

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7098663号
(P7098663)

(45)発行日 令和4年7月11日(2022.7.11)

(24)登録日 令和4年7月1日(2022.7.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

C 0 7 D 401/10

C S P

C 0 7 D 498/08 (2006.01)

C 0 7 D 498/08

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 491/107 (2006.01)

C 0 7 D 491/107

請求項の数 9 (全72頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-568064(P2019-568064)

(86)(22)出願日 平成30年6月8日(2018.6.8)

(65)公表番号 特表2020-523332(P2020-523332
A)

(43)公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/036624

(87)国際公開番号 WO2018/227058

(87)国際公開日 平成30年12月13日(2018.12.13)

審査請求日 令和3年6月2日(2021.6.2)

(31)優先権主張番号 62/517,203

(32)優先日 平成29年6月9日(2017.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL - MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ージー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

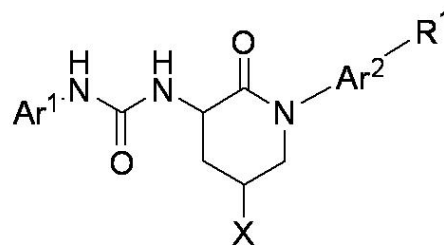
(54)【発明の名称】 ピペリジノンホルミルペプチド2受容体アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

[式中、

Ar¹は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはベンゾジオキシルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシおよびアルキルチオから選択された1～3つの置換基で置換されており；
Ar²は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルコキシおよび

フルオロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されており；

R¹は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであって、かつシアノ、フルオロ、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、(R²)(R³)N、アルキルカルボニル、((R²)(R³)N)カルボニル、アルキルスルホニルおよびオキソから選択された0～3つの置換基で置換されているか；または

R¹は、4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルまたは8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタニルまたはテトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イルであり；および

R²は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルまたはアルキルスルホニルであり；

R³は、水素またはアルキルであるか；または

NR²R³を、一緒になって形成し、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択され、かつフルオロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されており；およびXは、水素、フルオロ、ヒドロキシまたはアルコキシである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Ar¹が、フェニルまたはピリジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシおよびアルキルチオから選択された1～3つの置換基で置換されており；

Ar²が、フェニルまたはピリジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシおよびフルオロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されており；

R¹が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであって、かつシアノ、フルオロ、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびオキソから選択された0～3つの置換基で置換されており；および

Xが、水素、フルオロ、ヒドロキシまたはアルコキシである、

請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

Ar¹が、フェニルまたはピリジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシ、フルオロおよびアルキルチオから選択された1～3つの置換基で置換されている、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

Ar²が、フェニルまたはピリジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシおよびフルオロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されている、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

R¹が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであって、かつシアノ、フルオロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびオキソから選択された0～3つの置換基で置換されている、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬

10

20

30

40

50

的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、組成物。

【請求項 7】

請求項 1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、心臓疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

心臓疾患が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈疾患、急性心不全、慢性心不全および心臓医原性損傷からなる群から選択される、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

治療が、心筋梗塞後である、請求項 7 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、米国仮出願番号第 62/517,203 号(2017 年 6 月 9 日提出)の優先権の利益を主張するものであって、これは出典明示によりその全てを本願に組み込む。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

本発明は、ホルミルペプチド 2(FPR2)受容体アゴニストおよび/またはホルミルペプチド 1(FPR1)受容体アゴニストである新規ピペリジノン化合物、それらを含む組成物およびそれらを使用する方法、例えばアテローム性動脈硬化症、心不全、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および関連疾患の治療方法に関する。

20

【0003】

ホルミルペプチド受容体 2(FPR2)は、7 回膜貫通ドメイン型の G タンパク質共役受容体の下位群に属するもので、主に哺乳類の貪食性白血球で発現され、宿主防御および炎症において重要であることが知られている。FPR2 は、FPR1 および FPR3 との有意な配列相同性を共有している。つまり、これらの受容体は、多くの構造的に異なるアゴニスト群、例えば、化学誘引物質として作用して食細胞を活性化する N-ホルミルおよび非ホルミルペプチドに結合する。内因性の抗炎症性ペプチドである アネキシン A1 およびその N 末端フラグメントは、ヒト FPR1 および FPR2 にも結合する。新規に発見された小分子の消炎性(pro-resolution)メディエーター(SPM)に属する抗炎症性エイコサノイドリポキシン A4 が、FPR2 に対するアゴニストとして同定されたことは重要な事である(Ye RD., et al., Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61)。

30

【0004】

内因性 FPR2 消炎性リガンド(例えば、リポキシン A4 および アネキシン A1)は、その受容体に結合して、FPR2 を介して、細胞質カスケードに関する広範囲の経路、例えば Gi カップリング、Ca²⁺ 動員および -アレスチン動員を開始する。リポキシン A4 による FPR2 の活性化は、ペプチド様アゴニスト、例えば、血清アミロイド A(SAA)の効果を改変して、細胞型依存性のリン酸化経路に対して別の効果を示す。リポキシンは、自然免疫系および受動免疫系両方の成分、例えば、好中球、マクロファージ、T-および B 細胞を調節する。好中球において、リポキシンは、その動員、細胞毒性および寿命を調節する。マクロファージにおいて、リポキシンは、そのアポトーシスを防止し、エフェロサイトーシスを増強する。大部分の炎症細胞において、リポキシンは、いくつかの炎症促進性サイトカイン、例えば、IL-6、IL-1 および IL-8 の発現も下方調節し、加えて抗炎症サイトカイン IL-10 の発現を上方調節する(Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N., J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92)。好中球およびマクロファージに対するリポキシンの主要な効果は、炎症の終結および炎症収束の開始である。後者は、主に、抗線維性創傷治癒の増強および損傷組織のホメオスタシスに関与している(Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63)。

40

【0005】

50

慢性炎症は、多くのヒト疾患発症の経路の一部であり、FPR2アゴニストによる消炎経路の刺激は、保護的效果および修復的效果の双方を有し得る。虚血-再灌流(I/R)傷害は、高い罹患率と死亡率に関連した幾つかの疾患、例えば、心筋梗塞および脳卒中に関する一般的な特徴である。虚血-再灌流傷害により生じる心筋細胞死および病理学的リモデリングに関連した非生産的創傷治癒により、瘢痕形成、線維症および進行性の心機能の喪失に至る。FPR2の改変は、傷害後の心筋の創傷治癒を増強して、有害な心筋のリモデリングを減少させるために提案されている(Kain V., et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35)。さらに、FPR2消炎性アゴニストは、中枢神経系において、様々な臨床学的I/R症状、例えば、脳卒中(Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76)およびI/R誘導性脊髄傷害(Liu ZQ, et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33)の治療に有用であり得る。

10

【0006】

I/R誘導性傷害療法を治療するための新規消炎性アゴニストを用いてFPR2を標的とする有益な効果に加えて、これらリガンドの有用性は、その他の疾患にも適用され得る。心血管系において、FPR2受容体およびその消炎性アゴニストの両方が、アテローム形成性プラークの安定化および治癒に関与することが判った(Petri MH., et al., Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; and Fredman G., et al., Sci. Trans. Med., 2015, 7(275); 275ra20)。FPR2アゴニストは、慢性の炎症性疾患の前臨床モデルにおいて有用であることも示されている：例えば、感染症疾患、乾癬、皮膚炎、目症、敗血症、疼痛、代謝性疾患/糖尿病性疾患、癌、COPD、喘息およびアレルギー性疾患、嚢胞性線維症、急性肺傷害および線維症、関節リウマチおよび他の関節性疾患、アルツハイマー病、腎臓線維症および臓器移植(Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., et al., Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755)。

20

【発明の概要】

【0007】

(発明の詳細な説明)

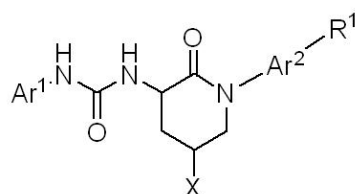
本発明は、ホルミルペプチド2(FPR2)受容体アゴニストおよび/またはホルミルペプチド1(FPR1)受容体アゴニストである式Iの化合物、それらを含む組成物およびそれらの使用方法(例えば、アテローム性動脈硬化症、心不全、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および関連疾患の治療におけるそれらの使用方法)を包含する。

30

【0008】

本発明の一態様は、式I：

【化1】



I

40

[式中、

Ar¹は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはベンゾジオキシルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシおよびアルキルチオから選択された1～3つの置換基で置換されており；
Ar²は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アルコキシおよびフルオロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されており；

R¹は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモ

50

ピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであって、かつシアノ、フルオロ、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $(R^2)(R^3)N$ 、アルキルカルボニル、 $((R^2)(R^3)N)$ カルボニル、アルキルスルホニルおよびオキソから選択された0～3つの置換基で置換されているか；または

R^1 は、4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルまたは8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはテトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イルであり；および

R^2 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニルまたはアルキルスルホニルであり；

R^3 は、水素またはアルキルであるか；または

NR^2R^3 は、一緒になって形成して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択され、かつフルオロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシおよびハロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されている；および

Xは、水素、フルオロ、ヒドロキシまたはアルコキシである]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0009】

本発明の別の態様は、

Ar^1 が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはベンゾジオキシルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシおよびアルキルチオから選択された1～3つの置換基で置換されており；

Ar^2 が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシおよびフルオロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されており；

R^1 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであって、かつシアノ、フルオロ、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびオキソから選択された0～3つの置換基で置換されているか；または

R^1 が、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルまたは8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり；および

Xが、水素、フルオロ、ヒドロキシまたはアルコキシである、

式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【0010】

本発明の別の態様は、 Ar^1 が、フェニルまたはピリジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキルチオおよびアルキルスルホニルから選択された1～3つの置換基で置換されていてもよい、式Iの化合物である。

【0011】

本発明の別の態様は、 Ar^2 が、フェニルまたはピリジニルであって、かつシアノ、ハロ、アルキル、フルオロアルキル、アルコキシおよびフルオロアルコキシから選択された0～3つの置換基で置換されている、式Iの化合物である。

【0012】

本発明の別の態様は、 R^1 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルまたはホモモルホリニルであって、かつシアノ、フルオロ、アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フルオロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびオキソから選択された0～3つの置換基で置換されている、式Iの化

10

20

30

40

50

合物である。

【0013】

式Iの化合物について、可変置換基、例えば、Ar¹、Ar²、R¹、R²、R³およびXの任意の例示範囲は、その他の可変置換基の例示範囲とは独立して選択され得る。そのため、本発明は、異なる態様の組合せを包含する。

