs_2CO_3(２．５０ｇ、７．７mmol)を添加した。得られた懸濁液を９０℃で２時間加熱し、ｒｔに冷却し、H_2O(１００mL)で希釈する。混合物をＥｔＯＡｃ(３×４０mL)で抽出し、合わせた有機物を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、２－(４－((４－ブロモ－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジンＡ１ｃを、無色油状物として得て、それは静置により固化する：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.77 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 14.4, 2.8 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (br d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.35 (qd, J = 14.4, 4.4 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.00; $[M+H]^+$ $C_{18}H_{21}BrF_2N_3O$についてのMS計算値: 412.1, 実測値: 412.1。

【００８７】

工程Ｄ：中間体Ａ１ｃ(１．０３ｇ、２．５mmol)のＤＭＳＯ(２０mL)溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(７０６mg、２．８mmol)、酢酸カリウム(７４０mg、７．５mmol)、およびジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(９５mg、５mol%)を添加する。混合物を８０℃で２．５時間加熱する。溶液を次いでｒｔに冷却し、H_2O(１００mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×３０mL)で抽出する。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジンＡ１ｄを無色油状物として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -129.18; $[M+H]^+$ $C_{24}H_{33}BF_2N_3O_3$についてのMS計算値: 460.3, 実測値: 460.3。

【００８８】

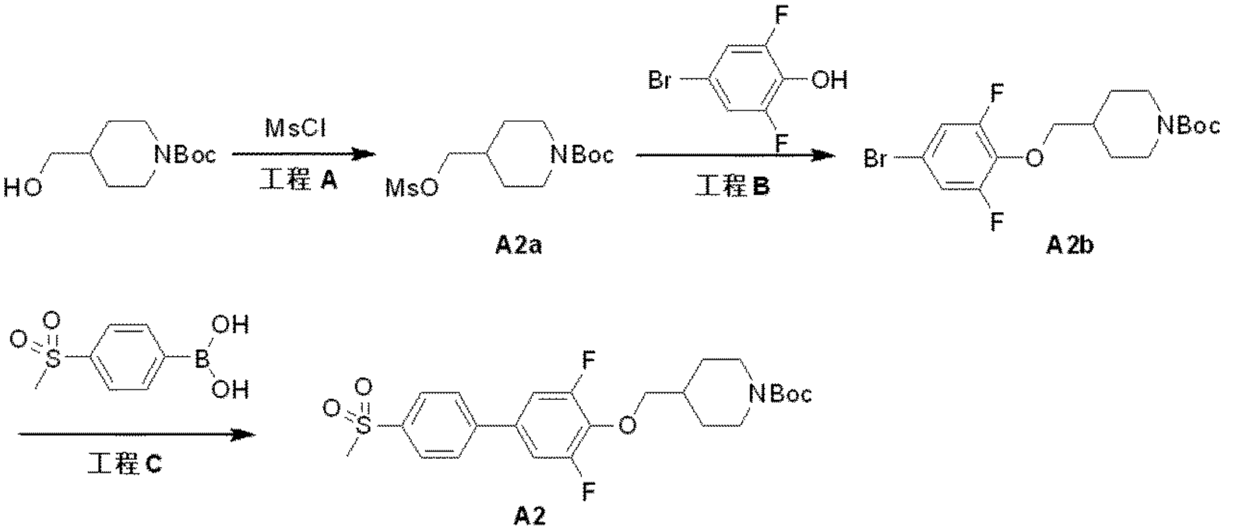
工程Ｅ：バイアルに中間体Ａ１ｄ(３４４mg、０．７５mmol)、２－ブロモ－５－(メチルスルホニル)ピリジン(１９９mg、０．８４mmol)、ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(３８mg、６mol%)、および乾燥ジオキサン(１．５mL)を入れる。この溶液に１Ｍ　水性Cs_2CO_3(１mL、１．０mmol)を添加し、二相混合物をマイクロ波照射する(１２０℃、１５分間)。混合物をH_2O(２０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３ｘ２５mL)で抽出する。有機相を塩水(１０mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、表題化合物(実施例Ａ１)を結晶性粉末として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.16 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.92 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.56; $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}F_2N_4O_3S$についてのMS計算値: 489.2, 実測値: 489.2。

【００８９】

実施例Ａ２

<u>ｔｅｒｔ－ブチル４－((３,５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート</u>

【化９】



工程Ａ：Ｔｅｒｔ－ブチル４－((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＡ２ａを、ｔｅｒｔ－ブチル４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート(３０ｇ、１３９mmol)から中間体Ａ１ｂの製造について記載した方法と同じ方法に従い、製造する。$[M\text{-}Boc+2H]^+$ $C_8H_{16}NO_5S$についてのMS計算値: 238.3, 実測値: 238.0。生成物を精製せずに使用する。

【００９０】

工程Ｂ：Ｔｅｒｔ－ブチル４－((４－ブロモ－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＡ２ｂを、４－ブロモ－２,６－ジフルオロフェノール(１.６７ｇ、８mmol)および中間体Ａ２ａ(２.３５ｇ、８mmol)から、中間体Ａ１ｃの製造について記載した方法と同じ方法に従い、製造する。$[M+Na]^+$ $C_{17}H_{22}BrF_2NNaO_3$についてのMS計算値: 428.1, 実測値: 428.2。生成物を精製せずに使用する。

【００９１】

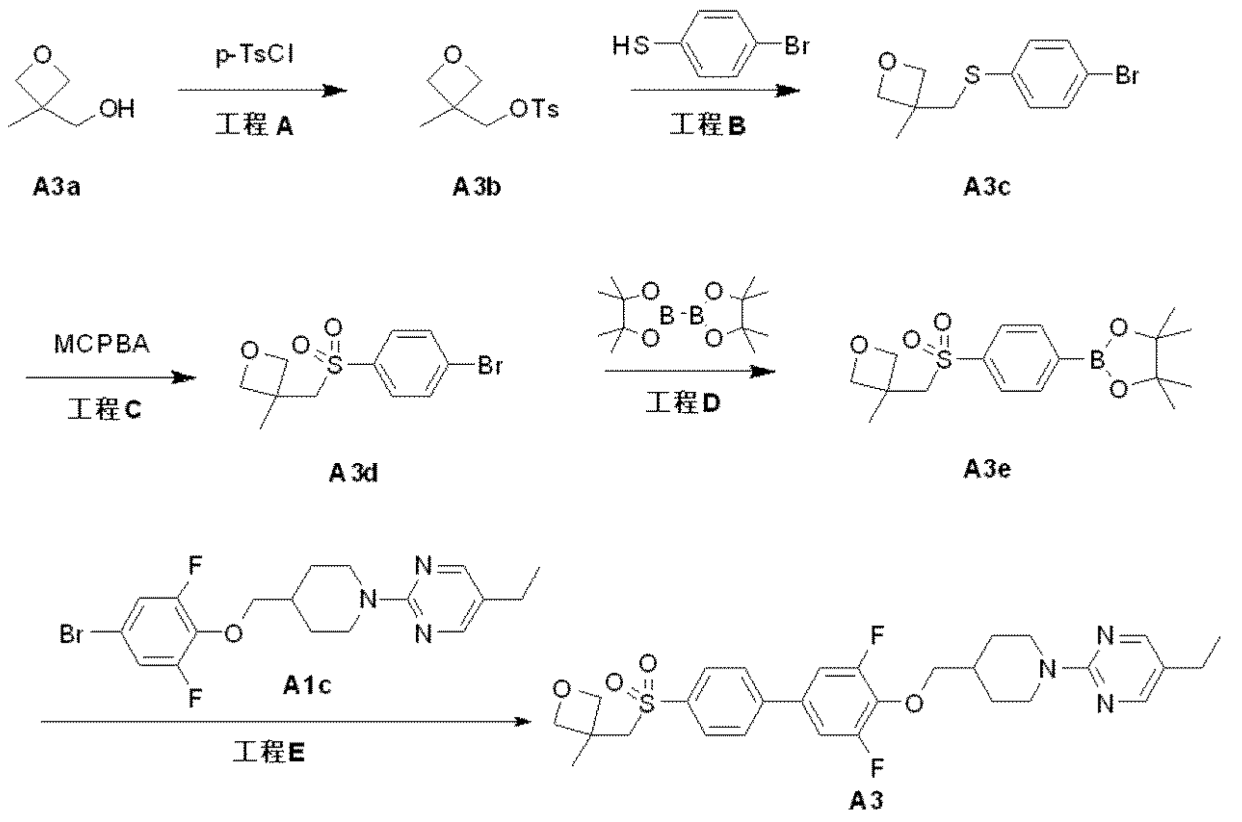
工程Ｃ：中間体Ａ２ｂ(２０.３mg、０.０５mmol)、４－(メタンスルホニル)ベンゼンボロン酸(１２.０mg、０.０６mmol)、Na_2CO_3(１５.９mg、０.１５mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(１.７mg、０.００１５mmol)のH_2O(０.２４mL)、ＥｔＯＨ(０.１８mL)およびＤＭＥ(０.７２mL)中の混合物を窒素雰囲気下でマイクロ波照射する(１８０℃、１０分間)。冷却後、混合物をＭｅＣＮで希釈し、濾過する。濾液を逆相ＨＰＬＣで精製して、表題化合物(実施例Ａ２)を得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.01 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.76 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.74; [M+Na]+ $C_{24}H_{29}F_2NNaO_5S$についてのMS計算値: 504.2, 実測値: 504.1。

【００９２】

実施例Ａ３

<u>２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチルスルホニル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン</u>

【化１０】



工程Ａ：ｐ－トルエンスルホニルクロライド(１４．３ｇ、７５mmol)のピリジン(６０mL)溶液に、３－メチル－３－オキセタンメタノールＡ３ａ(５．１ｇ、５０mmol)を１０分間にわたりゆっくり添加する。得られた懸濁液をｒｔで１．５時間撹拌し、激しく撹拌している氷水(３００mL)に注ぐ。スラリーを４５分間撹拌する。固体を濾過により回収し、氷冷H_2O(１００mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させて、(３－メチルオキセタン－３－イル)メチル４－メチルベンゼンスルホネートＡ３ｂを白色粉末として得る。化合物をさらに精製せずに次工程に使用する。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

【００９３】

工程Ｂ：中間体Ａ３ｂ(１．７５ｇ、６．８mmol)、４－ブロモベンゼンチオール(１．２５ｇ、６．６mmol)、およびCs_2CO_3(３．２５ｇ、１０mmol)を乾燥ＤＭＦ(１２mL)に懸濁し、８０℃で１．５時間加熱する。混合物を冷却し、H_2O(５０mL)で希釈し、Et_2O(３×３０mL)で抽出する。合わせた有機物を２Ｍ　Na_2CO_3(１５mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－((４－ブロモフェニルチオ)メチル)－３－メチルオキセタンＡ３ｃを黄色油状物として得る。化合物をさらに精製せずに次工程に使用する。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.33 (s, 3H); $[M+H]^+$ $C_{11}H_{14}BrOS$についてのMS計算値: 273.0, 実測値: 273.0。

【００９４】

工程Ｃ：中間体Ａ３ｃ(１．８ｇ、６．６mmol)のCH_2Cl_2(３０mL)溶液に、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸(最大７７％、３．５ｇ、約１５．６mmol)を、少しずつスルホンへの変換が完了するまで添加する(ＬＣ－ＭＳ)。混合物をさらに４時間撹拌し、次いでCH_2Cl_2(４０mL)で希釈し、連続的にH_2O(５０mL)、２Ｍ　Na_2CO_3(３０mL)、１０％　$NaHSO_3$(１５mL)、およびH_2O(３０mL)で洗浄する。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、溶媒を真空で除去して、粗３－((４－ブロモフェニルスルホニル)メチル)－３－メチルオキセタンＡ３ｄを白色固体として得る。化合物をさらに精製せずに次工程に使用する

。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.61 (s, 3H); [M+H]$^+$ $C_{11}H_{14}BrO_3S$についてのMS計算値: 305.0, 実測値: 304.9。

【００９５】

工程Ｄ：中間体Ａ３ｄ(１．９４ｇ、６．４mmol)のＤＭＳＯ(４５mL)溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(１．７ｇ、６．７mmol)、酢酸カリウム(１．９ｇ、１９mmol)、およびジクロロ[１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(２３３mg、５mol%)を添加する。混合物を８０℃で３時間加熱する。次いで、溶液をｒｔに冷却し、$Ｈ_2$Ｏ(１００mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(４×５０mL)で抽出する。有機層を$Ｈ_2$Ｏ(３０mL)および塩水(３０mL)で洗浄し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、４，４，５，５－テトラメチル－２－(４－((３－メチルオキセタン－３－イル)メチルスルホニル)フェニル)－１，３，２－ジオキサボロランＡ３ｅを結晶性粉末として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.39 (s, 12H); [M+H]$^+$ $C_{17}H_{26}BO_5S$についてのMS計算値: 353.2, 実測値: 353.2。

【００９６】

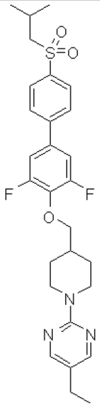
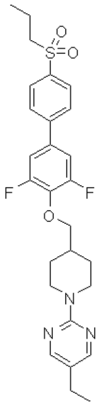
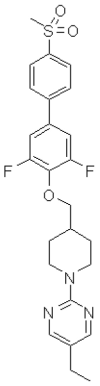
工程Ｅ：Smith Processバイアルに中間体Ａ１ｃ(５０mg、０．１２mmol)、中間体Ａ３ｅ(４６mg、０．１４mmol)、ジクロロ[１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(９mg、１０mol%)、および乾燥ジオキサン(１．５mL)を売れる。この溶液に２Ｍ　水性$Ｃｓ_2ＣＯ_3$(０．１５mL、０．３mmol)を添加し、二相混合物をマイクロ波照射する(１２０℃、１０分間)。混合物を$Ｈ_2$Ｏ(１０mL)およびＥｔＯＡｃ(１５mL)に分配し、有機相を塩水(１０mL)で洗浄し、$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、表題化合物(実施例Ａ３)を薄黄色粉末として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.18 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.36 (qd, J = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.60; [M+H]$^+$ $C_{29}H_{33}F_2N_3O_4S$についてのMS計算値: 558.2, 実測値: 558.2。

【００９７】

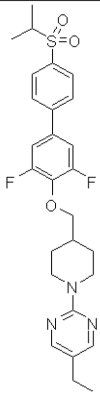
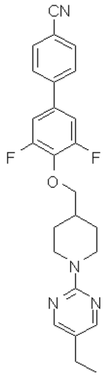
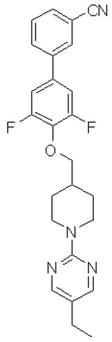
　上記実施例Ａ１－Ａ３に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表１に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表１】

表１

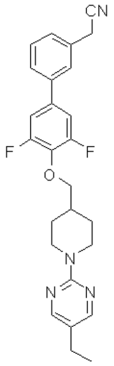
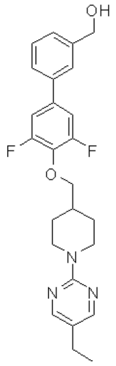
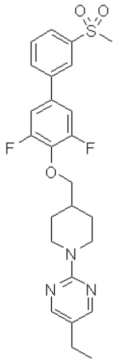
実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
A4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.20 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.94 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.48 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (septet, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.38 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.73; $[M+H]^+$ $C_{28}H_{34}F_2N_3O_3S$ についての MS 計算値: 530.2, 実測値: 530.3.
A5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.94 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.48 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.38 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.72; $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}F_2N_3O_3S$ についての MS 計算値: 516.2, 実測値: 516.2.
A6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.11 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 1.29 (qd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.68; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_3O_3S$ についての MS 計算値: 488.2, 実測値: 488.2.