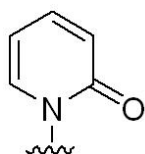
【0014】

別段の記載が無ければ、これらの用語は、以下の意味を有する。「アルキル」は、1～6個の炭素原子から構成される直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を含んでおり、2～6個の炭素原子から構成される直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「アルキニル」は、少なくとも一つの三重結合を含んでおり、2～6個の炭素原子から構成される直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子から構成される単環式環系を意味する。炭化水素部分(例えば、アルコキシ)を有する用語は、炭化水素部分について、直鎖または分枝鎖アイソマーを包含する。「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、モノハロからパーハロの全てのハロゲン化アイソマーを包含する。「アリール」は、6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式の芳香族炭化水素基を意味する。二環式環系は、芳香族または非芳香族炭素環式環と縮合したフェニル基から成り得る。アリール基の代表的な例には、下記に限定しないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルを包含する。「ヘテロアリール」には、窒素、酸素および硫黄から独立して選択された1～5個のヘテロ原子を含む5～7員の単環式または8～11員の二環式芳香環系を意味する。結合位置が特定されていない場合、この結合は、当業者には理解される適切な任意の位置で結合され得る。置換基の組み合わせ、および結合パターンは、当業者に理解されるような安定な化合物となるものに限られる。挿入句および複数の挿入句は、当業者に対して結合関係を明確にすることが意図される。例えば、((R)アルキル)などの用語は、置換基Rで更に置換されたアルキル置換基を意味する。

【0015】

ヘテロアリールは、N置換ピリジノニル：

【化2】



を包含する。

【0016】

本発明には、化合物の全ての医薬的に許容される塩形態が含まれる。医薬的に許容される塩は、その対イオンが化合物の生理学的活性または毒性にほとんど寄与せず、薬理学的な同等物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いた一般的な有機化学技術に従って製造することができる。いくつかのアニオン塩形態としては、酢酸塩、アシストレート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩(glucouronate)、臭化水素塩、塩化水素塩、ヨウ化水素塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノホエート(xinofate)が挙げられる。幾つかのカチオン塩形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ピスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4-フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩および亜鉛塩が挙げられる。

【0017】

本発明の幾つかの化合物は、立体異性体形態にて存在する。本発明には、エナンチオマー

およびジアステレオマーを含めた化合物の全ての立体異性体が含まれる。立体異性体の製造方法および分離方法は、当分野において公知である。本発明は、該化合物の全ての互変異性型を含む。本発明は、アトロプ異性体および回転異性体を含む。

【0018】

本発明は、該化合物中に存在する原子全ての同位体を包含することを意図している。同位体には、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体には、デュートリウムおよびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、他で用いられる標識されていない試薬の代わりに同位体で標識された適切な試薬を用いて、当業者に公知の従来技術によって、または本明細書に記載の方法と同様の方法によって製造され得る。かかる化合物は、様々な使用可能性、例えば、生物活性を決定する際の標準物および試薬としての使用可能性を有し得る。安定な同位体の場合には、かかる化合物は、生物化学的、薬理的または薬物動態的特性を好ましく改変するための可能性を有し得る。

【0019】

生物学的方法

N-ホルミルペプチド受容体(FPR)は、炎症中の白血球応答を促進する化学誘引物質の受容体のファミリーである。FPRは、7回の膜貫通Gタンパク質共役受容体のスーパーファミリーに属しており、抑制性Gタンパク質(Gi)と結合する。3つのファミリーメンバー(FPR1、FPR2およびFPR3)がヒトにおいて同定されており、様々な分布を示す骨髓細胞中で優勢に存在し、また複数の臓器および組織においても報告されている。アゴニスト結合の後に、FPRは、多数の生理学的経路、例えば、細胞内シグナル伝達変換経路、 Ca^{2+} 動員および転写を活性化する。該ファミリーは、炎症誘発および消炎の下流応答の両方を活性化するタンパク質、ポリペプチドおよび脂肪酸代謝物を含めた様々なリガンドの対と相互作用する。

【0020】

FPR2受容体は、多重リガンドに結合して、炎症および抗炎症応答を誘起する。FPR2による炎症性メディエーターの放出は、内因性タンパク質リガンド、例えば、血清アミロイドA(SAA)およびアミロイド (1-42)により促進されるが、一方で炎症収束は、アラキドン酸代謝物、リボキシニンA4(LXA4)およびエビ-リボキシニン(ATL)およびドコサヘキサエン酸代謝物、リゾルビンD1(RvD1)を含めたリガンドにより誘導される。消炎性の脂肪酸代謝物は、マクロファージによるアポトーシス性の好中球の食作用を刺激することにより、FPR2受容体を介した炎症の阻害および抑制を媒介する。アポトーシスによる好中球の排除により、消炎性経路を活性化するサイトカインの放出が誘導される。

【0021】

FPR1受容体は、元々、例えば、N-ホルミルメチオニン-ロイシル-フェニルアラニン(FMLP)などのペプチドを含有するN-ホルミルメチオニンに対する高親和性受容体として単離された。このタンパク質は、哺乳類の貪食細胞および血液白血球細胞を、病原体の侵入部位または炎症を起こした組織に動員させて、これらの細胞を活性化して、病原体を殺すか、または細胞デブリを除去する。

【0022】

FPR2およびFPR1環状アデノシンーリン酸塩(cAMP)アッセイ

フォルスコリン(FPR2については $5\mu\text{M}$ 最終濃度またはFPR1については $10\mu\text{M}$ 最終濃度)およびIBMX($200\mu\text{M}$ 最終濃度)の混合物を、 1.7nM ~ $100\mu\text{M}$ の範囲の終濃度の試験化合物/DMSO(最終1%)を入れた384ウェルのプロキシプレート(Perkin-Elmer)に加えた。ヒトFPR1またはヒトFPR2受容体を過剰発現するチャイニーズハムスター卵巢細胞(CHO)を、10%定量FBS、 $250\mu\text{g/ml}$ ゼオシンおよび $300\mu\text{g/ml}$ ヒグロマイシン(Life Technologies)を加えたF-12(Ham 's)培地中で培養した。反応は、2,000ヒトFPR2細胞/ウェルまたは4,000ヒトFPR1細胞/ウェルを、0.1% BSA(Perkin-Elmer)を含むダルベッコPBS(カルシウムおよびマグネシウムを含む)(Life Technologies)に加えることにより開始し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を、室温で30分間インキュベートした。細胞内cAMPのレベルを、製造者指示書に従って、HTRF HiRange cAMPアッセイ試薬キット(Cisbio)を用いて決定した。クリプテート結合抗cAMPおよびd2フルオロフォア標識化cAMPの溶液を、市販の分解緩衝液中で別々に調整した。反応が完了した時点で、細胞を、等容量のd2-cAMP溶液および抗cAMP溶液と共に溶解した。室温で1時間インキュベーション後、時間分解蛍光強度を、400nm励起光と、590nmおよび665nmの二種の蛍光波長によりEnvision(Perkin-Elmer)を用いて実測した。校正曲線を、 $1\text{ }\mu\text{M} \sim 0.1\text{pM}$ の範囲の濃度のcAMP外部標準を用いて、665nm波長から590nm波長の強度のcAMP濃度に対する蛍光強度の割合をプロットすることにより作成した。cAMP生成を阻害する化合物の強度および活性を、次いで化合物濃度に対するcAMPレベルのプロットから4パラメーター・ロジスティックス方程式にフィッティングさせて決定した。

10

【 0 0 2 3 】

以下に開示した実施例化合物を、上記したFPR2およびFPR1 cAMPアッセイで試験して、これらがFPR2および/またはFPR1アゴニスト活性を有することを見出した。このアッセイの1つにおいて、 IC_{50} 値が $\leq 1\text{ }\mu\text{M}$ (1000 nM)の範囲を観察した。以下の表1に、FPR2およびFPR1cAMPアッセイにおいて以下の実施例化合物について実測した EC_{50} 値を列挙した。

【 0 0 2 4 】

20

30

40

50

【表 1】

表 1.

実施例	hFPR2 cAMP ₂ EC ₅₀ (uM)	hFPR1 cAMP EC ₅₀ (uM)
4	0.028	0.41
9	0.54	1.5
12	0.38	5.0
14	0.0021	0.036
15	0.032	0.66
17	0.032	0.034
26	0.0037	0.012
34	0.40	2.2
45	0.0030	0.011
50	0.33	>10
54	0.031	0.92
56	0.0018	0.045
69	0.014	0.19
70	0.0024	0.067
77	0.00018	1.1
81	0.00031	1.7
83	0.00039	1.1
95	0.0025	0.076
102	0.015	0.061
104	0.018	0.63
107	0.0026	0.33

【0025】

以下の実施例化合物は、上記したhFPR2アッセイにおいて試験され、EC₅₀値が $\leq 0.010 \mu\text{M}$ (10 nM)であるhFPR2アゴニスト活性を有することが判った：1、5、13、18、21、26、30、35、38、39、46、66、67、68、71、72、73、74、75、76、78、79、80、82、84、85、86、87、88、89、90、91、93、94、96、97、98、99、100、101、103、105、106、108。

【0026】

以下の実施例化合物は、上記したhFPR2アッセイにおいて試験され、EC₅₀値が $0.010 \mu\text{M} \sim 0.100 \mu\text{M}$ であるhFPR2アゴニスト活性を有することが判った：2、3、4、6、7、10、16、25、27、31、33、36、37、40、41、42、43、44、52、53、55、57、58、59、60、61および67。

【0027】

以下の実施例化合物は、上記したhFPR2アッセイにおいて試験され、EC₅₀値が $0.10 \mu\text{M} \sim 1 \mu\text{M}$ であるhFPR2アゴニスト活性を有することが判った：8、9、11、12、19、20、22、23、24、28、29、32、47、48、49、51、62、63および64。

【0028】

医薬組成物および使用方法

本発明の化合物は、様々な症状および疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、心不全、肺疾患(例えば、喘息)、COPD、嚢胞性線維症、神経炎症性疾患(例えば、多発性硬化症)、アルツハイマー病、脳卒中および慢性炎症疾患(例えば、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、敗血症、狼瘡および腎臓線維症)を治療するために患者に投与され得る。