【表２】

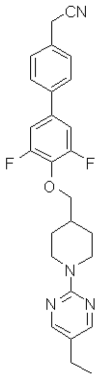
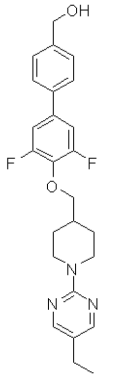
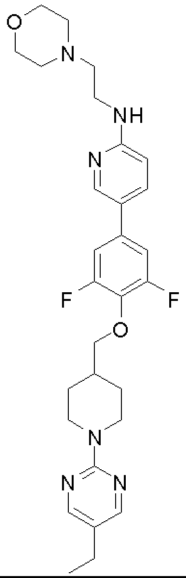
A7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.11 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (septet, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.86 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (dd, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 2H), 1.29 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.74; $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}F_2N_3O_3S$ についての MS 計算値: 516.2, 実測値: 516.2.
A8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.11 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.85 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 1.29 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.68; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{25}F_2N_4O$ についての MS 計算値: 435.2, 実測値: 435.2.
A9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.18 (s, 2H), 7.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.66; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{25}F_2N_4O$ についての MS 計算値: 435.2, 実測値: 435.2.

【００９８】

【表 3】

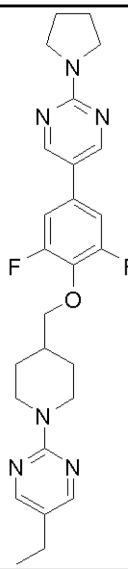
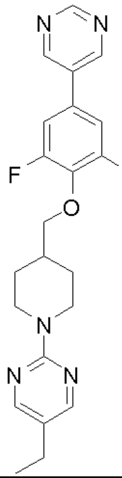
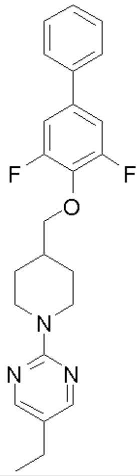
A10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.37; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{27}F_2N_4O$ についての MS 計算値: 449.2, 実測値: 449.2.
A11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (m, 4H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.78; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_3O_2$ についての MS 計算値: 440.2, 実測値: 440.2.
A12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 8.07 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.72; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_3O_3S$ についての MS 計算値: 488.2, 実測値: 488.2.

【表４】

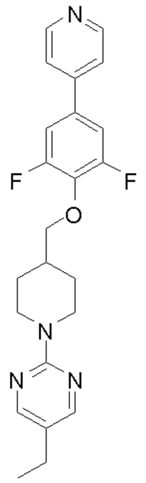
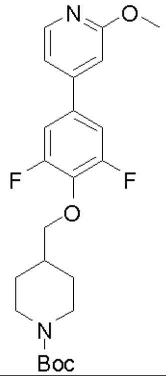
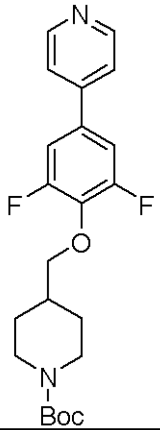
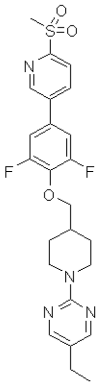
A13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.47; [M+H]+ $C_{26}H_{27}F_2N_4O$ についての MS 計算値: 449.2, 実測値: 449.3.
A14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.78; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_3O_2$ についての MS 計算値: 440.2, 実測値: 440.3.
A15		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.43 (m, 8H), 2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{29}H_{37}F_2N_6O_2$ についての MS 計算値: 539.3, 実測値: 538.8.

【００９９】

【表５】

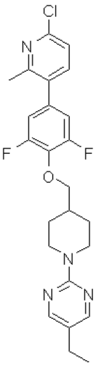
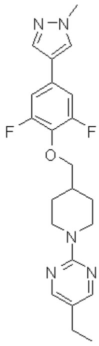
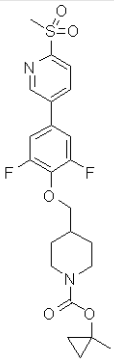
A16		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.71 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}F_2N_6O$ についての MS 計算値: 481.2, 実測値: 480.9.
A17		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.19 (s,1H), 9.18 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}F_2N_5O$ についての MS 計算値: 412.2, 実測値: 412.2.
A18		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.23 (s, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.38 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{24}H_{26}F_2N_3O$ についての MS 計算値: 410.2, 実測値: 409.9.

【表６】

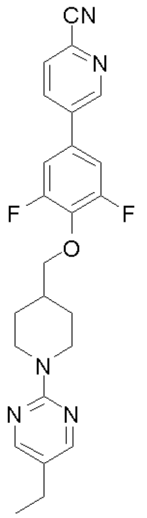
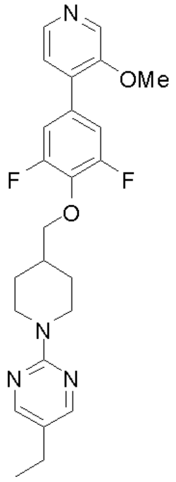
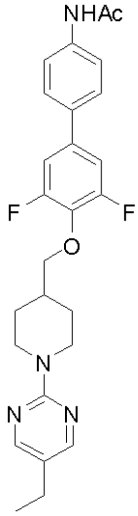
A19		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.64 (m, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.75 (m, 4H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}F_2N_4O$ についての MS 計算値: 411.2, 実測値: 411.2.
A20		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.22 (dd, *J* = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{29}F_2N_2O_4$についてのMS計算値: 435.2, 実測値: 435.2.
A21		$[M+H]^+$ $C_{22}H_{27}F_2N_2O_3$ についての MS 計算値: 405.2, 実測値: 405.2.
A22		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.86 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.93 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.37 (qd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -125.76; $[M+H]^+$ $C_{24}H_{27}F_2N_4O_3S$ についての MS 計算値: 489.2, 実測値: 489.2.

【０１００】

【表７】

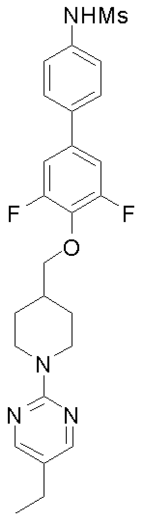
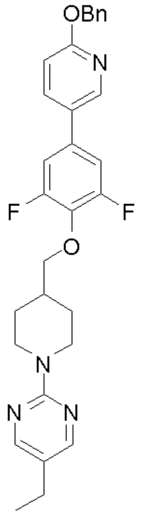
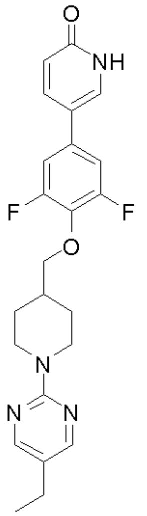
A23		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.20 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.39 (qd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.15; $[M+H]^+$ $C_{24}H_{26}ClF_2N_4O$ についての MS 計算値: 459.2, 実測値: 459.2.
A24		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.10 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.27 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -128.06; $[M+H]^+$ $C_{22}H_{26}F_2N_5O$ についての MS 計算値: 414.2, 実測値: 414.2.
A25		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.79 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.24-3.97 (br. d, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30-1.16 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -125.84; $[M+H]^+$ $C_{23}H_{27}F_2N_2O_5S$ についての MS 計算値: 481.2, 実測値: 481.1.

【表８】

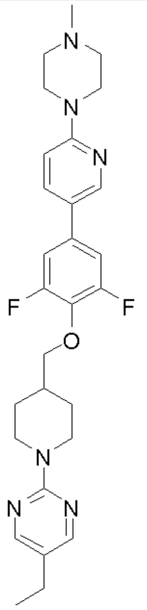
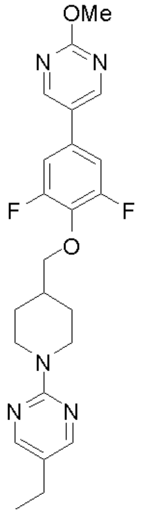
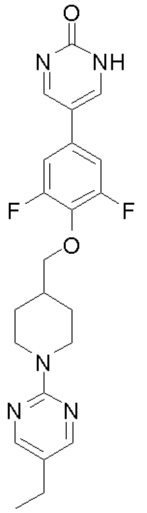
A26		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.15 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^{+}$ $C_{24}H_{24}F_2N_5O$ についての MS 計算値: 436.2, 実測値: 436.2.
A27		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.22 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^{+}$ $C_{24}H_{27}F_2N_4O_2$ についての MS 計算値: 441.2, 実測値: 441.3.
A28		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.07 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.65 (s, 4H), 7.46 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^{+}$ $C_{26}H_{29}F_2N_4O_2$ についての MS 計算値: 467.2, 実測値: 467.3.

【０１０１】

【表９】

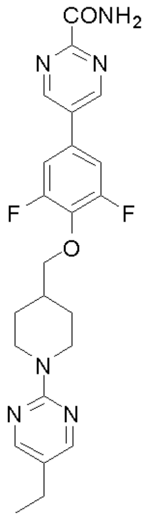
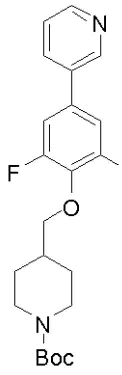
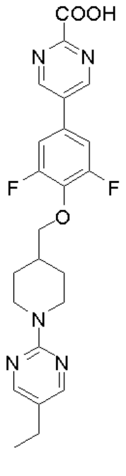
A29		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.92 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{29}F_2N_4O_3S$ についての MS 計算値: 503.2, 実測値: 503.3.
A30		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.54 (dd, *J* = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{30}H_{31}F_2N_4O_2$ についての MS 計算値: 517.2, 実測値: 517.3.
A31		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.95 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.85 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}F_2N_4O_2$ についての MS 計算値: 427.2, 実測値: 427.1.

【表１０】

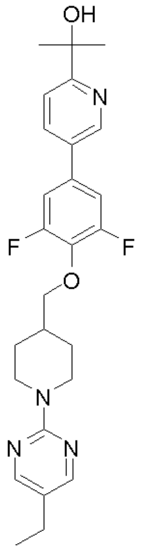
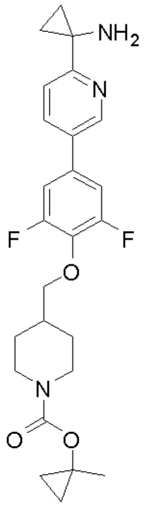
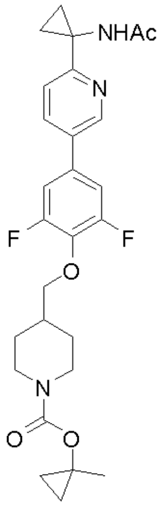
A32		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.88 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.87 (m, 2H),), 2.41 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{28}H_{35}F_2N_6O$ についての MS 計算値: 509.3, 実測値: 508.9.
A33		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.97 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.87 (m, 2H),), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{26}F_2N_5O_2$ についての MS 計算値: 442.2, 実測値: 442.3.
A34		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.35 (s, 1H), 8.68 (bs, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.53 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}F_2N_5O_2$ についての MS 計算値: 428.2, 実測値: 428.2.

【０１０２】

【表１１】

A35		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 (s, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.84 (m, 3H), 4.66 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2$ についての MS 計算値: 455.2, 実測値: 455.3.
A36		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.02 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (m, 3H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (m, 2H); $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{26}F_2N_2NaO_3$についてのMS計算値: 427.2, 実測値: 427.2.
A37		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.32 (s 2H), 8.24 (s, 2H), 7.84 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$についての MS 計算値: 456.2, 実測値: 456.1.

【表１２】

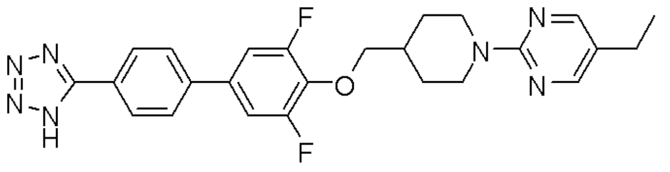
A38		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.82 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4,0.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{31}F_2N_4O_2$についての MS 計算値: 469.2, 実測値: 469.2.
A39		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.75 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{30}F_2N_3O_3$についてのMS計算値: 458.2, 実測値: 469.2.
A40		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.76 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 5H), 1.15 (m, 4H), 0.76 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{32}F_2N_3O_4$についての MS 計算値: 500.2, 実測値: 500.2.

【０１０３】

実施例Ｂ１

２－（４－（（３，５－ジフルオロ－４’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－５－エチルピリミジン

【化１１】



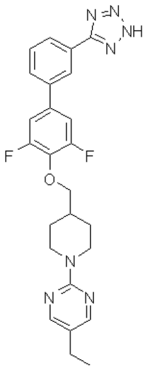
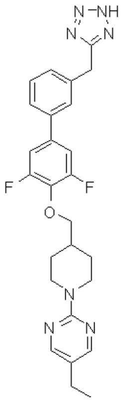
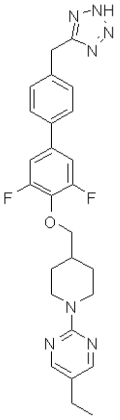
加圧容器に実施例Ａ８（７３mg、０．１７mmol）、ジブチル錫オキシド（７mg、１５mol％）、アジドトリメチルシラン（４３μL、０．１７mmol）、および乾燥トルエン（３mL）を入れる。容器を密閉し、１１０℃で２４時間に加熱する。溶液をｒｔに冷却し、フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ勾配）で精製して、表題化合物（実施例Ｂ１）を灰白色粉末として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) δ = 8.28 (s, 2H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 1.29 (qd, J = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $DMSO-D_6$) δ = -127.54; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{26}F_2N_7O$についてのMS計算値: 478.2, 実測値: 478.2。

【０１０４】

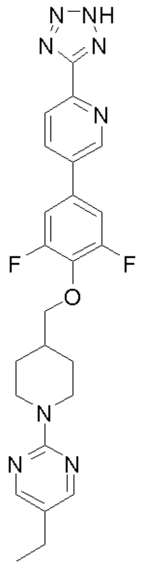
上記実施例実施例Ｂ１に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表２に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表１３】

表 2

実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
B2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ = 8.33 (t, J = 1.6 Hz, H), 8.23 (s, 2H), 8.06 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (td, J = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.24 (qd, J = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, DMSO-D_6) δ = -127.49; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{26}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 478.2, 実測値: 478.2.
B3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ = 8.24 (s, 2H), 7.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.25 (qd, J = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, DMSO-D_6) δ = -127.79; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 492.2, 実測値: 492.2.
B4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ = 8.23 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.23 (qd, J = 12.4, 3.8 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, DMSO-D_6) δ = -127.83; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 492.2, 実測値: 492.3.

【表１４】

B5		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.16 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.79 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (m, 2H),), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); [M+H]$^{+}$ $C_{24}H_{25}F_{2}N_{8}O$ についての MS 計算値: 479.2, 実測値: 479.3.