【0029】

本発明の別の態様は、治療的に有効な量の式Iの化合物を、医薬担体と組合せて含む医薬組成物である。

【0030】

本発明の別の態様は、少なくとも一つの他の治療薬および医薬担体と組み合わせて、治療的に有効な量の式Iの化合物を含む医薬組成物である。

10

【0031】

別段の記載が無ければ、以下の用語は記載した意味を有する。用語「患者」は、当業者により決定される通り、治療に適切な対象を意味し、当業者により理解される通り、FPR2および/またはFPR1アゴニストを用いる治療により潜在的に恩恵を受け得るヒトを含めた全ての適切な哺乳類を意味する。一般的ナリスクファクターは、年齢、性別、体重、家族歴、睡眠時無呼吸症、アルコールまたは喫煙、身体不活動性不整脈またはインスリン耐性の症候、例えば、黒色表皮腫、高血圧、脂質異常症または多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。「治療すること」または「治療」には、当業者により理解される通り、患者の治療を包含し、疾患状態を阻害すること、即ち疾患の進行を抑止すること；疾患状態を緩和すること、即ち、疾患状態を退行させること；および/または患者において生じる疾患状態を予防することを包含する。「治療的に有効な量」とは、当業者には理解される通り、効果的であるか、または有益である化合物の量を包含することが意図される。

20

【0032】

「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも一つの別の医薬的に許容される担体と組合せて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」とは、当業者により理解される通りの生物学的活性剤を送達するための媒体、例えば、希釈剤、保存剤、充填剤、流量調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤をいう。医薬的に許容される担体は、当業者には既知の多くの要因に依って処方される。これらの要因には、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性；活性剤を含有する組成物が投与される予定の対象；その組成物の目的とする投与経路；および標的とされる治療適応症が挙げられる。適切な医薬的に許容される担体およびそれを選択する際の要因についての説明は、例えば、その出典明示により本明細書の一部とされ、文献としてAllen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)などが当業者には知られている。

30

【0033】

固体組成物は、通常、好ましくは、約1~1000 mgの活性成分/用量を提供する投薬単位および組成物の形態として処方される。投与量の幾つかの例示は、1 mg、10mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgである。

40

【0034】

液体組成物は、通常、投薬単位の範囲内にて存在する。一般的には、液体組成物は、1~100mg/mLの単位投薬範囲内にて存在する。投与量の幾つかの例は、1 mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mLおよび100mg/mLである。

【0035】

本発明の別の態様は、治療的に有効な量の式Iの化合物を患者に投与することを特徴とする、心臓疾患を治療するための方法である。

【0036】

本発明の別の態様は、心臓疾患が、狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈疾患、急性心不全、慢性心不全および心臓の医原性損傷からなる群から選択される、心

50

臓疾患を治療するための方法である。

【0037】

本発明の別の態様は、治療が、心筋梗塞後である、心臓疾患を治療するための方法である。

【0038】

本発明の別の態様は、心臓疾患が、慢性心不全に関連している方法である。

【0039】

本発明の別の態様は、治療が、心筋の創傷治癒を改善する方法である。

【0040】

本発明の別の態様は、治療が、心筋線維症の減退を改善する方法である。

【0041】

本発明は、全ての従来の投与様式を包含するが；経口および非経口方法が好ましい。一般的には、投与計画は、臨床に使用される他の心血管薬剤と類似している。本発明の化合物のための投与計画および投与様式は、当分野の医療従事者により知られる既知のファクターに依存し、これは患者の年齢、性別、健康、健康状態および体重；症状の性質および程度；同時に行う治療の種類；治療頻度；投与経路および所望の効果。通常、一日用量は、0.1～100mg/kg体重を包含する。一般的には、より多い量の化合物が、経口投与では必要とされ、非経口投与ではその量は少ない。しかし、特定の投与計画は、適正な医学的判断を行う医師により決定される。

【0042】

本発明の別の態様は、治療的に有効な量の式Iの化合物を、少なくとも一つの他の治療薬と組み合わせて、患者に投与することを含む、心臓疾患を治療するための方法である。

【0043】

本発明の化合物は、前記疾患または障害の治療において有用な他の適切な治療薬：抗アテローム性動脈硬化剤、抗脂質異常症剤、抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、抗高インスリン様剤、抗血栓剤、抗網膜症剤、抗神経障害剤、抗腎症剤、抗虚血剤、抗高血圧剤、抗肥満剤、抗高脂血症、抗高トリグリセリド血症剤、抗高コレステロール血症剤、抗再狭窄剤、抗脾臓剤、脂質低下剤、食欲抑制薬、記憶増強薬、抗認知症薬、認知促進薬、食欲抑制剤、心不全治療剤、末梢動脈性疾患の治療剤、悪性腫瘍治療剤および抗炎症剤と組み合わせて用い得る。

【0044】

本発明の化合物は、ループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)、アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害剤(ARNI)、ブロッカー、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト、ニトロキシルドナー、RXFP1アゴニスト、APJアゴニストおよび強心薬から選択される、1以上、好ましくは1～3つの下記心不全治療剤と共に使用され得る。これらの薬剤には、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、サキユビトリア-バルサルタン、チアジド系利尿薬、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、カルベジロール、メトプロロール、ビソプロロール、セセラキシン、スピロノラクトン、エプレレノン、イバブラジン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン(irbestarin)、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタンが挙げられるが、これに限定するものではない。

【0045】

本発明の化合物は、標準化合物または参照化合物、例えばFPR2などの試験またはアッセイにおける標準物またはコントロールとしても有用である。かかる化合物は、市販用キット(例えば、FPR2活性を含めた医薬探索における用途)において提供され得る。例えば、本発明の化合物を、アッセイにおける参照として使用して、その既知の活性を、未知の活性を示す化合物と比較することができる。これにより、研究者は、このアッセイが、適切に行われたことを確認することができ、特に試験化合物が参照化合物の誘導体であれば、比較のための基準を提供できる。新規アッセイまたはプロトコルを開発する場合に、本発明の化合物を、その効果を試験するために使用することができる。本発明の化合物は、FPR2を含めた診断用アッセイにおいても使用され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

化学的方法

本明細書において使用される略語は、下記の通り定義される：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「°」はセ氏温度、「aq」は水性、「Col」はカラム、「eq」は当量(複数可)、「g」はグラム(複数可)、「mg」はミリグラム(複数可)、「L」はリットル(複数可)、「mL」はミリリットル(複数可)、「μL」はマイクロリットル(複数可)、「N」は規定度、「M」はモル濃度、「nM」はナノモル、「mol」はモル(複数可)、「mmol」はミリモル(複数可)、「min」は分(複数可)、「h」は時間(複数可)、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「ON」は終夜、「atm」は気圧、「psi」はポンド毎平方インチ、「conc」は濃、「aq」は水溶性、「sat」または「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mw」または「μ wave」はマイクロウェーブ、「mp」は融点、「Wt」は重量、「MS」または「Mass Spec」は質量スペクトル分析法、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析法、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能質量分析法、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析法、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「nOe」は核オーバーハウザー効果分光法、「¹H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」は一重線、「d」は二重線、「t」は三重線、「q」は四重線、「m」は多重線、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、ならびに「°」、「°C」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者には周知の立体化学による命名である。

10

【 0 0 4 7 】

20

30

40

50

【表 2】

Ac	酢酸の
AcOH	酢酸
ACN または(MeCN)	アセトニトリル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルカーボネート
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
Bu	ブチル
dba (Pd ₂ (dba) ₃)	ジベンジリデンアセトン
DCM	ジクロロメタン
DIEAまたはDIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMEDA	N,N'-ジメチルエチレンジアミン
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
Et	エチル
EtOH	エタノール
EtOAc	酢酸エチル
<i>i</i> -Bu	イソブチル
<i>i</i> -Pr	イソプロピル
Me	メチル
MeOH	メタノール
NMP	N-メチルピロリドン
OAc	アセテート
Ph	フェニル
Pr	プロピル
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル
<i>t</i> -Bu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

【0048】

本発明の化合物は、以下のスキームおよび具体的な実施態様のセクションを含めた当分野において既知の様々な方法により実施され得る。例えば、合成スキームに示される番号が付いた構造および変数は、請求の範囲および下記明細書に記載の番号が付いた構造または変数とは異なるものであり、混同されるべきではない。スキーム中の変数は、本発明の幾つかの化合物を如何にして製造するかを単に図示したものに過ぎない。

【0049】

本開示内容は、以下の例示的な実施例に限定するものではなく、これら実施例は、あらゆる点で説明として理解されるべきであって、限定するものではなく、クレームと等価の意味と範囲に入る全ての変更に、本発明の範囲内に含まれる。

【0050】

40

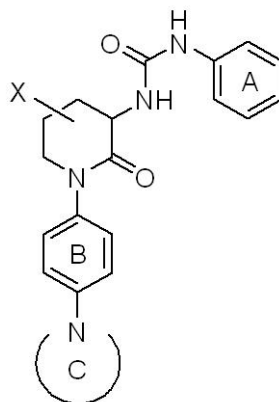
50

この分野において、何らかの合成経路を計画する際に、別の主要な懸案事項は、本明細書に記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の選択についての判断であることも認識される。多くの別法を記述している熟練した技術者に信頼がある記述は、Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley(2007)である。

【0051】

一般式(IA)：

【化3】



(IA)