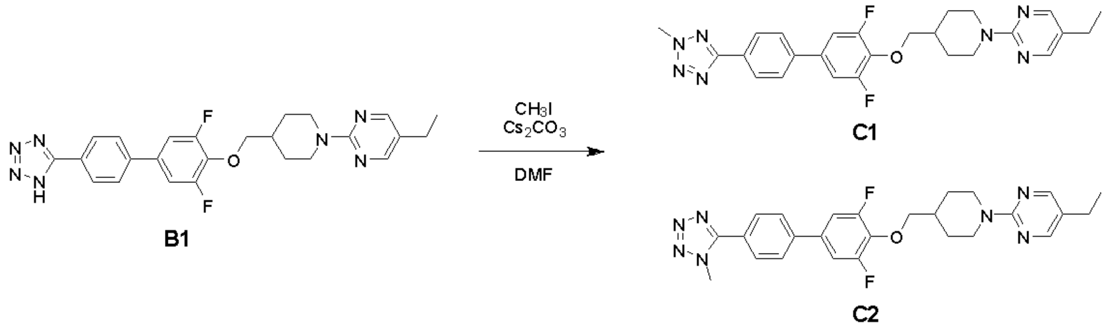
【０１０５】

実施例Ｃ１およびＣ２

２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン

２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン

【化１２】



実施例Ｂ１(２０mg、０.０４mmol)およびヨウ化メチル(１０μL、０.１６mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液にＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$(４０mg、０.１２mmol)を添加する。得られた懸濁液を８０℃で１時間加熱し、ｒｔに冷却し、Ｈ$_{2}$Ｏ(２０mL)で希釈する。混合物をＥｔＯＡｃ(２×２０mL)で抽出し、合わせた有機物を塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、表題化合物(実施例Ｃ１)および(実施例Ｃ２)を白色固体として得る。

【０１０６】

Ｃ１：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (td, J = 13.2, 2.0 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.46; [M+H]$^{+}$ $C_{26}H_{28}F_{2}N_{7}O$についてのMS計算値: 492.2, 実測値: 492.3。

【０１０７】

Ｃ２：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.11 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.16 (

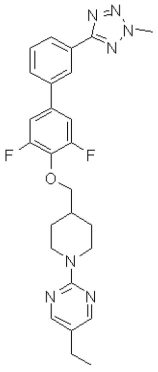
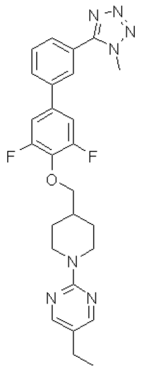
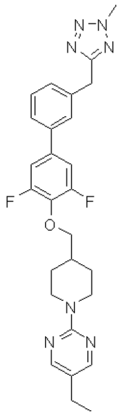
s, 3H), 3.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (td, J = 13.2, 2.0 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.93; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$についてのMS計算値: 492.2, 実測値: 492.2。

【０１０８】

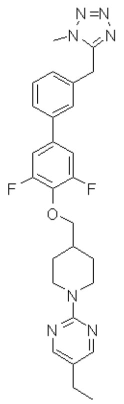
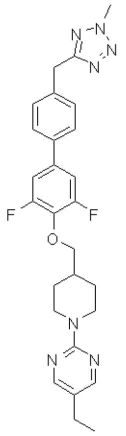
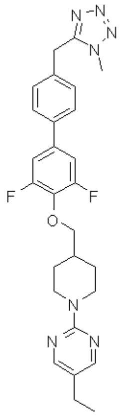
上記実施例Ｃ１－Ｃ２に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表３に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表１５】

表 3

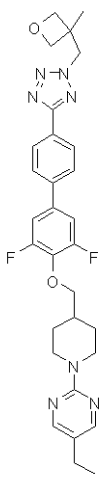
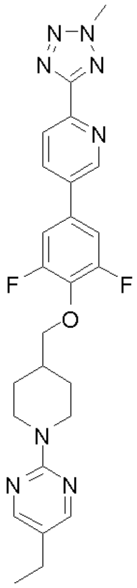
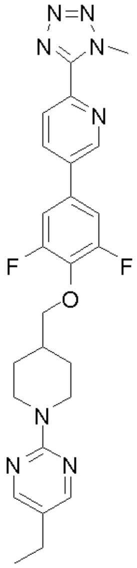
実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
C3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.30 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.13 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.37 (qd, *J* = 12.4, 3.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 492.2, 実測値: 492.2.
C4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 492.2, 実測値: 492.2.
C5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 506.2, 実測値: 506.3.

【表１６】

C6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 506.2, 実測値: 506.3.
C7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 506.2, 実測値: 506.3.
C8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 506.2, 実測値: 506.3.

【０１０９】

【表１７】

C9		¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{30}H_{34}F_2N_7O_2$ についての MS 計算値: 562.3, 実測値: 562.3.
C10		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.12 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.18 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}F_2N_8O$ についての MS 計算値: 493.2, 実測値: 493.2.
C11		¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.20 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.78 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{27}F_2N_8O$ についての MS 計算値: 493.2, 実測値: 493.2.

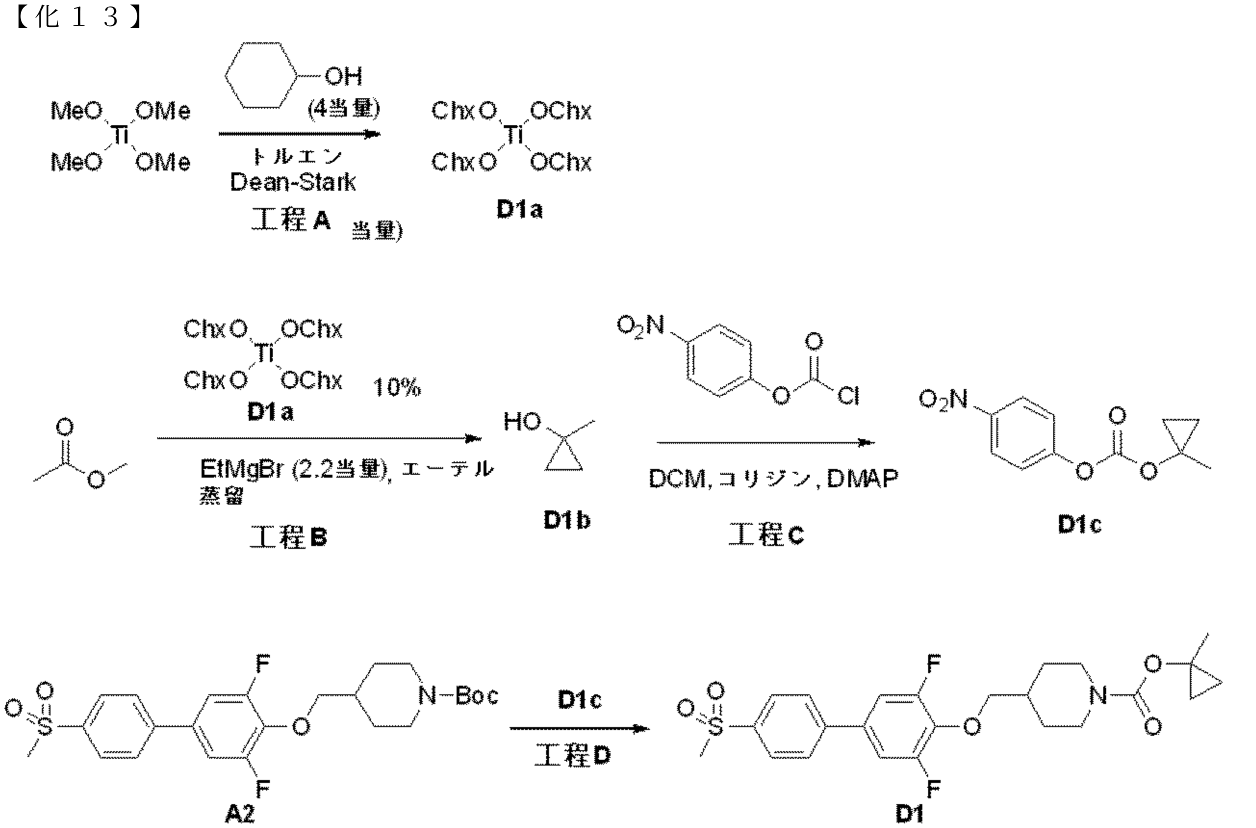
【０１１０】

実施例Ｄ１

１－メチルシクロプロピル４－((３,５－ジフルオロ－４’－(メチルスルホニル)ビフェ

ニルー４ーイルオキシ)メチル)ピペリジンー１ーカルボキシレート

【化１３】



工程Ａ：２５mLフラスコにＴｉ(ＯＭｅ)$_4$(３.２５ｇ、１８.９mmol)およびシクロヘキサノール(７.５７ｇ、７５.６mL)およびトルエン(１５mL)を入れる。系を、１４０℃でDean-Starkトラップを利用してＭｅＯＨが産生されなくなるまで加熱し、次いでトルエンを除去して、チタンシクロヘキシルオキシ触媒Ｄ１ａを得る。このサイクルを２回繰り返し、残りをさらに精製せずに使用する。

【０１１１】

工程Ｂ：２Ｌフラスコを、エーテル(５００mL)、上記触媒Ｄ１ａ全ておよび酢酸メチル(１４ｇ、０.１８９mol)で処理する。この溶液にジエチルエーテル中臭化エチルマグネシウムの３Ｍ溶液(１３９mL、０.４１６mol)を１.５時間にわたり添加する。温度を、フラスコを水浴に吊すことにより一定に保つ。添加完了後、反応混合物をさらに１５分間撹拌し、次いで１０％Ｈ$_2$ＳＯ$_4$の氷冷水溶液(１.６Ｌ)でクエンチする。有機相を分離し、水性相をエーテル(２×２５０mL)で抽出する。合わせた有機物を飽和水性炭酸水素ナトリウム(５０mL)で抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過する。エーテルを吸引せずに６５℃で除去し、残留物を短経路蒸留装置を通して蒸留する。所望の１ーメチルシクロプロパノールＤ１ｂは大凡１００℃で沸騰する。生成物フラクション(５.０ｇ)を回収したら、それをＮＭＲで試験し、大凡の純度は５０％であり、残りの物質はトルエン、エーテルおよびメチルエチルケトンである。この物質をさらに精製せずに次工程に使用する。

【０１１２】

工程Ｃ：４ーニトロフェニルクロロホルメート(６.９９ｇ、３４mmol)のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(５０mL)中の氷冷溶液を、先の工程からのＤ１ｂの全溶液とＤＭＡＰ(４２４mg、３.４７mmol)で２,４,６ーコリジン(２５mL)中、処理し、氷／水浴で３０分間撹拌する。氷浴を除き、反応混合物を一夜撹拌する。反応混合物を次いで１Ｍ　ＨＣｌ(１５０mL)で処理する。有機物を単離し、１回１Ｍ　ＨＣｌ(１００mL)および１回飽和水性ＮａＣｌ(２０mL)で抽出する。有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、１ーメチルシクロプロピル４ーニトロフェニルカーボネートＤ１ｃを油状物として得て、それは長い静置により固化する：^{1}H NMR (CDCl$_3$) δ = 8.28 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.76 (m, 2H);

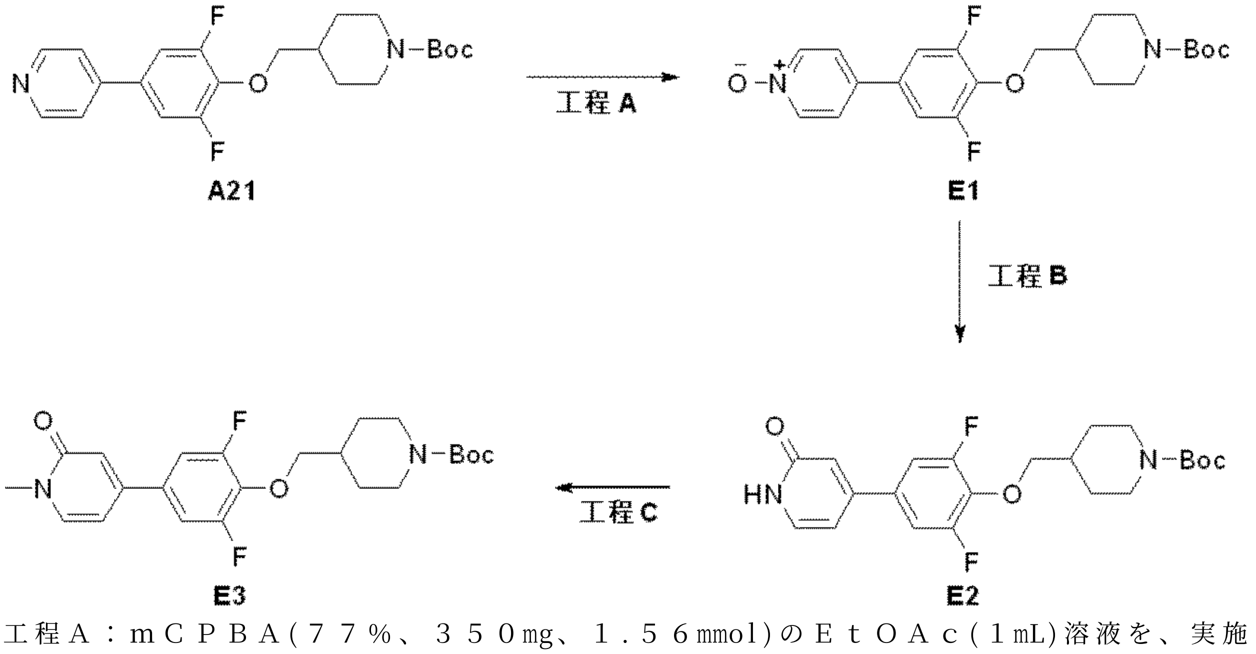
[M+H]$^{+}$ $C_{11}H_{12}NO_5$についてのMS計算値：238.1，実測値：237.8。
【０１１３】
工程Ｄ：実施例Ａ２（６１mg、０．１３mmol）をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３mL）に溶解し、０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（０．３mL）で処理する。混合物を次いでｒｔで２時間撹拌する。溶媒を除去し、残留物をトルエンと１回共沸蒸留する。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３mL）に溶解し、ＮＥｔ$_3$（０．３mL）および中間体Ｄ１ｃ（３０mg、０．１３mmol）で処理し、ｒｔで一夜撹拌する。混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨ（３ｘ）、１Ｍ　ＨＣｌ（１×）および塩水（１×）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）での精製により、表題化合物（実施例Ｄ１）を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = - 128.76; [M+H]$^{+}$ $C_{24}H_{28}F_2NO_5S$についてのMS計算値：480.1，実測値：480.1。
【０１１４】
実施例Ｅ１－Ｅ３

４－（４－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）ピリジン１－オキシド

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，６－ジフルオロ－４－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）フェノキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１４】



工程Ａ：ｍＣＰＢＡ（７７％、３５０mg、１．５６mmol）のＥｔＯＡｃ（１mL）溶液を、実施例Ａ２１（１６２mg、０．４mmol）のＥｔＯＡｃ（２mL）に添加し、ｒｔで一夜撹拌する。ＥｔＯＡｃ（２０mL）を添加し、水性ＮａＨＣＯ$_3$（２×２０mL）で洗浄する。有機相を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ勾配）での精製により、実施例Ｅ１を灰白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.27 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (m, 2H); [M+H]$^{+}$ $C_{22}H_{27}F_2N_2O_4$についてのMS計算値：421.2，実測値：421.2。
【０１１５】
工程Ｂ：実施例Ｅ１（６６mg、０．１６mmol）のＡｃ$_2$Ｏ（２mL）溶液を１３０℃で２０時間

加熱する。次いで、反応混合物を濃縮し、ＭｅＯＨ(４mL)および２Ｍ　Na_2CO_3(２mL)に溶解し、ｒｔで一夜撹拌する。溶媒を真空で除去し、H_2O(２０mL)を添加する。反応混合物をＥｔＯＡｃ(３×１０mL)で抽出し、H_2O(１０mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ勾配)での精製により、実施例Ｅ２を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.59 (m, 2H), 7.44 (d, J = 6.8, 1H), 6.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{22}H_{27}F_2N_2O_4$についてのMS計算値: 421.2, 実測値: 421.2。