(式中、環A、BおよびCは、Ar¹、Ar²およびR¹として夫々上記に定義されている)を有する化合物を、以下の1以上の合成スキームにより製造できる。

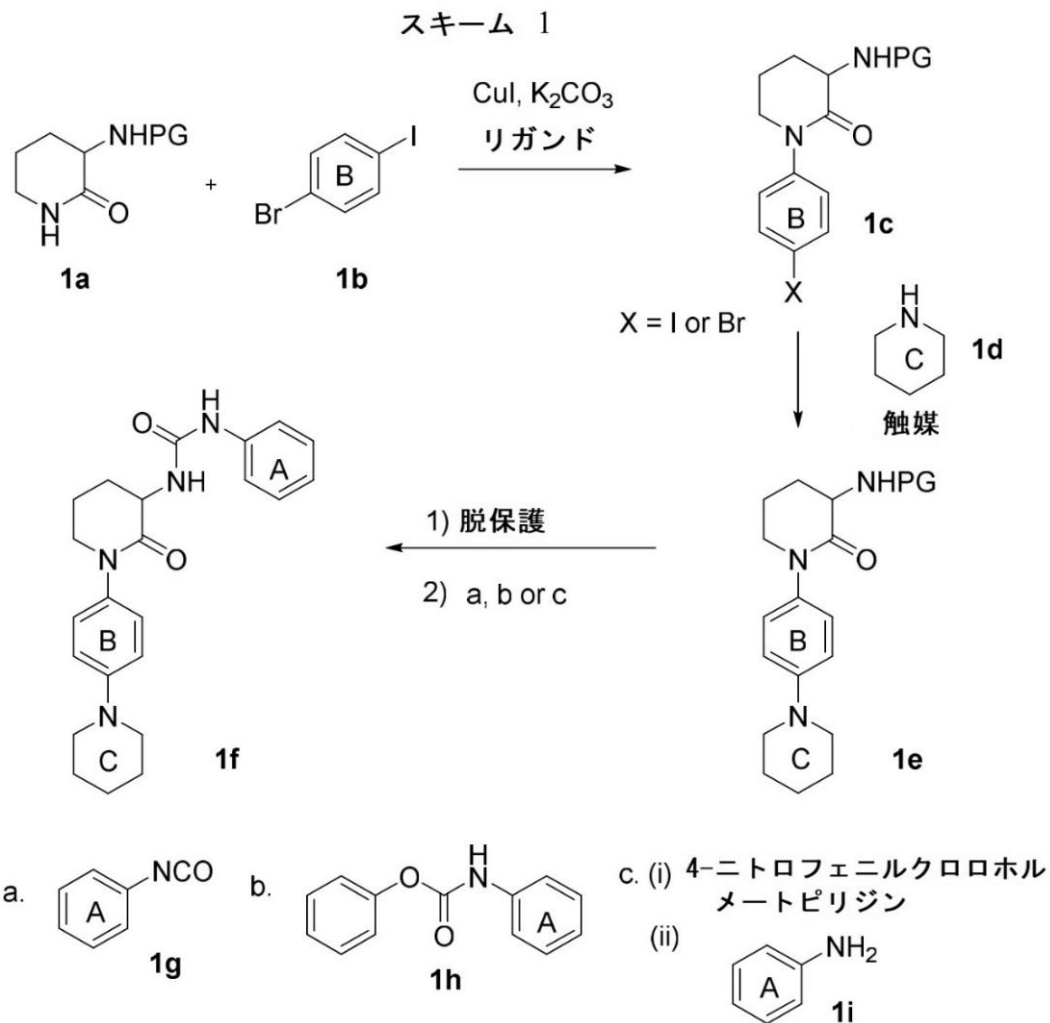
【0052】

本発明の1-アリアルピペリジノン化合物(式中、環AおよびBは、置換されたフェニルまたはヘテロアリアル環であり、環Cは、置換された飽和複素環である)を、適切に保護された3-アミノピペリジン-2-オンの1a(式中、PGは、保護基、例えばBocまたはCbzである)から開始して、スキーム1に示される一般経路により製造できる。適切な溶媒(例えば、ブタノールまたはジオキサン)中、塩基(例えば、炭酸カリウム)および適切なリガンド(例えば、N,N'-ジメチルエチレンジアミン)の存在下において、1aを、置換されたヨードベンゼン1bまたは他の適切なハロアリアルまたはヘテロアリアル化合物との銅触媒性のカップリングにより、1-アリアルピペリジノンである1cを得ることができる。この変換のための別法には、環Bの性質に依るが、これらのカップリングの種類として当業者には既知の方法を用いたウルマン、ゴールドバーグおよびバックワルド銅触媒性アミド化またはバックワルドPd触媒性アミド化の変法が挙げられる(例えば、Yin & Buchwald *Organic Lett.* 2000, 2, 1101; Klapers et al. *JACS*, 2001, 123, 7727; Klapars et al. *JACS*, 2002, 124, 7421; Yin & Buchwald *JACS*, 2002, 124, 6043; Kiyomor, Madoux & Buchwald, *Tet. Lett.*, 1999, 40, 2657, Surry and Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 6338を参照されたい)。1cを適切に置換されたアミン1dへとパラジウム触媒性のアミン化を行った後に、化合物1eを得ることができる。この結合を形成するため他の方法は、文献に記載されており、当業者により用い得る(Surry & Buchwald *Chem Sci.* 2011; 2(1): 27-50; Shaughnessy, Ciganek & DeVasher, *Organic reactions*, 2014, 85:1:1-668を参照されたい)。1eから保護基を除去して、その後得られる遊離アミンと、適切に置換されたフェニルイソシアネートである1gまたはフェニルカルバメートである1hとの縮合により、ウレア1fを得ることができる。適切なイソシアネートまたは4-ニトロフェニルカルバメートは、購入し得るか、または当業者には既知の方法により、対応するアニリンから容易に得ることができる。あるいは、ウレア1fを、脱保護された3-アミノピペリジノン中間体と、4-ニトロフェニルクロロホルメートで処理することにより、カルバメート形態を得て、その後適切に置換されたアニリン1jと縮合することにより得ること

ができる。当業者には認識されるように、本発明の追加の化合物(式中、環AおよびBは、ヘテロアリール環、例えば、ピリジン、ピリミジン、チアゾールなどである)を、1bとして適切なヘテロアリールヨウ化物または臭化物により、また1eとしてヘテロアリールアミン、イソシアネートまたはp-ニトロフェニルカルバメートを置換することにより、スキーム1に概説した方法を用いて製造され得る。

【0053】

【化4】



あるいは、スキーム2に概説した通りに、本発明の化合物を、最初にアミンを脱保護して、ウレア結合を環Aと形成させて、上記した1eを1fに変換するための条件を用いて、化合物2aを得ることにより、中間体1cから製造できる。次いで、化合物2aを、Pd触媒またはCu触媒条件下において、1cから1eへと変換するために、スキーム1に示された通りに、アミンとカップリングされ得る。

【0054】

10

20

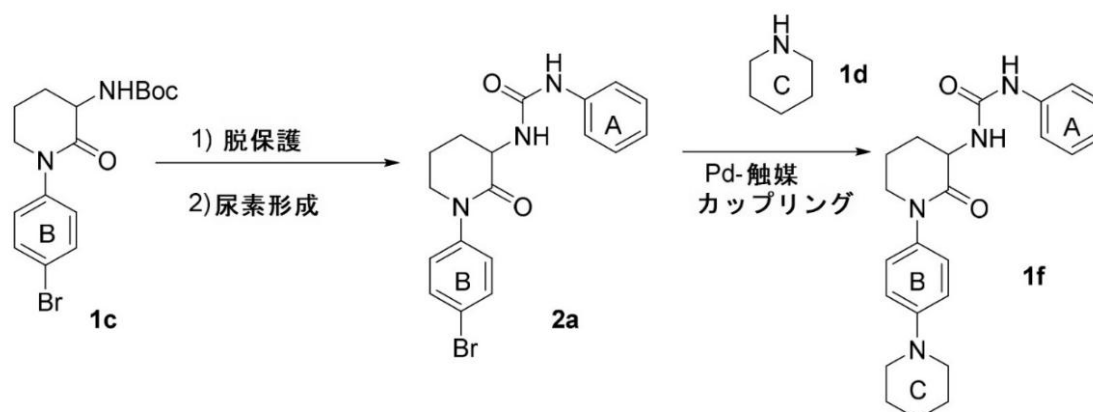
30

40

50

【化 5】

スキーム 2



10

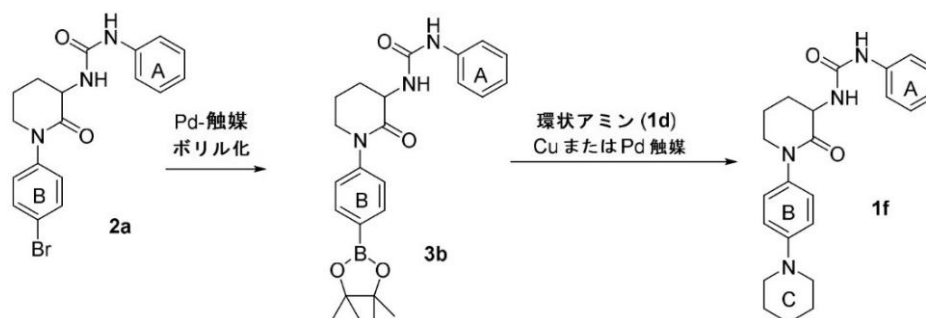
更に、本発明の化合物を、鈴木および宮浦の方法に従って、パラジウム触媒によるホウ素化を用いて、ボロネート3bに変換して、その後得られるピナコラトボロン種をアミン銅触媒化Chan-Lamカップリングを用いてカップリングを行い、化合物1fを得ることにより、

20

【 0 0 5 5 】

【化 6】

スキーム 3



30

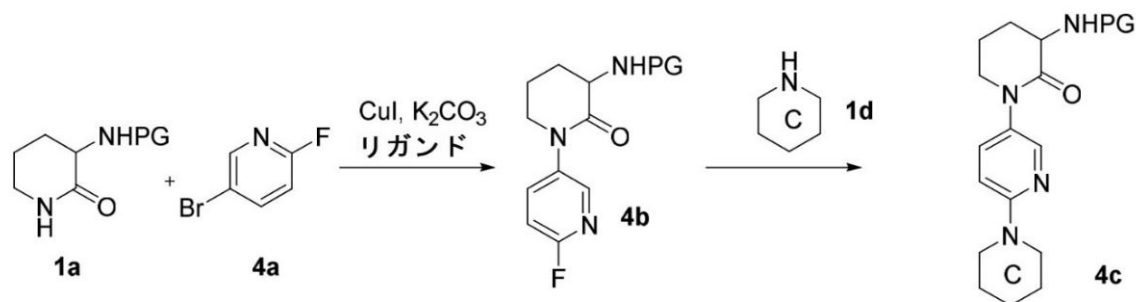
あるいは、本発明の化合物を、アリールフルオリドを環状アミン(1d)と求核置換して、中間体4cを形成させて、中間体4bから製造することができる。上記スキームに示されたように、ウレアの脱保護および導入により、本明細書に記載された幾つかの化合物が合成される。

【 0 0 5 6 】

40

【化 7】

スキーム 4



10

環AおよびBは、スキーム1～4においてフェニルとして示されており、環Cは、ピペリジンとして示されているが、当業者は類似した化学反応を用いて、当該特許にクレームされた別の化合物を製造できる。例えば、環Cを導入するための化学反応も、その他の環状アミンを用いて行うこともできる。

【0057】

本発明の別の特徴は、例示の実施態様についての下記説明の過程で明らかとなる。これは、本発明を説明するために提供され、またそれを制限することを意図するものではない。

【0058】

20

以下の方法を、別段の記載が無い場合には、例示した実施例に使用した。中間体および最終生成物の精製を、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかにより実施した。順相クロマトグラフィーを、別段の記載が無ければ、プレパックSiO₂カートリッジを用いて、ヘキサンおよびAtOAcのグラジエント、またはDCMおよびMeOHのグラジエントの何れかで溶出した。逆相分取HPLCを、溶媒A(10 mM 酢酸アンモニウム/水)および溶媒B(ACN, UV 220 nm)のグラジエントを用いるか、または溶媒A(10 mM 酢酸アンモニウム/水)および溶媒B(MeOH, UV 220 nm)のグラジエントを用いるか、または溶媒A(0.1% TFA/水)および溶媒B(ACN, UV 220 nm)のグラジエントを用いて溶出するC18カラム、(または) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 19x150mm, 25分間0～100%Bのグラジエントを用いて実施した；A = 10mM 酢酸アンモニウム/水、B = ACN/MeOH(または)Waters XBridge C18, 19 x 1500 mm, 5 μ m 粒子；A = 10mM 酢酸アンモニウム/水；B = ACN/MeOH；グラジエント：25分かけて0～100%B、次いで100%Bで5分間保持した；流量：15 mL/min。