【０１１６】

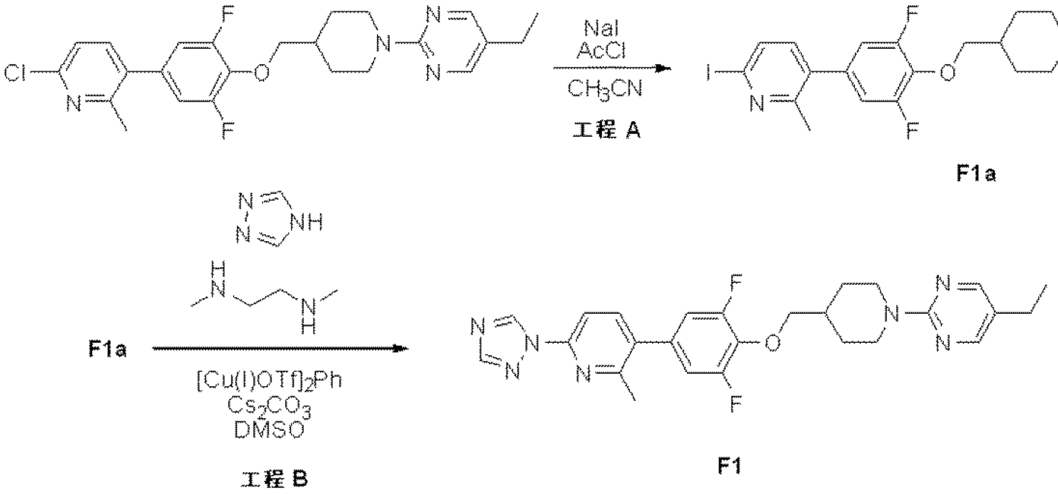
工程Ｃ：実施例Ｅ２(２１mg、０.０５mmol)の無水ＤＭＦ(０.２mL)溶液に、Cs_2CO_3(４９mg、０.１５mmol)およびＭｅＩ(２０μL、０.１５mmol)を添加する。混合物を密閉バイアル中で６５℃で一夜加熱し、次いで逆相ＨＰＬＣ(H_2O／ＭｅＣＮ勾配)で精製して、表題化合物実施例Ｅ３を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.78 (d, J = 7.2, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.15 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{29}F_2N_2O_4$についてのMS計算値: 435.2, 実測値: 434.9。

【０１１７】

実施例Ｆ１

<u>２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－１－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン</u>

【化１５】



工程Ａ：４mLバイアルで、実施例Ａ２３(１０８mg、０.２３mmol)およびヨウ化ナトリウム(１１０mg、０.７３mmol)を乾燥CH_3CN(２mL)に懸濁させる。アセチルクロライド(３５μL、０.４９mmol)を添加し、バイアルを密閉し、混合物を８０℃で２４時間加熱し、次いでｒｔに冷却する。懸濁液を１０％K_2CO_3および５％$NaHSO_3$の水溶液で洗浄し、２回CH_2Cl_2で抽出する。有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、真空で濃縮して、粗２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－ヨード－２－メチルピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジンＦ１ａを得て、それをさらに精製せずに使用する：$[M+H]^+$ $C_{24}H_{26}F_2IN_4O$についてのMS計算値: 551.1, 実測値: 551.2。

【０１１８】

工程Ｂ：粗中間体Ｆ１ａ(４０mg、約０.０５mmol)、$[Cu(I)OTf]_2Ph$(2.6mg、０.００５mmol)、１Ｈ－１,２,４－トリアゾール(８mg、０.１１mmol)、および炭酸セシウム(４５mg、０.１４mmol)を乾燥ＤＭＳＯ(１mL)に溶解する。ジメチルエチレンジアミ

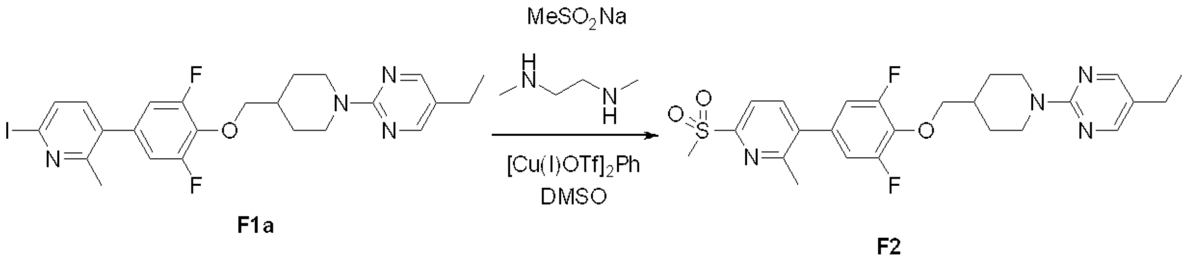
ン(１μL、０．０１３mmol)を添加し、溶液を１２０℃で５時間加熱する。ｒｔに冷却後、混合物をＨ$_2$Ｏ(３０mL)で希釈し、２回ＥｔＯＡｃで抽出する。有機物を乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、真空で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｆ１)を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.21 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.37 (qd, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.22; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$についてのMS計算値: 492.2, 実測値: 492.2。

【０１１９】

実施例Ｆ２

２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン

【化１６】



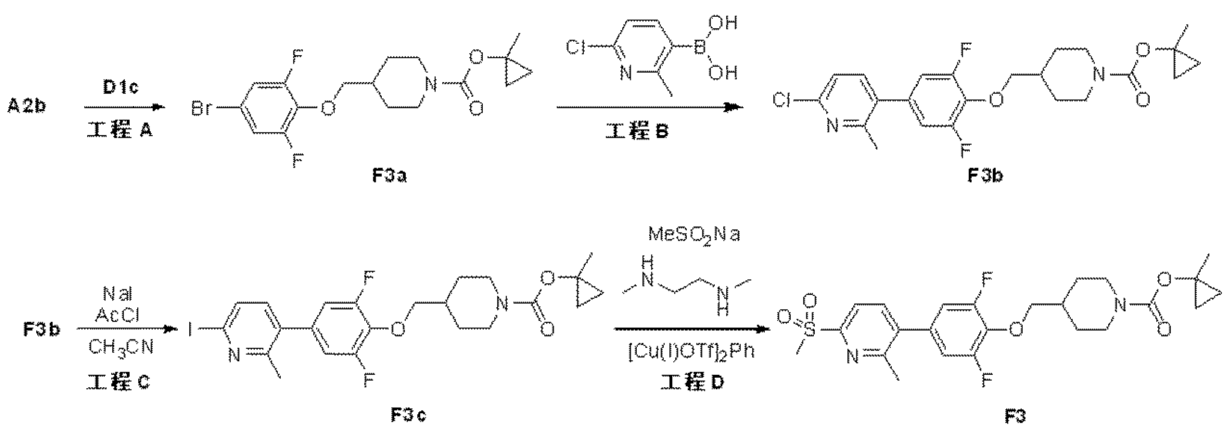
粗中間体Ｆ１ａ(４０mg、約０．０５mmol)を、実施例Ｆ１に記載する通り、１Ｈ－１,２,４－トリアゾールの代わりにナトリウムメタンスルフィネートで処理し、炭酸セシウムの添加をせずに、表題化合物(実施例Ｆ２)を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.37 (qd, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.57; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{29}F_2N_4O_3S$についてのMS計算値: 503.2, 実測値: 503.3。

【０１２０】

実施例Ｆ３

１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１７】



工程Ａ：中間体Ａ２ｂのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(１００ml)溶液を０℃に冷却し、ＴＦＡ(１０ml)で処理し、ｒｔで２時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、トルエンと１回共沸蒸留した。粗物質

をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(１００ml)に溶解し、ＮＥｔ$_3$(１０ml、７２mmol)およびカーボネートＤ１ｃ(５.８８ｇ、２４.８mmol)で処理した。混合物をｒｔで一夜撹拌し、次いで１Ｍ ＮａＯＨ(３ｘ)、１Ｍ ＨＣｌ(１×)および塩水(１×)で洗浄した。有機相を乾燥させ(Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$)、真空で濃縮して、１－メチルシクロプロピル４－((４－ブロモ－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＦ３ａを明オレンジ色油状物として得た。[M+H]$^+$ $C_{17}H_{21}BrF_2NO_3$についてのMS計算値: 404.1, 実測値: 404.0。生成物を精製せずに使用する。

【０１２１】

工程Ｂ：マイクロ波バイアルで、中間体Ｆ３ａ(８１５mg、２.０mmol)、６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イルボロン酸(３７５mg、２.２mmol)およびＰｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(１０５mg、０.１４mmol)の乾燥ジオキサン(１６ml)中の混合物を１Ｍ Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$(２.４ml、２.４mmol)で処理する。バイアルを密閉し、窒素雰囲気下でマイクロ波照射する(１２０℃、２０分間)。冷却後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、１－メチルシクロプロピル４－((４－(６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＦ３ｂを白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30-4.05 (br. d, 2H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.27; [M+H]$^+$ $C_{23}H_{26}ClF_2N_2O_3$についてのMS計算値: 451.1, 実測値: 451.2。

【０１２２】

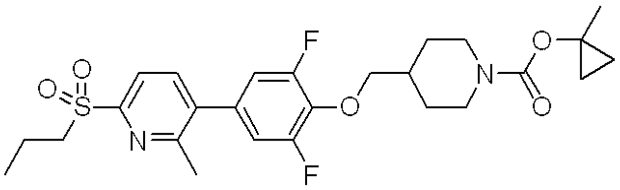
工程Ｃ：２０mLバイアルで、中間体Ｆ３ｂ(４５１mg、１.０mmol)およびヨウ化ナトリウム(９０２mg、６.０mmol)を乾燥ＭｅＣＮ(５mL)に懸濁する。アセチルクロライド(２１３μL、３.０mmol)を添加し、バイアルを密閉し、混合物を８０℃で１６時間加熱し、次いでｒｔに冷却する。懸濁液を１０％Ｋ$_2$ＣＯ$_3$および５％ＮａＨＳＯ$_3$の水溶液で希釈し、２回ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出する。有機物を乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、真空で濃縮して、１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－ヨード－２－メチルピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＦ３ｃを得て、それをさらに精製せずに使用する：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30-4.05 (br. d, 2H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.23; [M+H]$^+$ $C_{23}H_{26}F_2IN_2O_3$についてのMS計算値: 543.1, 実測値: 543.2。

【０１２３】

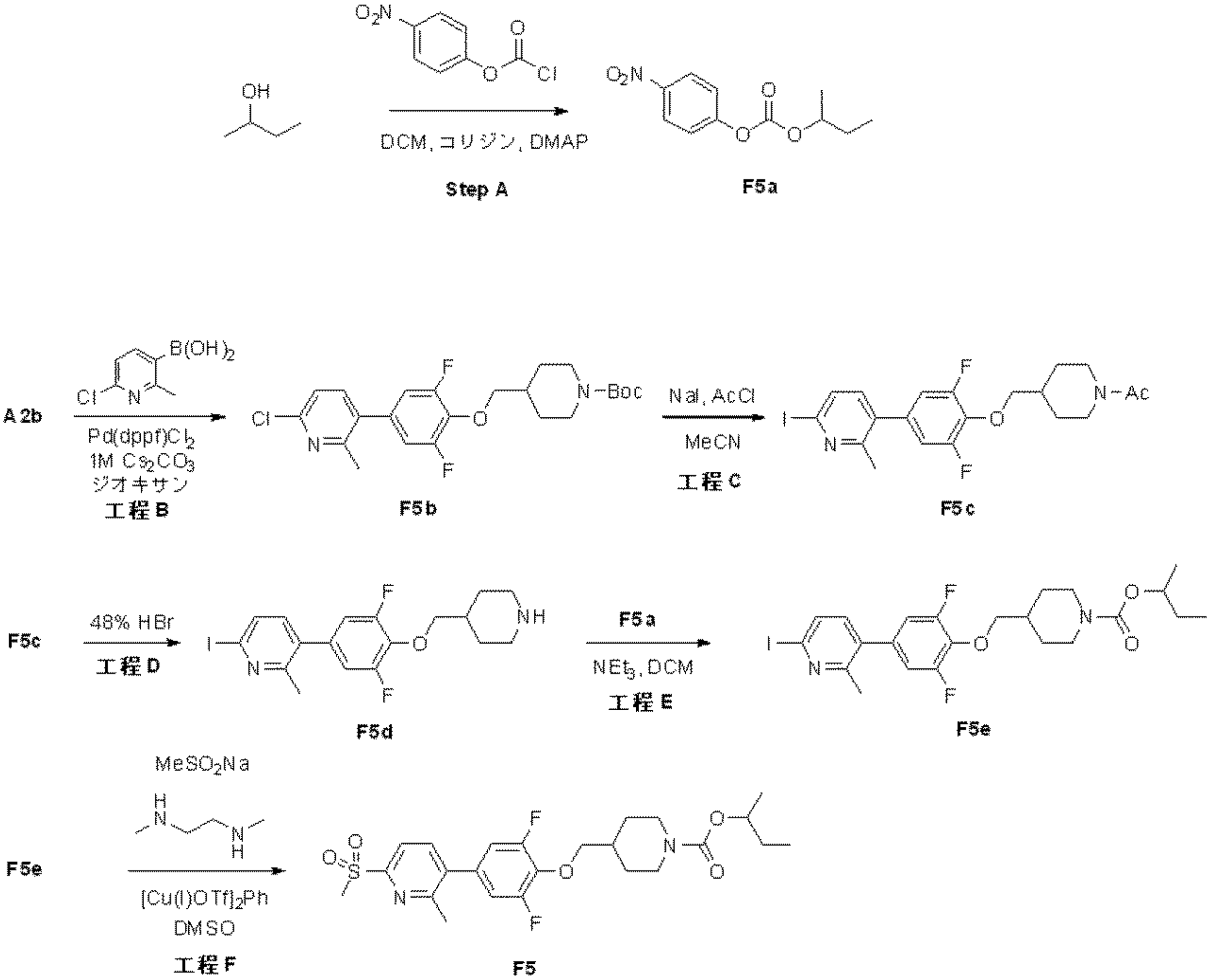
工程Ｄ：粗中間体Ｆ３ｃ(１９８mg、約０.３６mmol)、[Ｃｕ(Ｉ)ＯＴｆ]$_2$Ｐｈ(１３.１mg、０.０２６mmol)、およびナトリウムメタンスルフィネート(６２mg、０.６１mmol)を乾燥ＤＭＳＯ(５mL)に溶解する。ジメチルエチレンジアミン(７μL、０.０６４mmol)を添加し、溶液を１２０℃で５時間加熱する。ｒｔに冷却後、混合物をＨ$_2$Ｏ(３０mL)で希釈し、２回ＥｔＯＡｃで抽出する。有機物を乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、真空で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｆ３)を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30-4.05 (br. d, 2H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.80 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.64; [M+H]$^+$ $C_{24}H_{29}F_2N_2O_5S$についてのMS計算値: 495.2, 実測値: 495.1。

【０１２４】

実施例Ｆ４
１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(プロピルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート
【化１８】



中間体Ｆ３ｃ(１００mg、約０.１８mmol)を、実施例Ｆ３、工程Ｄに記載する通り、ナトリウムメタンスルフィネートの代わりにナトリウムプロパン－１－スルフィネートを使用して処理し、表題化合物(実施例Ｆ４)を透明油状物として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.30-4.15 (br. d, 2H), 4.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.69; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{33}F_2N_2O_5S$についてのMS計算値: 523.2, 実測値: 523.2。
【０１２５】
実施例Ｆ５
ｓｅｃ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(メチルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート
【化１９】



工程Ａ：イソアミルアルコール(１.０ｇ、１３.５mmol)のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(３０ml)溶液に、

４－ニトロフェニルカルボノクロリダート(３.２ｇ、１６.２mmol)、２,４,６－コリジン(２.１４ml、１６.２mmol)および触媒量のＤＭＡＰを添加する。２時間撹拌後、１Ｎ ＨＣｌを添加し、水性層をCH_2Cl_2で抽出し、合わせた有機層を１Ｎ ＨＣｌ、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。溶媒の蒸発およびフラッシュクロマトグラフィー(１２０ｇ SiO_2、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、ｓｅｃ－ブチル４－ニトロフェニルカーボネートＦ５ａを黄色油状物として得る。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.85 (sextet, J = 6.4 Hz, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H); $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{13}NaNO_5$についてのMS計算値: 262.1, 実測値: 262.2。

【０１２６】

工程Ｂ：マイクロ波バイアルで、中間体Ａ２ｂ(３.５９ｇ、８.８５mmol)、６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イルボロン酸(１.６７ｇ、９７４mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(５０５mg、０.６１９mmol)の乾燥ジオキサン(３０mL)中の混合物を１Ｍ Cs_2CO_3(１０.６ml、１０.６２mmol)で処理する。バイアルを密閉し、窒素雰囲気下でマイクロ波照射する(１２０℃、２０分間)。冷却後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、ｔｅｒｔ－ブチル４－((４－(６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イル)－２,６－ジフルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＦ５ｂを白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.16 (br s, 2H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.34-1.24 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}ClF_2N_2O_3$についてのMS計算値: 453.2, 実測値: 453.2。

【０１２７】

工程Ｃ：中間体Ｆ５ｂ(８０４mg、１.７９mmol)のＭｅＣＮ(３０ml)溶液に、ＮａＩ(１.６ｇ、１０.７２mmol)およびアセチルクロライド(３８１μL、５.３７mmol)を添加する。８０℃で１６時間撹拌後、反応を１０％水性K_2CO_3および１０％水性$NaHSO_3$でクエンチする。水性層をCH_2Cl_2で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。溶媒の蒸発およびフラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、１－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－ヨード－２－メチルピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)エタノンＦ５ｃを黄色固体として得る；$[M+H]^+$ $C_{20}H_{22}F_2IN_2O_2$についてのMS計算値: 487.1, 実測値: 487.2。

【０１２８】

工程Ｄ：中間体Ｆ５ｃ(４５０mg、０.９２６mmol)の４８％水性ＨＢｒ(２０ml)を５時間還流する。溶液を冷却し、水性層をＥｔＯＡｃで抽出して、全ての有機不純物を除去する。６Ｍ ＮａＯＨを次いで塩基性ｐＨになるまで添加し、生成物をＥｔＯＡｃで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させる。溶媒の蒸発により、３－(３,５－ジフルオロ－４－(ピペリジン－４－イルメトキシ)フェニル)－６－ヨード－２－メチルピリジンＦ５ｄを薄黄色油状物として得て、これは時間と共に固化する；^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 5H), 1.38-128 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{18}H_{20}F_2IN_2O$についてのMS計算値: 445.1, 実測値: 445.2。

【０１２９】

工程Ｅ：中間体Ｆ５ｄ(５０mg、０.１１３mmol)のCH_2Cl_2(２ml)溶液に、カルバメートＦ５ａ(４０mg、０.１６９mmol)およびNEt_3(３１μL、０.２２６mmol)を添加する。４８時間撹拌後、溶媒を蒸発させ、残った残留物をフラッシュクロマトグラフィー(１２ｇ SiO_2、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、ｓｅｃ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(６－ヨード－２－メチルピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートＦ５ｅを透明油状物として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CDC

l_3) δ = 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.911 (t, J = 7.2 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}F_2IN_2O_3$についてのMS計算値: 545.1, 実測値: 545.2。

【０１３０】

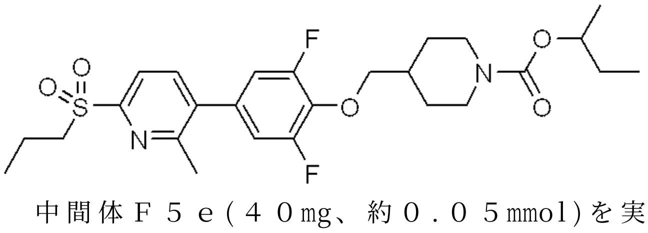
工程Ｆ：中間体Ｆ５ｅ(２４mg、約０.０４４mmol)、[Ｃｕ(Ｉ)ＯＴｆ]$_2$ Ｐｈ(２.０mg、０.００３１mmol)およびナトリウムメタンスルフィネート(９mg、０.８８mmol)を乾燥ＤＭＳＯ(２mL)に溶解する。ジメチルエチレンジアミン(１μL、０.０１７mmol)を添加し、溶液を１２０℃で２時間加熱する。２３℃に冷却後、混合物を水で希釈し、２回ＥｔＯＡｃで抽出する。有機物を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｆ５)を透明油状物として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.911 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.63; $[M+H]^+$ $C_{24}H_{31}F_2N_2O_5S$についてのMS計算値: 497.2, 実測値: 497.2。

【０１３１】

実施例Ｆ６

<u>ｓｅｃ－ブチル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(プロピルスルホニル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート</u>

【化２０】



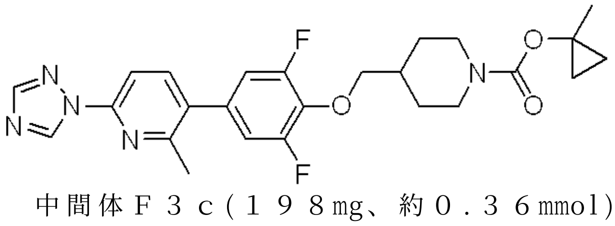
中間体Ｆ５ｅ(４０mg、約０.０５mmol)を実施例Ｆ５、工程Ｆに記載の通り、ナトリウムメタンスルフィネートの代わりにナトリウムプロパン－１－スルフィネートで処理して、表題化合物(実施例Ｆ６)を透明油状物として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.911 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -126.68; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{35}F_2N_2O_5S$についてのMS計算値: 525.2, 実測値: 525.2。

【０１３２】

実施例Ｆ７

<u>１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－メチル－６－(１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－１－イル)ピリジン－３－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート</u>

【化２１】



中間体Ｆ３ｃ(１９８mg、約０.３６mmol)を、実施例Ｆ１、工程Ｂに記載の通り処理して、表題化合物(実施例Ｆ７)を得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.20 (s, 1H), 8.1

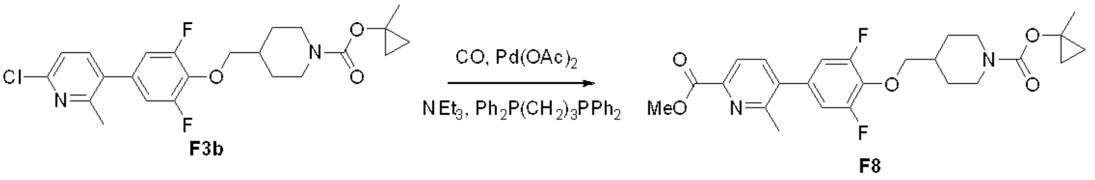
0 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30-4.00 (br. d, 2H), 4.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.35-1.24 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.30; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$についてのMS計算値: 484.2, 実測値: 484.2。

【０１３３】

実施例Ｆ８

メチル５－(３,５－ジフルオロ－４－((１－((１－メチルシクロプロポキシ)カルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)フェニル)－６－メチルピコリナート

【化２２】



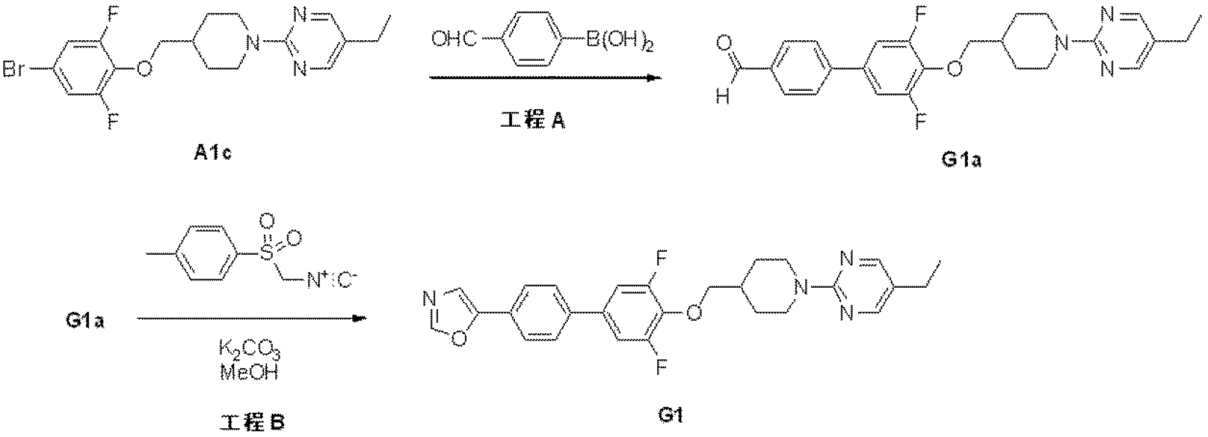
中間体Ｆ３ｂ(２７４mg、０.６１mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(３０mg、０.１３mmol)およびＰｈ$_2$Ｐ(ＣＨ$_2$)$_3$ＰＰｈ$_2$(５５mg、０.１３mmol)のＤＭＡ／ＭｅＯＨ(１：１、１０mL)溶液をアルゴンで脱気する。ＣＯを次いで１５分間溶液に通気し、フラスコを密閉し、８０℃で一夜加熱する。混合物を次いでセライトを通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空で濃縮する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｆ８)を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.36-4.05 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 2.80 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.40-1.27 (m, 2H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.14; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{29}F_2N_2O_5$についてのMS計算値: 475.2, 実測値: 475.2。

【０１３４】

実施例Ｇ１

５－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)オキサゾール

【化２３】



工程Ａ：中間体Ａ１ｃ(４１２mg、１.０mmol)を４－ホルミルフェニルボロン酸(１６５mg、１.１mmol)と、実施例Ａ３に記載したのと同じ方法で反応させ、４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－カルボアルデヒドＧ１ａを灰白色粉末として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.06 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H)

, 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.00; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{26}F_2N_3O_2$についてのMS計算値: 438.2, 実測値: 438.2。

【０１３５】

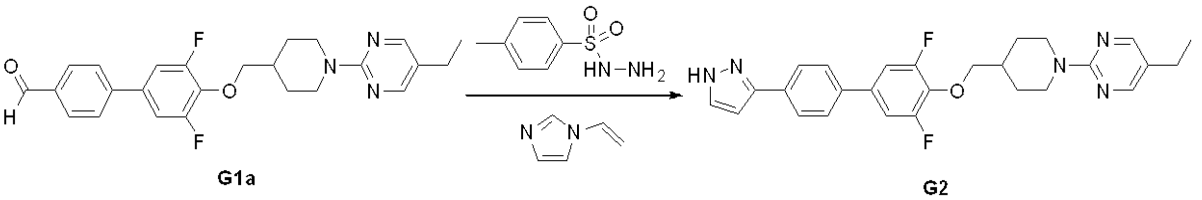
工程Ｂ：加圧バイアルで、中間体Ｇ１ａ(５５mg、０．１３mmol)、ｐ－トルエンスルホニルメチルイソシアニド(２５mg、０．１３mmol)、および炭酸カリウム(５０mg、０．３６mmol)を乾燥メタノール(１．５mL)に懸濁する。バイアルを密閉し、懸濁液を８０℃で１６時間加熱し、次いでｒｔに冷却し、真空で濃縮する。残留物を$Ｈ_2Ｏ$(５０mL)に取り込み、３回$ＣＨ_2Ｃｌ_2$で抽出する。合わせた有機物を乾燥させ($ＭｇＳＯ_4$)、濃縮し、およびフラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｇ１)を灰白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.46; $[M+H]^+$ $C_{27}H_{27}F_2N_4O_2$についてのMS計算値: 477.2, 実測値: 477.2。

【０１３６】

実施例Ｇ２

２－(４－((３,５－ジフルオロ－４’－(１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジン

【化２４】



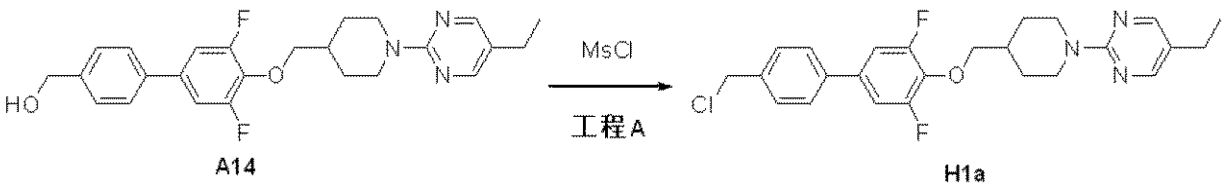
中間体Ｇ１ａ(５５mg、０．１３mmol)およびトシルヒドラジン(２５mg、０．１３mmol)を乾燥アセトニトリル(１mL)に溶解し、ｒｔで３時間撹拌する。５Ｎ ＮａＯＨ(３０μL、０．１５mmol)を添加し、混合物をさらに３０分間、ｒｔで撹拌する。ビニルイミダゾール(６０μL、０．６６mmol)を添加し、混合物を５０℃で１６時間加熱し、次いでｒｔに冷却し、真空で濃縮する。残留物を$ＣＨ_2Ｃｌ_2$に取り込み、フラッシュクロマトグラフィー($ＣＨ_2Ｃｌ_2$／ＭｅＯＨ勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｇ２)を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.3 (br s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.36 (qd, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.74; $[M+H]^+$ $C_{27}H_{28}F_2N_5O$についてのMS計算値: 476.2, 実測値: 476.2。

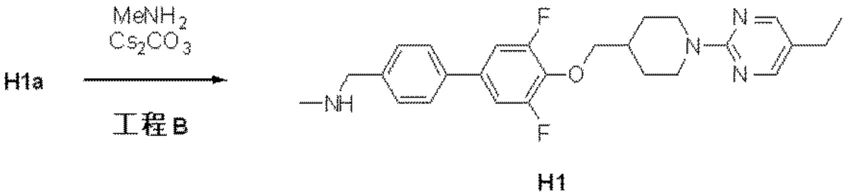
【０１３７】

実施例Ｈ１

１－(４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)－Ｎ－メチルメタンアミン

【化２５】





工程Ａ：実施例Ａ１４(１５３mg、０．３５mmol)を乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(１５mL)に溶解し、ＮＥｔ$_3$(０．５mL)およびメタンスルホニルクロライド(０．２mL、２．５mmol)で処理する。混合物をｒｔで一夜撹拌する。混合物をＨ$_2$Ｏ(４０mL)および塩水(１０mL)で洗浄し、乾燥させ(ＭｇＳＯ$_4$)、真空で濃縮して、粗２－(４－((４’－(クロロメチル)－３,５－ジフルオロビフェニル－４－イルオキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジンＨ１ａを灰白色固体として得て、それをさらに精製せずに次工程に使用する：^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, CDCl$_3$) δ = -127.60; [M+H]$^+$ $C_{25}H_{27}ClF_2N_3O$についてのMS計算値: 458.2, 実測値: 458.2。

【０１３８】

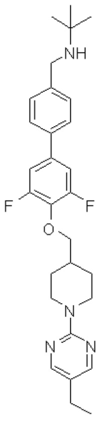
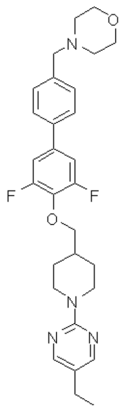
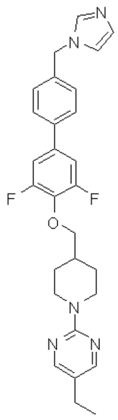
工程Ｂ：加圧バイアル中、中間体Ｈ１ａ(２０mg、０．０４mmol)、メチルアミンヒドロクロライド(６mg、０．０８mmol)および炭酸セシウム(１００mg、０．３mmol)を乾燥ＣＨ$_3$ＣＮ(３mL)に懸濁する。バイアルを密閉し、混合物を８０℃で５時間加熱し、ｒｔに冷却し、濾過する。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$に取り込み、０．２μmシリンジフィルターを通して濾過し、フラッシュクロマトグラフィー(ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｈ１)を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.92 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, J = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, CDCl$_3$) δ = -127.86; [M+H]$^+$ $C_{26}H_{31}F_2N_4O$についてのMS計算値: 453.2, 実測値: 453.3。

【０１３９】

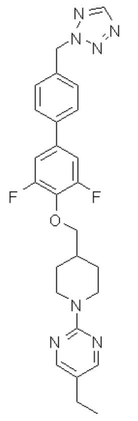
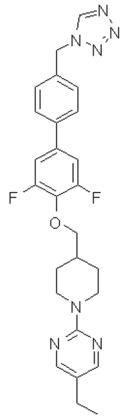
上記実施例Ｈ１に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表４に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表１８】

表４

実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
H2		[1]H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); [19]F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.95; $[M+H]^+$ $C_{29}H_{37}F_2N_4O$ についての MS 計算値: 495.3, 実測値: 495.4.
H3		[1]H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 5.6, 4.4 Hz, 4H), 5.53 (s, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (m, 6H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); [19]F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.87; $[M+H]^+$ $C_{29}H_{35}F_2N_4O_2$ についての MS 計算値: 509.3, 実測値: 509.3.
H4		[1]H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); [19]F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.50; $[M+H]^+$ $C_{28}H_{30}F_2N_5O$ についての MS 計算値: 490.2, 実測値: 490.3.