30

【0059】

別段の記載が無ければ、最終生成物の分析を、逆相分析用HPLCにより実施した。

方法A：SunFire C18 column(3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm)。グラジエント溶出(1.0 mL/min)は、12分かけて10～100%溶媒B、次いで3分間100%溶媒Bを使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである；UV 220 nm。

【0060】

40

方法B：XBridge Phenyl column (3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm)。12分かけて10～100%溶媒B、次いで3分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである；UV 220 nm。

【0061】

方法C：Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m 粒子；溶媒A：95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFA；溶媒B：95% アセトニトリル、5% 水、0.1% TFA；温度：50；グラジエント：4分かけて0～100%B、次いで1分間100%Bで保持；流量：1.1 mL/min。

【0062】

50

方法D : Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m 粒子 ; 溶媒A : 95% 水, 5% アセトニトリル(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 溶媒B : 95% アセトニトリル, 5% 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 : 50 ; グラジエント : 4分かけて0 ~ 100%B、次いで1分間100%Bで保持 ; 流量 : 1.1 mL/min。

【 0 0 6 3 】

方法E : Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m 粒子 ; 溶媒A : 95% 水, 5% アセトニトリル, 0.05% TFA ; 溶媒B : 95% アセトニトリル, 5% 水, 0.1% TFA ; 温度 : 50 ; グラジエント : 3分かけて0 ~ 100%B、次いで1分間100%Bで保持 ; 流量 : 1.1 mL/min。

【 0 0 6 4 】

方法F : Ascentis Express C18, 2.1 x 50 mm, 2.7 μ m 粒子 ; 溶媒A : 95% 水, 5% アセトニトリル(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 溶媒B : 95% アセトニトリル, 5% 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 温度 : 50 ; グラジエント : 3分かけて0 ~ 100%B、次いで1分間100%Bで保持 ; 流量 : 1.1 mL/min。

【 0 0 6 5 】

方法G : SunFire C18 column (3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm)。25分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで5分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 6 6 】

方法H : XBridge Phenyl column (3.5 μ m C18, 3.0 x 150 mm)。25分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで5分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 6 7 】

方法I : SunFire C18 column (3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)。12分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで3分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 6 8 】

方法J : XBridge Phenyl column (3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)。12分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで3分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 6 9 】

方法K : SunFire C18 column (3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)。25分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで5分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 7 0 】

方法L : XBridge Phenyl column (3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)。25分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで5分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 7 1 】

方法M : SunFire C18 column (3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)。18分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで5分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

方法N : XBridge Phenyl column (3.5 μ m, 4.6 x 150 mm)。18分かけて10 ~ 100%溶媒B、次いで5分間100%溶媒Bのグラジエント溶出(1.0 mL/min)を使用した。溶媒Aは、95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFAであり、溶媒Bは、5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFAである ; UV 220 nm。

【 0 0 7 3 】

SFCおよびキラル精製方法

方法I : Chiralpak AD-H, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 40% {0.2%DEA IN IPA:A CN(1:1)}, 全流量 : 4.0g/min, 背圧 : 100 bars, 温度 : 25 , UV : 218 nm。

【 0 0 7 4 】

方法II : Chiralpak OD-H, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 40% {0.2% DEA IN IPA:A CN(1:1)}, 全流量 : 4.0g/min, 背圧 : 104 bars, 温度 : 24.9 , UV : 287 nm。

【 0 0 7 5 】

方法III : Chiralpak OJ-H, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 30%(0.3% DEA/メタノール), 全流量 : 4.0g/min, 背圧 : 101 bars, 温度 : 23.6 , UV : 272 nm。

【 0 0 7 6 】

方法IV : Chiralpak AS-H, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 40%(0.3% DEA/メタノール), 全流量 : 4.0g/min, 背圧 : 102 bars, 温度 : 25.4 , UV : 272 nm。

【 0 0 7 7 】

方法V : Chiralcel OJ-H, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 40%(0.2% DEA/メタノール), 全流量 : 4.0g/min, 背圧 : 102 bars, 温度 : 24.6 , UV : 272 nm。

【 0 0 7 8 】

方法VI : Luxcellulose-2, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 35%(0.2% DEA/メタノール), 全流量 : 3.0 g/min, 背圧 : 101 bars, 温度 : 23.6 , UV : 260 nm。

【 0 0 7 9 】

方法VII : Chiralcel AS-H, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 40%(0.2% DEA/メタノール), 全流量 : 4.0 g/min, 背圧 : 101 bars, 温度 : 24.4 , UV : 270 nm。

【 0 0 8 0 】

方法VIII : Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5.0 μ m 粒子 ; % CO₂ : 60%, % 共溶媒 : 40%(0.2% DEA/メタノール), 全流量 : 4.0 g/min, 背圧 : 101 bars, 温度 : 24.4 , UV : 270 nm。

【 0 0 8 1 】

方法IX : COLUMN : chiralpakIF (250 X 4.6mm), 5 micron, 移動相 : -0.2% DEA/エタノール, 流量:1.0ml/min。

【 0 0 8 2 】

方法X : COLUMN : LUX AMYLOSE 2 (250 X 4.6mm), 5 micron, 移動相 : 0.2% DEA/n-ヘキサン:エタノール:5:95, 流量:1.0ml/min。

【 0 0 8 3 】

方法XI : COLUMN : CHIRALCEL OD-H (250 X 4.6mm), 5 micron, 移動相 : -0.2% DEA/n-ヘキサン:エタノール:70:30, 流量:1.0ml/min。

【 0 0 8 4 】

方法XII : COLUMN : CHIRAL PAK ID 250 X 4.6mm), 5 micron, 移動相 : -0.1% DEA/メタノール, 流量:1.0ml/min。

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

50

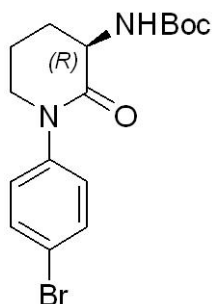
NMRを実施例の特徴付けに用いた。 ^1H NMRスペクトルを、以下の周波数で走査するBrukerまたはJEOL(登録商標) Fourier transform spectrometersを用いて得た： ^1H NMR：400 MHz (BrukerまたはJEOL(登録商標))または500 MHz (BrukerまたはJEOL(登録商標))。 ^{13}C NMR：100 MHz (BrukerまたはJEOL(登録商標))。スペクトルデータを、次の形式で報告した：化学シフト(多重度, カップリング定数, 水素数)。化学シフトを、テトラメチルシラン内部標準(dユニット, テトラメチルシラン = 0 ppm)のppmダウンフィールドで特定し、および/または ^1H NMRスペクトルでは、 $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$ については2.49 ppmで現れるか、または CD_2HOD については3.30 ppmで現れ、 CD_3CN については1.94で現れ、 CHCl_3 については7.24 ppmで現れた溶媒ピークならびに ^{13}C NMRスペクトルでは、 CD_3SOCD_3 については39.7 ppmで現れ、 CD_3OD については49.0 ppmで現れ、 CDCl_3 については77.0 ppmで現れた溶媒ピークを参照とした。全ての ^{13}C NMRスペクトルをプロトンデカップリングした。

10

【0086】

中間体1：tert-ブチル (R)-(1-(4-ブロモフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート

【化8】



20

1L密封管において、(R)-tert-ブチル (2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート (23 g, 110 mmol)/1,4-ジオキサン(300 mL)の溶液に、1,4-ジブロモベンゼン(28 g, 120 mmol)、リン酸三カリウム(34 g, 160 mmol)、ヨウ化銅(8.2 g, 43 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(4.7 ml, 43 mmol)を加えた。反応混合物を、10～15分間アルゴンでパージして、次いで終夜60℃に加熱した。反応混合物を、酢酸エチル(250 mL)で希釈して、ブライン溶液(200 mL)で洗った。有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濃縮して、粗生成物を得た。粗製化合物を、30g シリカカラムにより精製して、酢酸エチル:石油エーテル(40:60)で溶出して、オフホワイトの固体のtert-ブチル(1-(4-ブロモフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(20 g)を得た。精製した生成物のキラルSFC分析により、～10%エピマー化が示された。次いで、化合物を、SFCを介して精製して、中間体1(15 g, 40 mmol, 38%収率)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z：369.0/371.0 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): ppm 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.48 (br-s, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c = 0.1, MeOH): +30.0. キラル純度(SFC): 99.9%, 保持時間 = 4.15 min (ピーク-01の保持時間(0.105%) = 3.03 min & ピーク-02の保持時間(99.9%) = 4.15 min; 共溶媒: 0.2% DEA/メタノール; Column: Whelk-01 (R,R)(250 X 4.6)mm 5u; カラム温度: 24.5℃; 全流量: 3; CO_2 流速: 1.8; 共溶媒流速: 1.2; 共溶媒% 40; 背圧100)。

30

分取SFC条件: Column/dimensions: Whelk(R,R) (250 X 30) mm, 5u; CO_2 %: 70%; 共溶媒%: 30% (0.2% DEA/メタノール); 全流量: 120 g/min; 背圧: 100 bar; 温度: 30℃; UV: 240 nm。ピーク-01の保持時間 = 3.20 min & ピーク-02の保持時間 = 4.60 min。

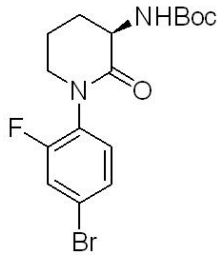
40

【0087】

中間体2：tert-ブチル (R)-(1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート

50

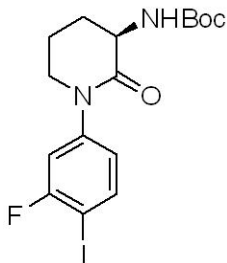
【化 9】



中間体3 : tert-ブチル (R)-((1-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート

10

【化 10】



20

ヨウ化銅(3.6 g, 18 mmol)を、tert-ブチル (R)-((2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(10 g, 47 mmol)、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン(14 g, 47 mmol)およびリン酸三カリウム(15 g, 70 mmol)/ジオキサン(100 mL)の混合物に加えて、該混合物を、窒素を用いて20分間パージした。N,N'-ジメチルエチレンジアミン(2.0 mL, 18.7 mmol)を加えて、反応混合物を、90 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、酢酸エチルで洗い、真空濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー(30% 酢酸エチル/石油エーテル)により精製した。混合物を、更にSFCにより精製して、tert-ブチル (R)-((1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(3.0 g, 7.8 mmol, 17%収率)およびtert-ブチル (R)-((1-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(1.8 g, 4.1 mmol, 8.8%収率)を得た。