【表１９】

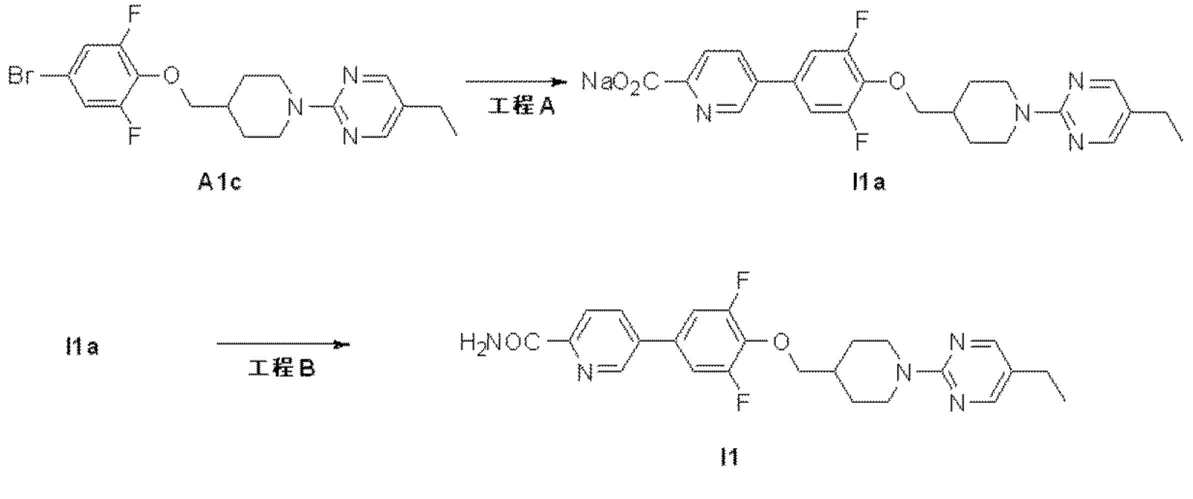
H5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.43; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 492.2, 実測値: 492.3.
H6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.24; $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_2N_7O$ についての MS 計算値: 492.2, 実測値: 492.3.

【０１４０】

実施例Ｉ１

５－（４－（（１－（５－エチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－３，５－ジフルオロフェニル）ピコリンアミド

【化２６】



工程Ａ：Smith-Processバイアルに中間体Ａ１ｃ（２０６mg、０．５mmol）、メチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリナート（１５８mg、０．６mmol）、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）（１８mg、５mol％）、および乾燥ジオキサン（２．５mL）を入れる。この溶液に１Ｍ

水性Cs_2CO_3(１．７mL、１．７mmol)を添加し、二相混合物をマイクロ波照射する(１３０℃、３０分間)。塩水(３０mL)を添加し、沈殿を濾過し、H_2O(２×１mL)、Et_2O(３×１０mL)で洗浄し、真空で乾燥させて、５－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)ピコリン酸ナトリウム塩Ｉ１ａを褐色固体として得る。粗化合物をさらに精製せずに次工程に使用する：[M+H]$^+$ $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$についてのMS計算値: 455.2, 実測値: 455.2。

【０１４１】

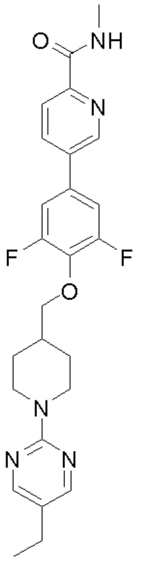
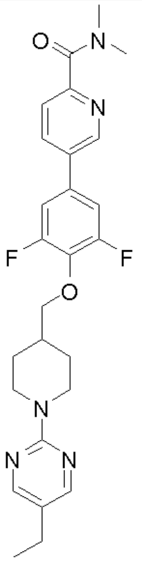
工程Ｂ：中間体Ｉ１ａ(７１mg、０．１２mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液を０℃に冷却する。塩化オキサリル(０．３０mL、３．４mmol)、続いて１滴のＤＭＦ(２５μL)を添加する。得られた溶液をｒｔで１．５時間撹拌し、次いでＴＨＦ(２×１０mL)と共沸蒸留する。残留物をＴＨＦ(３mL)に溶解し、水性水酸化アンモニウム溶液(２８％、１．５mL)で処理する。反応混合物をｒｔで１時間撹拌する。H_2O(２０mL)を添加し、生成物をＥｔＯＡｃ(３×１０mL)で抽出する。有機層をH_2O(１０mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、実施例Ｉ１を灰白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.97 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.16 (bs, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 4.66 (m, 2H), 4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); [M+H]$^+$ $C_{24}H_{26}F_2N_5O_2$についてのMS計算値: 454.2, 実測値: 454.2。

【０１４２】

上記実施例Ｉ１に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表５に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表２０】

表 5

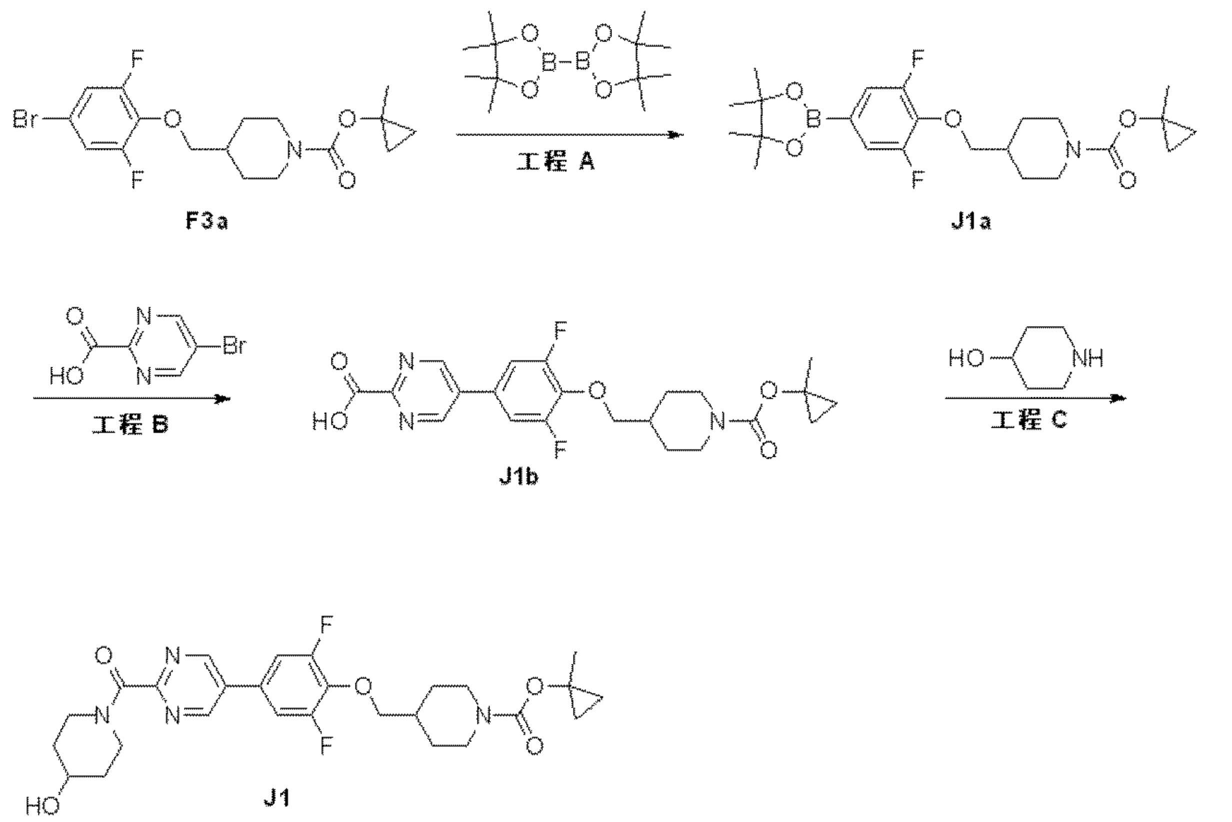
実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
I2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.97 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.07 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{28}F_2N_5O_2$ についての MS 計算値: 468.2, 実測値: 468.2.
I3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.94 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{30}F_2N_5O_2$ についての MS 計算値: 482.2, 実測値: 482.2.

【０１４３】

実施例Ｊ１

１－メチルシクロプロピル４－((２,６－ジフルオロ－４－(２－(ピペラジン－１－カルボニル)ピリミジン－５－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２７】



工程Ａ：ボロン酸エステルＪ１ａを、中間体Ｆ３ａから、実施例Ａ１、工程Ｄに記載する方法を使用して、白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.27 (m, 2H), 4.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (s, 12H), 1.14 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{33}BF_2NO_5$についてのMS計算値: 452.2, 実測値: 452.3。

【０１４４】

工程Ｂ：バイアルに中間体Ｊ１ａ(６７７mg、１.５mmol)、５－ブロモピリミジン－２－カルボン酸(３３５mg、１.１mmol)、ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(１１０mg、０.１５mmol)、ジオキサン(３.４mL)およびＤＭＦ(３.４mL)を入れる。この溶液に１Ｍ　水性Cs_2CO_3(４.９５mL、４.９５mmol)を添加し、二相混合物をマイクロ波照射する(１２０℃、３０分間)。混合物をH_2O(１００mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出する。水性相を１Ｎ　ＨＣｌ(１１mL)で酸性化し、ＥｔＯＡｃ(３×５０mL)で抽出する。合わせた有機相を塩水(４０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、粗５－(３,５－ジフルオロ－４－((１－((１－メチルシクロプロポキシ)カルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)フェニル)ピリミジン－２－カルボン酸Ｊ１ｂを得る：$[M+H]^+$ $C_{22}H_{24}F_2N_3O_5$についてのMS計算値: 448.2, 実測値: 448.2。

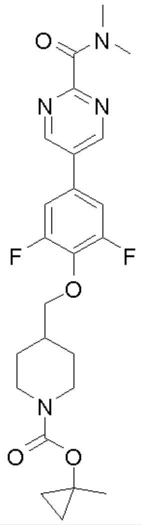
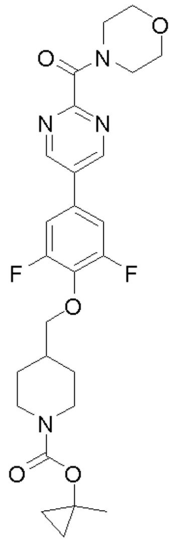
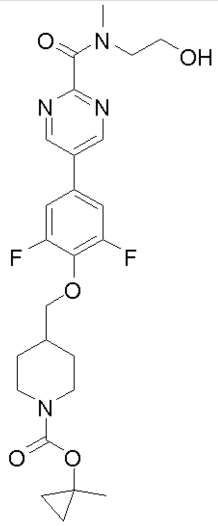
【０１４５】

工程Ｅ：中間体Ｊ１ｂ(３１３mg、０.７mmol)のＴＨＦ(５ml)溶液をＨＡＴＵ(３８０mg、１mmol)のＤＭＦ(４mL)で処理し、２０分間、ｒｔで撹拌する。ピペリジン－４－オール(１５０mg、１.５mmol)、続いてＤＩＥＡ(２６１μL、１.５mmol)を添加し、一夜、ｒｔで撹拌する。H_2O(１００mL)を添加し、生成物をＥｔＯＡｃで抽出する(３×５０mL)。有機層をH_2O(３０mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2勾配)による精製およびＥｔＯＡｃ－ヘキサンからの再結晶により、実施例Ｊ１を白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.93 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.00-4.30 (m, 6H), 3.59 (m, 2H), 3.21 (ddd, J = 13.6, 8.4, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (t, J =12.4 Hz, 2H), 1.82-2.08 (m, 5H), 1.57-1.75 (m, 2H), 1.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.26 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.63

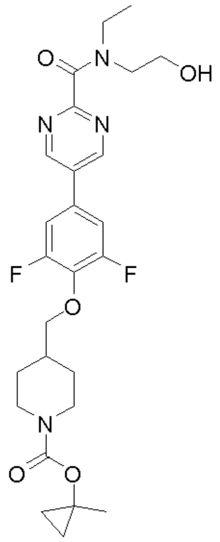
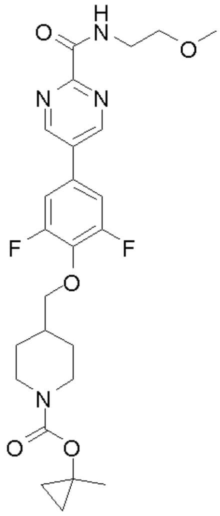
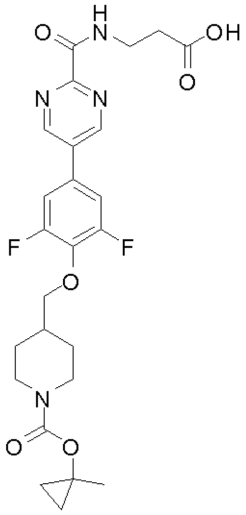
(m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{27}H_{33}F_2N_4O_5$についてのMS計算値: 531.2, 実測値: 531.2。
【０１４６】
上記実施例Ｊ１に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表６に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表２１】

表６

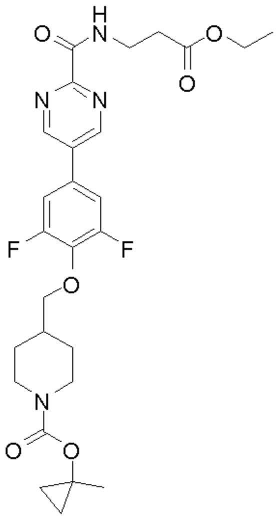
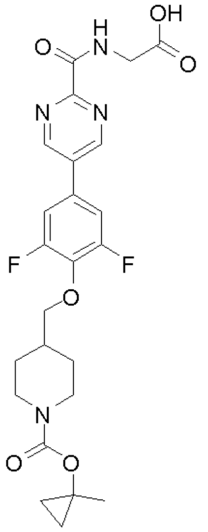
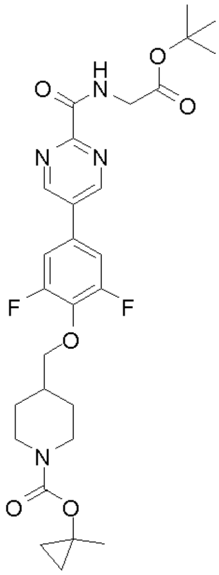
実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
J2		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.25 (s, 2H), 7.80 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{24}H_{29}F_2N_4O_4$ についての MS 計算値: 475.2, 実測値: 475.2.
J3		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.26 (s, 2H), 7.80 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{26}H_{31}F_2N_4O_5$ についての MS 計算値: 517.2, 実測値: 517.2.
J4		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.252 および 9.247 (s, 2H), 7.81 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.43 H), 4.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 0.57 H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.64 (m, 0.86 H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.86H), 3.47 (m, 1.14 H), 3.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1.14 H), 3.06 (s, 1.71H), 2.86 (s, 1.29H), 2.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{25}H_{31}F_2N_4O_5$ についての MS 計算値: 505.2, 実測値: 505.2.

【表２２】

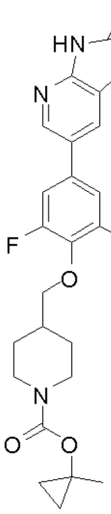
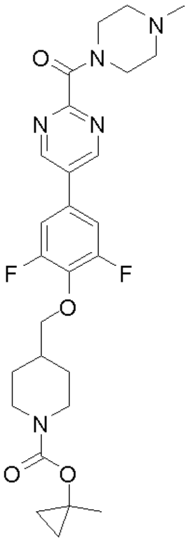
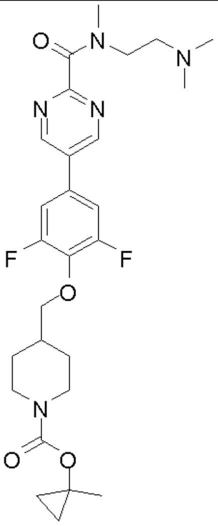
J5		1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体, 最初に最大のピークを報告) δ = 8.95 および 8.94 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 4.00-4.32 (m, 4H), 3.83 および 3.97 (m, 2H), 3.48 および 3.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.35 および 3.67 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (m, 6H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{33}F_2N_4O_5$ についての MS 計算値: 519.2, 実測値: 519.2.
J6		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.31 (s, 2H), 8.87 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{31}F_2N_4O_5$ についての MS 計算値: 505.2, 実測値: 505.2.
J7		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.31 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{25}H_{29}F_2N_4O_6$ についての MS 計算値: 519.2, 実測値: 519.2.

【０１４７】

【表２３】

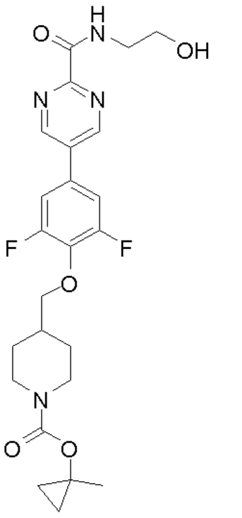
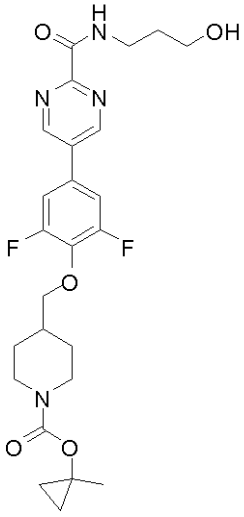
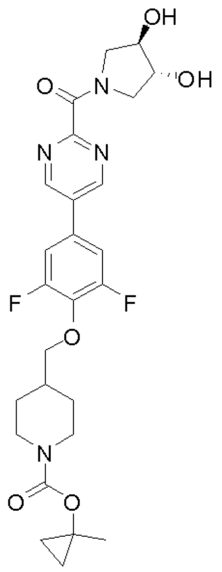
J8		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.31 (s, 2H), 9.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 3.80-4.11 (m, 6H), 3.56 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.18 (m, 5H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]+ $C_{27}H_{33}F_2N_4O_6$についての MS 計算値: 547.2, 実測値: 547.2.
J9		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.71 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 3.72-4.10 (m, 6H), 2.76 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]+ $C_{24}H_{27}F_2N_4O_6$についての MS 計算値: 505.2, 実測値: 505.2.
J10		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.34 (s, 2H), 9.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 6H), 2.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H),1.44 (s, 9H), 1.17 (m, 2H), 0.77 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]+ $C_{28}H_{35}F_2N_4O_6$についての MS 計算値: 561.2, 実測値: 561.3.

【表２４】

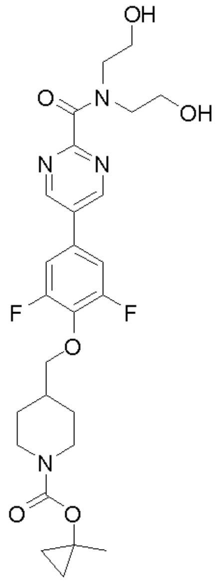
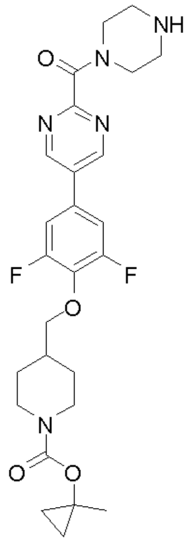
J11		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.59 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{23}H_{24}F_2N_3O_5$についてのMS計算値: 460.2, 実測値: 460.2.
J12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.93 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.76 (t, *J* =2.4 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{34}F_2N_5O_4$ についての MS 計算値: 530.3, 実測値: 530.2.
J13		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, 回転異性体, HCl 塩) δ = 9.94 および 10.08 (bs, 1H), 9.287 および 9.282 (s, 2H), 7.82 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70-4.02 (m, 3.2H), 3.52 (m, 0.8H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (s, 1.1H), 2.88 (m, 5.8H), 2.76 (m, 4.1H), 3.09 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{27}H_{36}F_2N_5O_4$ についての MS 計算値: 532.3, 実測値: 532.2.

【０１４８】

【表２５】

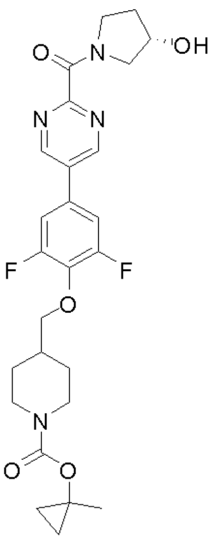
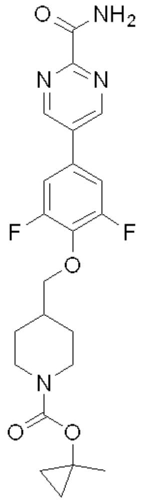
J14		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.31 (s, 2H), 8.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 4.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{24}H_{29}F_2N_4O_5$についての MS 計算値: 491.2, 実測値: 491.1.
J15		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 (s, 2H), 8.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.56 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.70 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{25}H_{31}F_2N_4O_5$についてのMS計算値: 505.2, 実測値: 505.1.
J16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.93 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.00-4.35 (m, 8H), 3.76 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.76 (t, *J* =12.4 Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.62 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{26}H_{32}F_2N_4O_5$についてのMS計算値: 533.2, 実測値: 533.2.

【表２６】

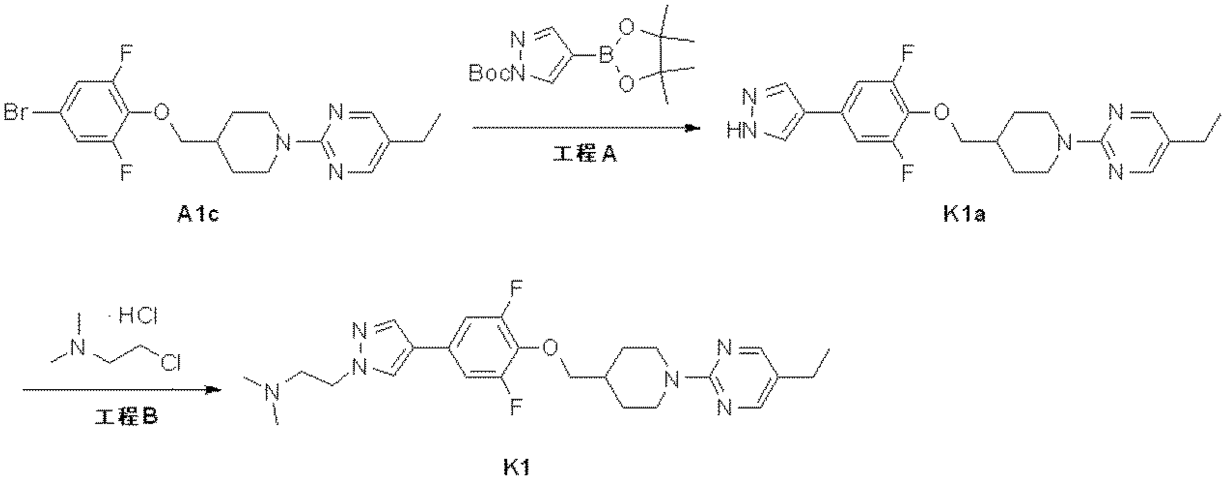
J17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.97 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 4.69 (bs, 1H), 4.00-4.30 (m, 6H), 3.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (bs, 1H), 2.77 (t, *J* =12.4 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.26 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{33}F_2N_4O_6$についてのMS計算値: 535.2, 実測値: 535.0.
J18		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.24 (s, 2H), 7.79 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}F_2N_5O_4$ についての MS 計算値: 516.2, 実測値: 516.2.

【０１４９】

【表２７】

J19		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.270 および 9.265 (s, 2H), 7.81 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 0.5H), 5.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 0.5H), 4.36 および 4.27 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.33-3.65 (m, 3.5H), 3.17 (m, 0.5H), 2.76 (m, 2H), 1.71-2.02 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{26}H_{31}F_2N_4O_5$ についての MS 計算値: 517.2, 実測値: 517.2.
J20		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.60 (m, 2H); [M+H]$^+$ $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4$ についての MS 計算値: 447.2, 実測値: 475.1.

【０１５０】
実施例Ｋ１
２－(４－(４－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３,５－ジフルオロフェニル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－Ｎ,Ｎ－ジメチルエタンアミン
【化２８】



工程Ａ：マイクロ波バイアルで。中間体Ａ１ｃ(３１０mg、０.７５mmol)、６－クロロ－２－メチルピリジン－３－イルボロン酸(２４３mg、０.８３mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(３３mg、０.０４５mmol)の乾燥ジオキサン(４mL)中の混合物を１Ｍ　Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$(０.９ml、０.９mmol)で処理する。バイアルを密閉し、窒素雰囲気下でマイクロ波照射する(１２０℃、１５分間)。冷却後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、２－(４－((２,６－ジフルオロ－４－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン－１－イル)－５－エチルピリミジンＫ１ａを白色固体として得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 10.24 (br s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.96 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.35 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, CDCl$_3$) δ = -127.90; [M+H]$^+$ $C_{21}H_{24}F_2N_5O$についてのMS計算値: 400.2, 実測値: 400.2。

【０１５１】

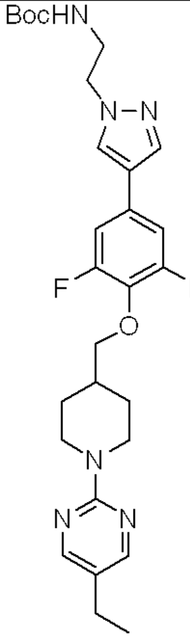
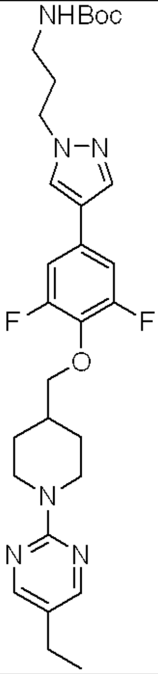
工程Ｂ：中間体Ｋ１ａ(２２mg、０.０５mmol)、２－クロロ－Ｎ,Ｎ－ジメチルエタンアミンヒドロクロライド(１７mg、０.１２mmol)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(８０mg、０.２４５mmol)のＭｅＣＮ(３mL)中の混合物を８０℃で１時間加熱する。混合物を次いでｒｔに冷却し、セライトを通して濾過し、ＭｅＣＮおよびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄する。溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で精製して、表題化合物(実施例Ｋ１)を得る：^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.76 (br. d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (td, J = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.34 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, CDCl$_3$) δ = -128.15; [M+H]+ $C_{25}H_{33}F_2N_6O$についてのMS計算値: 471.3, 実測値: 471.2。

【０１５２】

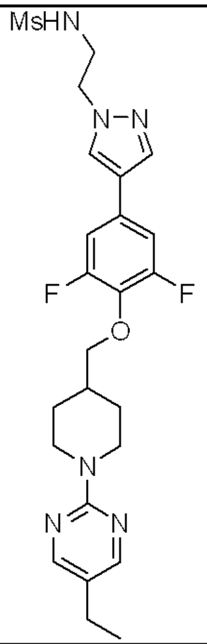
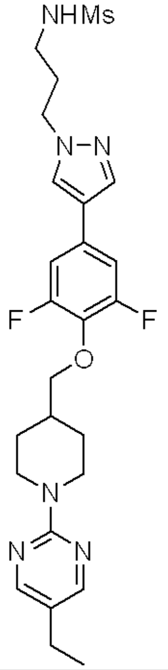
上記実施例Ｋ１に記載する方法を、適当な出発物質を使用して繰り返して、以下の表７に同定する式Ｉの化合物が得られる：

【表２８】

表 **7**

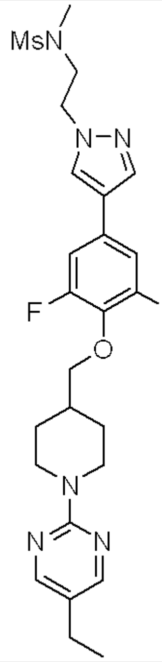
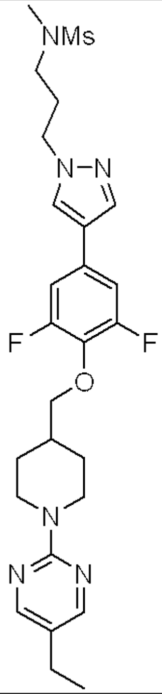
実施例番号	構造	NMR および／または ESMS
K2		1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.88 (br. t, 1H), 4.76 (br. d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.91 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); 19F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.91; $[M+H]^+$ $C_{28}H_{37}F_2N_6O_3$ についての MS 計算値: 543.3, 実測値: 543.2.
K3		1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.76 (br. d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.64 (br. s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.27 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.91 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 2.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); 19F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -128.04; $[M+H]^+$ $C_{29}H_{39}F_2N_6O_3$ についての MS 計算値: 557.3, 実測値: 557.2.

【表２９】

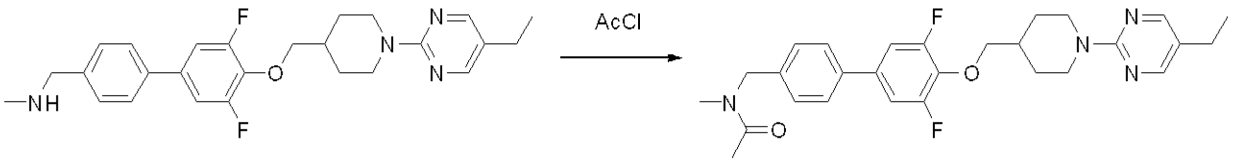
K4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (br. d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.33 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.69; $[M+H]^+$ $C_{24}H_{31}F_2N_6O_3S$ についての MS 計算値: 521.2, 実測値: 521.1.
K5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.76 (br. d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (td, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.34 (qd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -125.12; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{33}F_2N_6O_3S$ についての MS 計算値: 535.2, 実測値: 535.2.