30

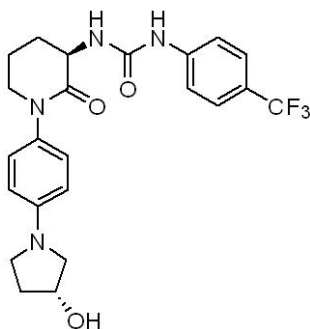
中間体2についての分析データ : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : ppm 7.30-7.37 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ; ^{19}F NMR : -117, MS(ESI) m/z : 387.2/389.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. 中間体3についての分析的データ : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) ppm 7.49-7.00 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27 (dt, J=11.71, 6.00 Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) ; ^{19}F NMR : -117, MS(ESI) m/z : 435.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0088】

実施例1 : 1-(1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

40

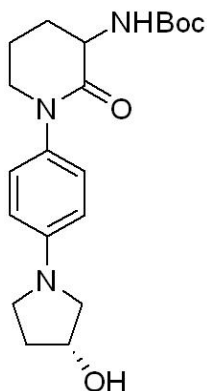
【化 11】



50

実施例1A : tert-ブチル (1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソ
 ピペリジン-3-イル)カルバメート

【化12】



10

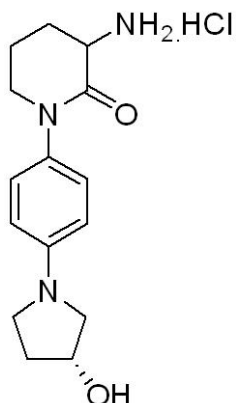
(R)-ピロリジン-3-オール(0.24 g, 2.7 mmol)およびCs₂CO₃(1.8 g, 5.4 mmol)を、tert-ブチル (R)-(1-(4-ブromoフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(1.0 g, 2.7 mmol)/トルエン(10 mL)の攪拌溶液に加えた。反応混合物を、5分間窒素でパージして、Pd(OAc)₂(0.061 g, 0.27 mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル(0.25 g, 0.54 mmol)を入れた。反応混合物を、3分間窒素で再度パージして、100 °Cに16時間加熱した。反応混合物を、冷却して、セライトを通して濾過して、濾液を減圧濃縮した。粗製混合物を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製して、tert-ブチル (1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソ
 ピペリジン-3-イル)カルバメート(250 mg, 0.66 mmol, 25%収率)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 376.2 (M+H)⁺.

20

【0089】

実施例1B : 3-アミノ-1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-2-
 オン塩酸塩

【化13】



30

4N HCl/1,4-ジオキサン(1.7 mL, 6.7 mmol)を、tert-ブチル(1-(4-((R)-3-ヒドロキシ
 ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(0.25 g, 0.67
 mmol)/1,4-ジオキサン(1 mL)の氷冷溶液に加えて、混合物を、室温で2時間攪拌した。
 溶媒を、減圧下でエバポレートして、ガム状固体を得た。固体を、ジエチルエーテル(2 x
 20 mL)でトリチュレートして、乾燥させて、3-アミノ-1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジ
 ン-1-イル)フェニル)ピペリジン-2-オン塩酸塩(0.20 g, 0.64 mmol, 96%収率)を、オフ
 ホワイトの固体として得た。MS(ESI) m/z : 275.9 (M+H)⁺.

【0090】

実施例1 : 3-アミノ-1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-2-
 オン塩酸塩(0.20 g, 0.64 mmol)/DMSO(1 mL)の氷冷溶液に、窒素下において、K₂CO₃

40

50

(0.052 mL, 0.37 mmol)およびフェニル(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート(0.20 g, 0.71 mmol)を加えた。反応混合物を、徐々に室温まで昇温させて、15時間攪拌した。反応混合物を、シリンジフィルターを介して濾過して、減圧濃縮した。粗製混合物を、逆相クロマトグラフィーにより精製して、次いでキラルHPLCにより精製して、実施例1(6 mg, 0.013 mmol, 2.71%)を得た。MS(ESI) m/z : 463.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.19 (s, 1H), 7.70-7.47 (m, 4H), 7.13-6.98 (m, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.56-6.41 (m, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.58 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.26 (dd, $J=8.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.09-1.83 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 1H). RT = 1.56 min, 98.7% (方法F); キラル純度をキラルSFC分析(方法IV)により決定した。

10

【 0 0 9 1 】

表1に示した本発明の更なる実施例化合物を、有機合成分野の当業者には既知の実施例1に記述した方法またはその改変方法を組み合わせて用いて製造した。

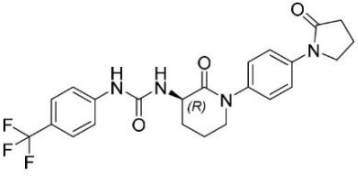
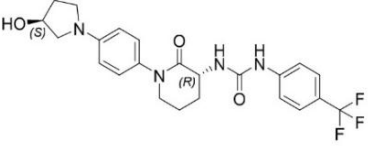
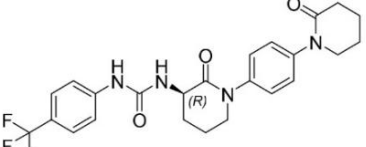
20

30

40

50

【表 3】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
2	 <p>(R)-1-(2-オキソ-1-(4-(2-オキソピロ リジン-1-イル)フェニル)ピペリジ ン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)ウレア</p>	461.2	方法 F, RT = 1.53 分, 99.8%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i> =12.7, 5.9 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 1H).
3	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-3-ヒドロキシピロ リジン-1-イル)フェニル)-2-オキソ ピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフル オロメチル)フェニル)ウレア</p>	463.2	方法 F, RT = 1.56 分, 96.2%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 4H), 7.14 - 6.96 (m, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 6.56 - 6.39 (m, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.65 (m, 1H).
4	 <p>(R)-1-(2-オキソ-1-(4-(2-オキソピペ リジン-1-イル)フェニル)ピペリジ ン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチ ル)フェニル)ウレア</p>	475.2	方法 F, RT = 1.52 分, 95.7%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.21 (s, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 4H), 7.36 - 7.19 (m, 4H), 6.67 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.68 (dq, <i>J</i> =12.0, 5.9 Hz, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 2.39 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 5H)

10

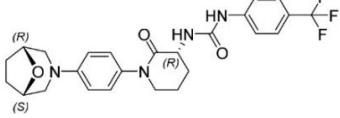
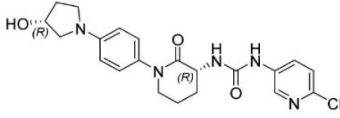
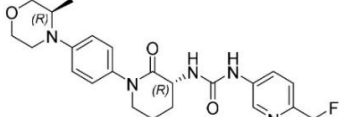
20

30

40

50

【表 4】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
5	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	489.2	方法 F, RT = 1.71 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.18 (s, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 4H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.12 (br. s., 2H), 3.69 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 6H), 1.80 - 1.69 (m, 1H).
6	 <p>1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-((R)-1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	430.2	方法 F, RT = 1.16 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.11 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.97 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.05 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.28 (dd, <i>J</i> =11.9, 5.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 4H), 1.79 - 1.66 (m, 1H).
7	 <p>1-((R)-1-(4-((R)-3-メチルモルホリノ)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	478.2	方法 F, RT = 1.49 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.73 - 3.52 (m, 5H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.63 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).

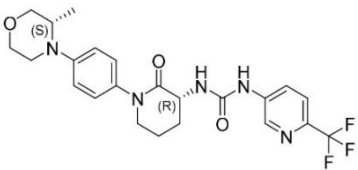
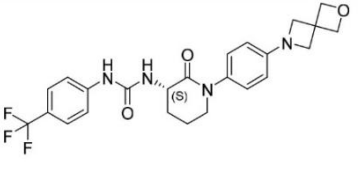
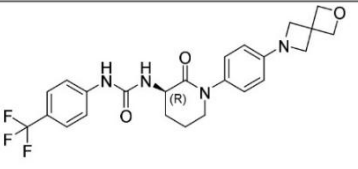
10

20

30

40

【表 5】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
8	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-3-メチルモルホリ ノ)フェニル)-2-オキソピペリジン- 3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル)ウレア</p>	478.2	方法 F, RT = 1.49 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.51 (m, 5H), 3.16 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
9	 <p>(S)-1-(1-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル)-2- オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(ト リフルオロメチル)フェニル)ウレ ア</p>	475.2	方法 F, RT = 1.61 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.18 (s, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.26 (dd, <i>J</i> =12.1, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H).
10	 <p>(R)-1-(1-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル)-2- オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(ト リフルオロメチル)フェニル)ウレ ア</p>	475.2	方法 F, RT = 1.61 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.18 (s, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 4H), 7.07 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.57 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.29 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H)

10

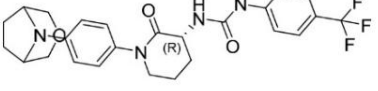
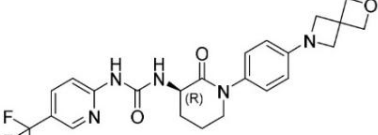
20

30

40

50

【表 6】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
11	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-オキサ-8-アザビシ クロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニ ル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3- (5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)ウレア</p>	490.2	方法 F, RT = 1.62 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.70 (d, <i>J</i> =10.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> =10.5 Hz, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 6H), 1.82 - 1.72 (m, 1H).
12	 <p>(R)-1-(1-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル)-2- オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(ト リフルオロメチル)ピリジン-2-イ ル)ウレア</p>	476.2	方法 F, RT = 1.51 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄): δ 9.77 (s, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 2H), 6.51 - 6.35 (m, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 1H).

10

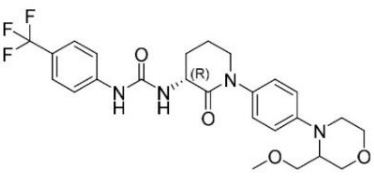
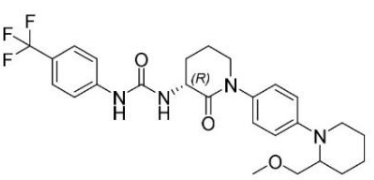
20

30

40

50

【表 7】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
13	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(メトキシメチル)モ ルホリノ)フェニル)-2-オキソピペ リジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロ メチル)フェニル)ウレア</p>	507.2	方法 F, RT = 1.69 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.34 (s, 1H), 7.70 - 7.45 (m, 4H), 7.20 - 7.05 (m, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.96 - 6.83 (m, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.48 (m, 5H), 3.28 - 3.18 (m, 4H), 3.15 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.5 Hz, 1H), 2.99 (td, <i>J</i> =11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H).
14	 <p>1-((3R)-1-(4-(2-(メトキシメチル)ピ ペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキ ソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフ ルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	505.3	方法 F, RT = 1.99 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 4H), 7.08 (br. s., 2H), 6.89 (br. s., 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.28 (dt, <i>J</i> =11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.50 (br. s., 1H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.50 (m, 7H).

10

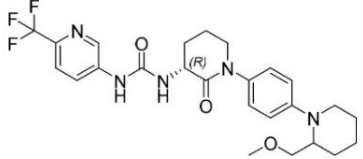
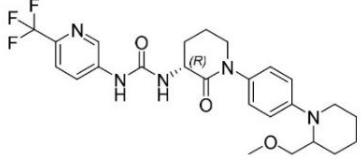
20

30

40

50

【表 8】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
15	 <p>1-((3R)-1-(4-(2-(メトキシメチル)ピ ペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキ ソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフ ルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウ レア</p>	506.3	方法 F, RT = 1.79 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.79 - 1.45 (m, 5H).
16	 <p>1-((3R)-1-(4-(2-(メトキシメチル)ピ ペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキ ソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフ ルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウ レア</p>	506.2	方法 F, RT = 1.79 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.60 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.79 (br. s., 2H), 1.71 - 1.50 (m, 5H).

10

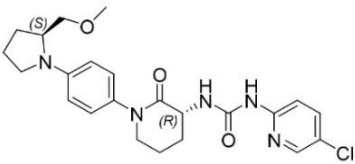
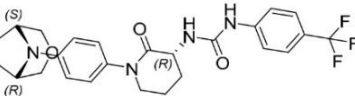
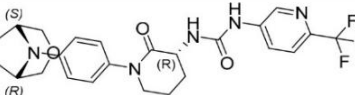
20

30

40

50

【表 9】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
17	 <p>1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-((R)-1-(4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	485.2	方法 F, RT = 1.61 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.12 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.57 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 1H).
18	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	489.2	方法 F, RT = 1.71 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 4H), 7.10 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.12 (br. s., 2H), 3.69 (d, <i>J</i> =10.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 6H), 1.79 - 1.69 (m, 1H).
19	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	490.2	方法 F, RT = 1.49 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.42 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.89 - 6.74 (m, 3H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.12 (br. s., 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 7H).

10

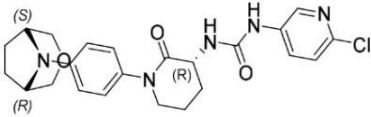
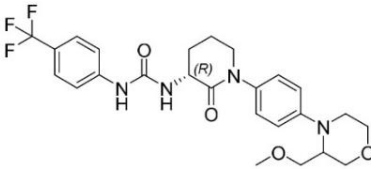
20

30

40

50

【表 1 0】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
20	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)ウレア</p>	456.2	方法 F, RT = 1.29 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.11 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.12 (br. s., 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 6H), 1.80 - 1.69 (m, 1H).
21	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(メトキシメチル)モルホリノ)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	507.2	方法 F, RT = 1.69 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 5H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.00 (td, <i>J</i> =12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 1H).

10

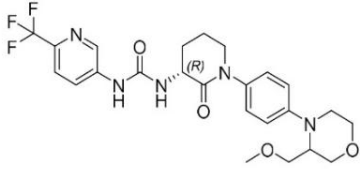
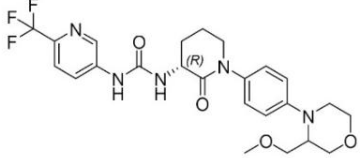
20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
22	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(メトキシメチル)モ ルホリノ)フェニル)-2-オキソピペ リジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロ メチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	508.2	方法 F, RT = 1.49 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 4.39 - 4.21 (m, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.79 (br. s., 1H), 3.69 - 3.50 (m, 5H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.31- 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 1H).
23	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(メトキシメチル)モ ルホリノ)フェニル)-2-オキソピペ リジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロ メチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	508.2	方法 F, RT = 1.50 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 3.17 (dd, <i>J</i> =9.0, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (td, <i>J</i> =11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 1H).

10

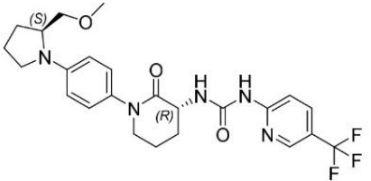
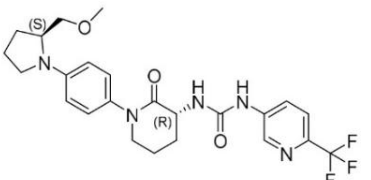
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
24	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア</p>	492.3	方法 F, RT = 1.89 分, 99.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.58 - 6.51 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.85 (m, 6H), 1.83 - 1.70 (m, 1H).
25	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	492.3	方法 F, RT = 1.78 分, 98.4%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.65 (m, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.58 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 6H), 1.83 - 1.71 (m, 1H).

10

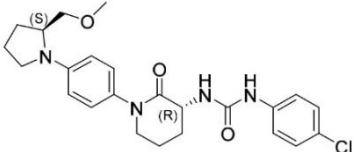
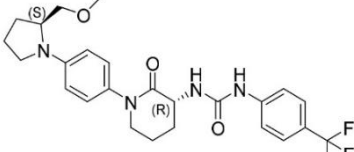
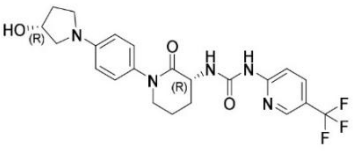
20

30

40

50

【表 1 3】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
26	 <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((R)-1-(4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	457.2	方法 F, RT = 1.85 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.91 (s, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.57 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i> =12.2, 5.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 6H), 1.81 - 1.65 (m, 1H).
27	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	491.3	方法 F, RT = 1.99 分, 98.7%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 4H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.58 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 6H), 1.81 - 1.67 (m, 1H).
28	 <p>1-((R)-1-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア</p>	464.2	方法 F, RT = 1.45 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.93 (d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 2H), 3.17 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.61 (m, 6H).

10

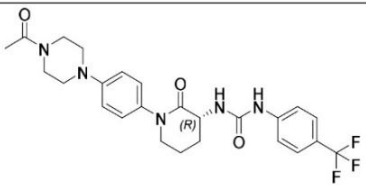
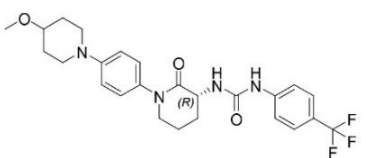
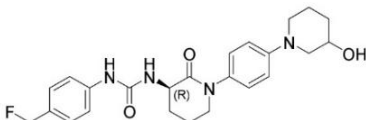
20

30

40

50

【表 1 4】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
29	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	504.1	方法 F, RT = 1.76 分, 94.8%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H) 7.53 - 7.63 (m, 4H) 7.14 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H) 6.96 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H) 6.66 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1H) 4.23 - 4.33 (m, 1H) 3.53 - 3.65 (m, 6H) 3.05 - 3.19 (m, 4H) 2.30 (dd, <i>J</i> =12.10, 5.99 Hz, 1H) 2.04 (s, 3H) 1.92 - 2.00 (m, 2H) 1.70 - 1.82 (m, 1H).
30	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	491.1	方法 F, RT = 2.05 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.23 - 9.18 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.83 - 2.82 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 2H).
31	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	477.1	方法 F, RT = 1.83 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.64 - 7.53 (m, 4 H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1 H) 4.81 (d, <i>J</i> =4.65 Hz, 1 H), 4.31 - 4.23 (m, 1 H), 3.62 - 3.53 (m, 4 H), 3.51 - 3.38 (m, 2 H), 2.71 - 2.61 (m, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 2.38 - 2.27 (m, 1 H), 1.99 - 1.91 (m, 3 H), 1.81 - 1.67 (m, 2 H), 1.30-1.18 (m, 1H).

10

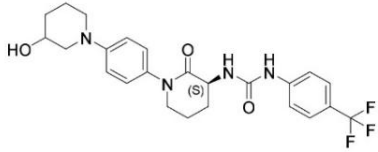
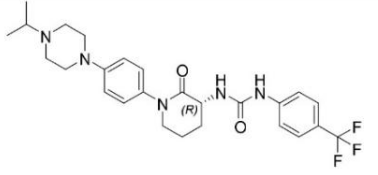
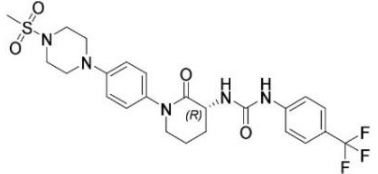
20

30

40

50

【表 1 5】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
32	 <p>1-((3S)-1-(4-(3-ヒドロキシピペリ ジン-1-イル)フェニル)-2-オキシピ ペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオ ロメチル)フェニル)ウレア</p>	477.1	方法 F, RT = 1.83 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.64 - 7.53 (m, 4 H), 7.09 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 2 H), 6.89 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 2 H) 6.66 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1 H), 4.81 (d, <i>J</i> =4.89 Hz, 1 H), 4.33 - 4.19 (m, 1 H), 3.66 - 3.54 (m, 4 H), 3.50 - 3.39 (m, 2 H), 2.71 - 2.59 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.37 - 2.26 (m, 1 H), 2.02 - 1.89 (m, 3 H), 1.80 - 1.70 (m, 2 H), 1.30-1.18 (m, 1H).
33	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-イソプロピルピペラ ジン-1-イル)フェニル)-2-オキシピ ペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオ ロメチル)フェニル)ウレア</p>	504.1	方法 F, RT = 1.76 分, 99 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.07 (m, 6H), 2.30 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 6H).
34	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オ キシピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリ フルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	540.1	方法 F, RT = 1.88 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.15 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.77 (m, 1H).