【０１５３】

【表３０】

K6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.75 (br. d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (td, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.33 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.82; $[M+H]^+$ $C_{25}H_{33}F_2N_6O_3S$ についての MS 計算値: 535.2, 実測値: 535.2.
K7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.75 (br. d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (td, *J* = 13.2, 2.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (quintet, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.33 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -128.04; [M+H]+ $C_{26}H_{35}F_2N_6O_3S$ についての MS 計算値: 549.2, 実測値: 549.2.

【０１５４】
実施例Ｌ１
Ｎ－((４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メチル)－Ｎ－メチルアセトアミド
【化２９】



H1　　L1

実施例Ｈ１(１０mg、０.０２２mmol)のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(１mL)溶液をＮＥｔ$_3$(９μL、０.０６６mmol)およびアセチルクロライド(２.４μL、０.０３３mmol)で処理する。混合物を

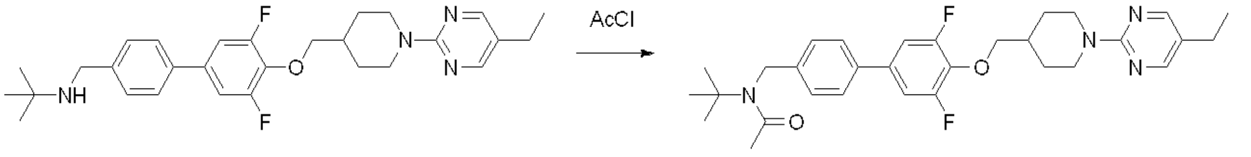
次いでｒｔで２時間撹拌し、CH_2Cl_2で希釈し、飽和$NaHCO_3$および塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)での精製により、表題化合物(実施例Ｌ１)を得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物) δ = 8.17 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 1.2H), 4.57 (s, 0.8H), 4.03 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.93 (td, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.35 (qd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.75; $[M+H]^+$ $C_{28}H_{33}F_2N_4O_2$についてのMS計算値: 495.2, 実測値: 495.3。

【０１５５】

実施例Ｌ２

<u>Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－((４’－((１－(５－エチルピリミジン－２－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－３’,５’－ジフルオロビフェニル－４－イル)メチル)アセトアミド</u>

【化３０】



H2　　　　L2

実施例Ｈ２(１０mg、約０．０２mmol)を、実施例Ｌ２に記載する通りに処理して、表題化合物(実施例Ｌ２)を得る：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.17 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 13.2, 2.4 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (qd, J = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ^{19}F-NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -127.68; [M+H]+ $C_{31}H_{39}F_2N_4O_2$についてのMS計算値: 537.3, 実測値: 537.2。

【０１５６】

生物学的アッセイ

安定細胞株の製造

Ｆｌｐ－Ｉｎ－ＣＨＯ細胞(Invitrogen, Cat.# R758-07)を、１０％ウシ胎児血清、１％抗生物質混合物および２mM Ｌ－グルタミンを補ったハムＦ１２培地に維持する。細胞を、ｐｃＤＮＡ５／ＦＲＴベクターおよびｐＯＧ４４ベクター(１：９)中にヒトＧＰＲ１１９を含むＤＮＡ混合物で、Fugene6(Roche)を使用して、製造者の指示に従いトランスフェクトする。４８時間後、培地を４００μg／ml ハイグロマイシンＢを添加した培地に変え、トランスフェクトされた細胞の選択を開始する。

【０１５７】

安定細胞株の環状ＡＭＰアッセイ

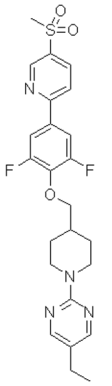
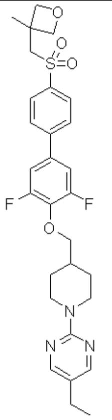
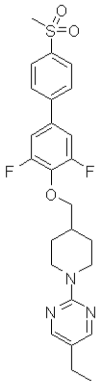
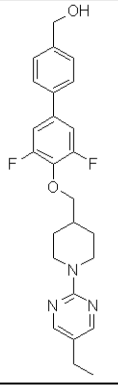
本発明の化合物の活性をアッセイするために、Ｆｌｐ－Ｉｎ－ＣＨＯ－ｈＧＰＲ１１９細胞を回収し、ＤＭＥＭ＋３％脂質涸渇ウシ胎児血清に再懸濁する。４μlの細胞を３８４ウェルプレートに１５,０００細胞／ウェル密度で播種する。ＩＢＭＸ(３－イソブチル－１－メチル－キサンチン)を細胞に１mMの最終濃度で添加し、続いて５００nlの試験化合物を添加する。細胞を３７℃で３０分間インキュベートする。当量(２０μl)のＨＴＲＦ試薬、抗ｃＡＭＰ－クリプテートおよびｃＡＭＰ－ＸＬ６６５を細胞に添加する。プレートをｒｔで１時間インキュベートし、製造者の指示に従い、ＨＴＲＦリーダーで読む。

【０１５８】

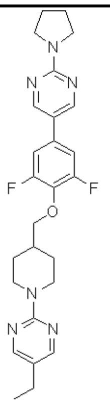
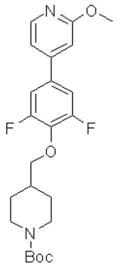
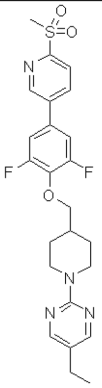
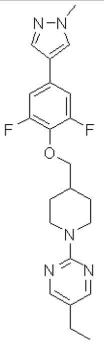
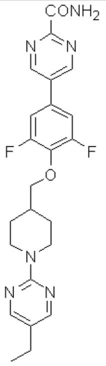
遊離形または薬学的に許容される塩形態の式Ｉの化合物は、細胞内ｃＡＭＰレベルの濃

度依存的増加を引き起こす。本発明の化合物は、１×１０$^{-5}$～１×１０$^{-10}$Ｍ、好ましくは５００nM未満、より好ましくは１００nM未満のＥＣ$_{50}$を示す。代表的化合物とそのＥＣ$_{50}$値を以下の表に示す。

【表３１】

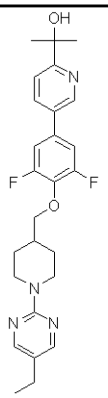
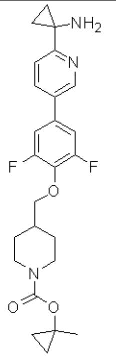
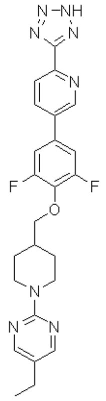
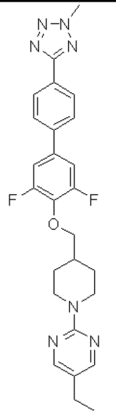
実施例番号	構造	CHO-hGPR119 細胞 (EC$_{50}$ - nM)
A1		1
A3		0.7
A6		0.7
A14		5

【表３２】

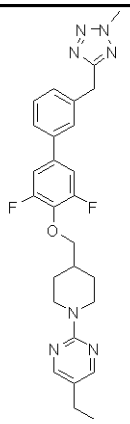
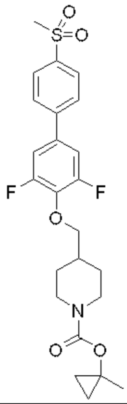
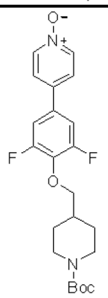
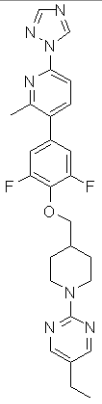
A16		171
A20		46
A22		2
A24		258
A35		9

【０１５９】

【表３３】

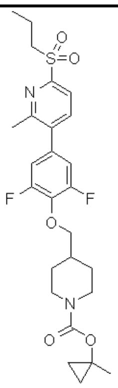
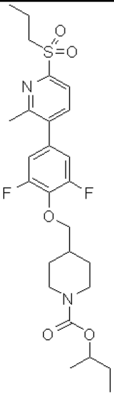
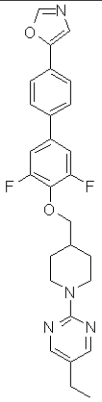
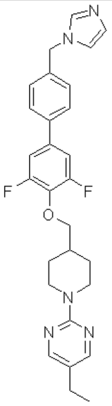
A38		29
A39		37
B5		79
C1		5

【表３４】

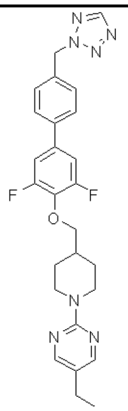
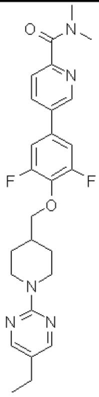
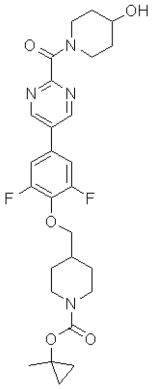
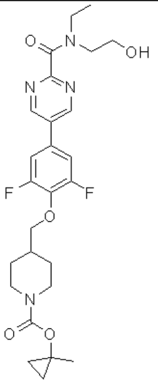
C5		22
D1		1
E1		38
F1		0.5

【０１６０】

【表３５】

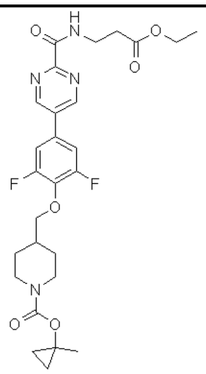
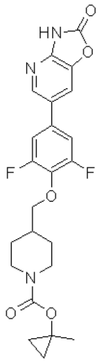
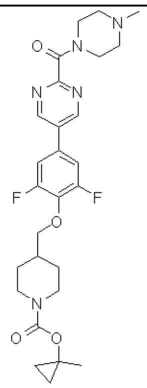
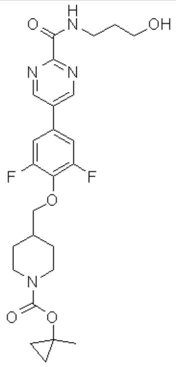
F4		0.3
F6		1
G1		3
H4		92

【表３６】

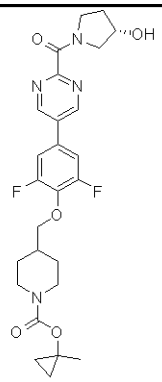
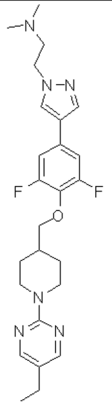
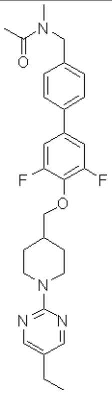
H5		28
I3		4
J1		13
J5		19

【０１６１】

【表３７】

J8		10
J11		263
J12		14
J15		45

【表３８】

J19		47
K1		2070
L1		62

【０１６２】

ここに記載する実施例および態様は説明の目的のみであり、それに照らした種々の修飾または変化が、当業者には示唆され、本明細書および添付する特許請求の範囲の精神および範囲内に包含されることは理解されるべきである。ここに引用する全ての刊行文献、特許および特許出願は、全ての目的について、ここに引用により包含する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/050139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D211/30 C07D401/04 C07D401/12 C07D401/14 C07D405/14
C07D498/04 A61K31/4523 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/003962 A (PROSIDION LTD [GB]; BRADLEY STUART EDWARD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THO) 11 January 2007 (2007-01-11) page 76 - page 79; claims; examples 143,147,150	1-13
A	WO 2008/081205 A (PROSIDION LTD [GB]; BERTRAM LISA SARAH [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [) 10 July 2008 (2008-07-10) page 27 - page 31; claims; examples	1-13
A	WO 2007/003960 A (PROSIDION LTD [GB]; BRADLEY STUART EDWARD [GB]; DAWSON GRAHAM JOHN [GB) 11 January 2007 (2007-01-11) page 66 - page 69; claims; examples 64,140,141	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 October 2009	16/10/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/050139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HUBSCHWERLEN C ET AL: "Structure-activity relationship in the oxazolidinone-quinolone hybrid series: Influence of the central spacer on the antibacterial activity and the mode of action" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 13, no. 23, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 4229-4233, XP002308675 ISSN: 0960-894X example 3i; tables 1,2	1-13
P,X	WO 2009/038974 A (IRM LLC; ALPER PHILLIP [US]; AZIMIOARA MIHAI [US]; COW CHRISTOPHER [US) 26 March 2009 (2009-03-26) page 206 - page 212; claims; examples P1,P1c,P12-P17,U1-U4,U6	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/050139

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2007003962	A	11-01-2007	AU	2006264649	A1	11-01-2007
			CA	2613235	A1	11-01-2007
			EP	1910290	A2	16-04-2008
			JP	2008545009	T	11-12-2008
			KR	20080027908	A	28-03-2008
WO 2008081205	A	10-07-2008	AR	064736	A1	22-04-2009
			AU	2008203673	A1	10-07-2008
			CA	2674093	A1	10-07-2008
			CL	172008	A1	01-08-2008
WO 2007003960	A	11-01-2007	EP	1907383	A1	09-04-2008
			JP	2008545007	T	11-12-2008
WO 2009038974	A	26-03-2009	PE	07082009	A1	15-07-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/5377	(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ　31/4545	(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ｃ０７Ｄ 401/12	(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/12		
Ｃ０７Ｄ 413/14	(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	413/14		
Ｃ０７Ｄ 498/04	(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	498/04	１０５	
Ｃ０７Ｄ 405/14	(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	405/14		
Ａ６１Ｐ　3/04	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/04		
Ａ６１Ｐ　3/06	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/06		
Ａ６１Ｐ　3/10	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ　3/00	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ　9/10	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ　9/00	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/10	１０３	
Ａ６１Ｐ　9/12	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ　9/04	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/12		
Ａ６１Ｐ　19/02	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/04		
Ａ６１Ｐ　19/08	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ　27/12	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	19/08		
Ａ６１Ｐ　27/02	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	27/12		
Ａ６１Ｐ　13/12	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ　7/02	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ　15/10	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	7/02		
Ａ６１Ｐ　19/04	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ　17/00	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	15/10		
Ａ６１Ｐ　1/04	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	19/04		
Ａ６１Ｐ　43/00	(2006.01)	Ａ６１Ｐ	17/00		
		Ａ６１Ｐ	1/04		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康
(72)発明者　ロベルト・エップレ
アメリカ合衆国９２１２２カリフォルニア州サンディエゴ、ビア・サン・サバ８０４５番
(72)発明者　ゲラルト・レライス
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、カミニト・デル・マー・サーフ３９６５番
(72)発明者　ビクター・ニクリン
アメリカ合衆国９２００９カリフォルニア州カールスバッド、ビスタ・リカ３１６４番
(72)発明者　ルーカス・ウエストコットーベイカー

アメリカ合衆国９３１１７カリフォルニア州ゴレタ、アパートメント１０１、エルクス・ウォーク７３１番

Ｆターム(参考)	4C054	AA02	CC04	DD01	EE01	FF04	FF12			
	4C063	AA01	AA03	AA05	BB01	BB02	BB04	BB07	BB08	CC12	CC29
		CC41	CC47	CC52	CC72	DD03	DD10	DD12	EE01		
	4C072	AA01	BB02	CC02	CC11	EE03	FF07	GG07	HH02	HH07	
	4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	BC42	BC60	BC62	BC69	BC73	CB22
		GA02	GA07	GA08	GA09	GA12	MA01	MA04	MA17	MA22	MA23
		MA28	MA31	MA32	MA35	MA37	MA52	MA59	MA63	MA66	NA14
		ZA33	ZA36	ZA37	ZA40	ZA42	ZA45	ZA54	ZA68	ZA70	ZA81
		ZA89	ZA94	ZA96	ZA97	ZC02	ZC21	ZC33	ZC35		