10

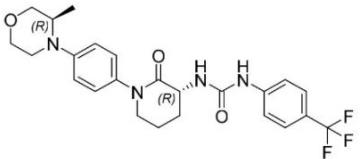
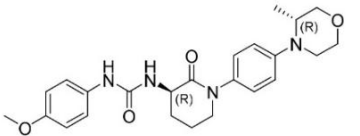
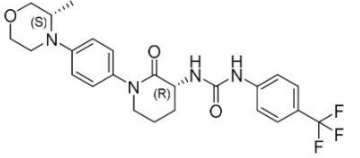
20

30

40

50

【表 1 6】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
35	 <p>1-((R)-1-(4-((R)-3-メチルモルホリ ノ)フェニル)-2-オキソピペリジン- 3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)ウレア</p>	477	方法 F, RT = 2.03 分, 99.21 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.24 - 9.15 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.49 (m, 6H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 3H)
36	 <p>1-(4-メトキシフェニル)-3-((R)-1- (4-((R)-3-メチルモルホリノ)フェ ニル)-2-オキソピペリジン-3-イル) ウレア</p>	439.1	方法 F, RT = 1.57 分, 98.37 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.57 - 8.52 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 5H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.02 - 0.96 (m, 3H)
37	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-3-メチルモルホリ ノ)フェニル)-2-オキソピペリジン- 3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)ウレア</p>	477.1	方法 F, RT = 2.012min, 99.29 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.22 - 9.17 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 3H).

10

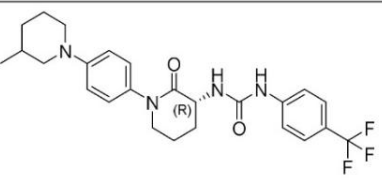
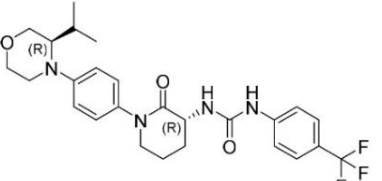
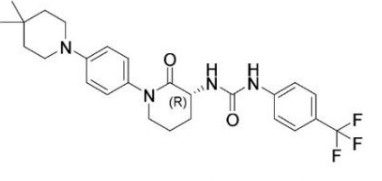
20

30

40

50

【表 1 7】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
38	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	475.1	方法 F, RT = 2.57 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 4H), 7.09 (d, <i>J</i> =9.20 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 4H), 2.51-2.52 (m, 1H), 2.30-2.33 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 3H).
39	 <p>1-((R)-1-(4-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	505.2	方法 F, RT = 2.39 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H) 7.54 - 7.62 (m, 4H) 7.07 (d, <i>J</i> =9.00 Hz, 2 H) 6.84 (d, <i>J</i> =9.00 Hz, 2H) 6.65 (d, <i>J</i> =6.11 Hz, 1H) 4.22 - 4.31 (m, 1H) 3.89 (d, <i>J</i> =11.49 Hz, 1H) 3.79 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H) 3.60 (t, <i>J</i> =6.36 Hz, 2H) 3.45 - 3.54 (m, 3H) 3.39 - 3.25 (m, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 2H) 1.90 - 2.00 (m, 2H) 1.80 - 1.66 (m, 1H) 0.95 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 3H) 0.76 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 3H).
40	 <p>(R)-1-(1-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	489.2	方法 F, RT = 2.67 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 4H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> =9.20 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 4H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 4H), 0.95 (s, 6H).

10

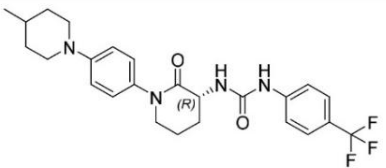
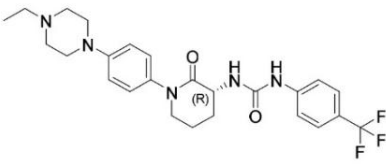
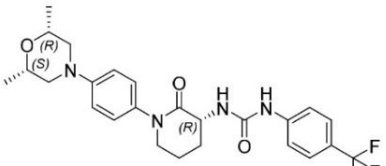
20

30

40

50

【表 1 8】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
41	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	475.1	方法 F, RT = 2.56 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 4H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 4H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.33-2.33 (m, 1H), 1.94- 1.97 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 3H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.21-1.24 (m, 2H), 0.93 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 3H).
42	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	490.1	方法 F, RT = 1.71 分, 100%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 4H), 7.13 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.17 (m, 6H), 2.67 (m, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.08 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H).
43	 <p>1-((R)-1-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチル モルホリノ)フェニル)-2-オキソピ ペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオ ロメチル)フェニル)ウレア</p>	491.1	方法 F, RT = 2.15 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.58-7.59 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.21- 2.33 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 6H).

10

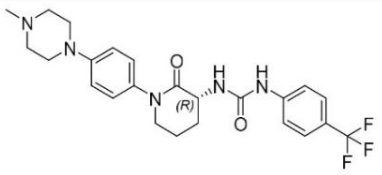
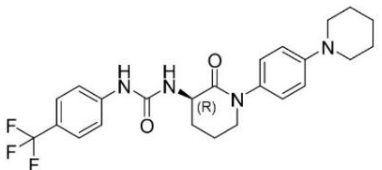
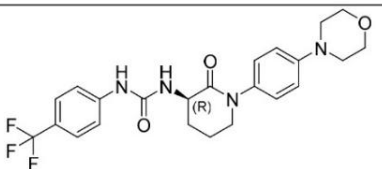
20

30

40

50

【表 19】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
44	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	476.1	方法 F, RT = 2.02 分, 98.9 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 4H), 7.13 (d, <i>J</i> =9.20 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> =9.20 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 1.93- 1.97 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H).
45	 <p>(R)-1-(2-オキソ-1-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	461.1	方法 F, RT = 2.66 分, 97 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.58-7.59 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =7.20 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =6.80 Hz, 1H), 4.25 - 4.29 (m, 1H), 3.37-3.61 (m, 2H), 3.14-3.17 (m, 4H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.93- 1.97 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 4H), 1.53 - 1.55 (m, 2H).
46	 <p>(R)-1-(1-(4-モルホリノフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	463.1	方法 F, RT = 2.22 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.40 Hz, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 2H), 3.09-3.11 (m, 4H), 2.28- 2.33 (m, 1H), 1.94 - 1.97 (m, 2H), 1.71 - 1.78 (m, 1H).

10

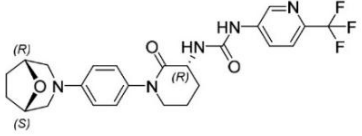
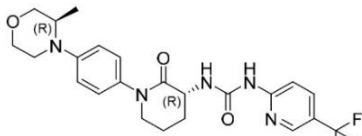
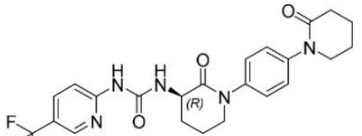
20

30

40

50

【表 2 0】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
47	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザスピロクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	490.2	方法 F, RT = 1.48 分, 98.83%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.97 - 6.71 (m, 3H), 4.30 (dt, <i>J</i> =11.7, 6.1 Hz, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.70 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 7H).
48	 <p>1-((R)-1-(4-((R)-3-メチルモルホリノ)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア</p>	487.3	方法 F, RT = 1.64 分, 100%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 - 7.94 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.27 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 5H), 3.16 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).
49	 <p>(R)-1-(2-オキソ-1-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア</p>	476.2	方法 F, RT = 1.43 分, 97.8%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 2.38 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 5H)

10

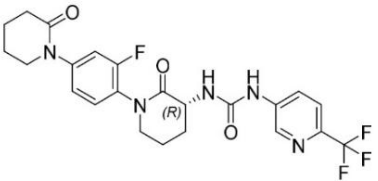
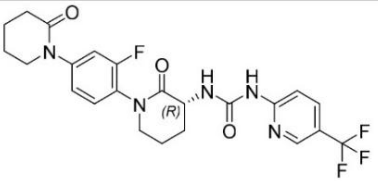
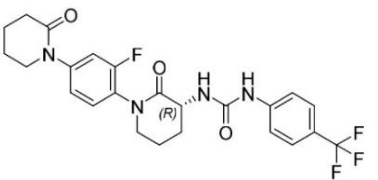
20

30

40

50

【表 2 1】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純 度	¹ H NMR
50	 <p>(R)-1-(1-(2-フルオロ-4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	494.2	方法 F, RT = 1.36 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.37 (dt, <i>J</i> =11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 2.40 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.31 (dd, <i>J</i> =12.1, 5.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 5H).
51	 <p>(R)-1-(1-(2-フルオロ-4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア</p>	494.2	方法 F, RT = 1.49 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 2.40 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 5H).
52	 <p>(R)-1-(1-(2-フルオロ-4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	493.2	方法 F, RT = 1.58 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.17 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.38 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 2.40 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 2.31 (dd, <i>J</i> =12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H).

10

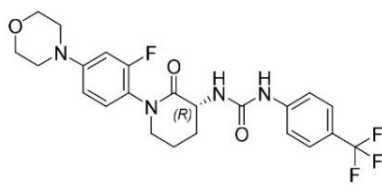
20

30

40

50

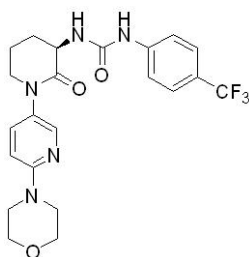
【表 2 2】

実施例	構造および化合物名	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
53	 (R)-1-(1-(2-フルオロ-4-モルホリノ フェニル)-2-オキソピペリジン-3- イル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)ウレア	481.2	方法 F, RT = 1.72 分, 100.0%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.16 (s, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 4H), 7.18 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 6.90- 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 4.31 (dt, <i>J</i> =11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 4H), 3.55(t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 1H).

【 0 0 9 2 】

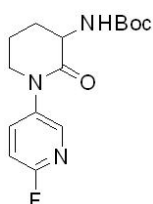
実施例 54 : (R)-1-(1-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

【化 1 4】



実施例 54A : tert-ブチル(1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート

【化 1 5】



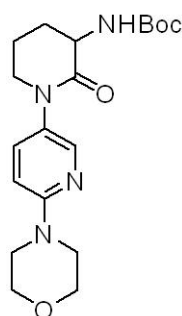
tert-ブチル(2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(5.0 g, 23 mmol)/DMF(50 mL)の溶液に、室温で、5-プロモ-2-フルオロピリジン(2.9 mL, 28 mmol)、リン酸三カリウム(9.9 g, 47 mmol)およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.41 g, 4.7 mmol)を加えた。反応混合物を、5分間窒素でパージして、ヨウ化銅(I)(0.44 g, 2.3 mmol)を入れた。反応混合物を、3分間窒素で再度パージして、60 °Cで16時間加熱した。反応混合物を、冷却して、セライトを通して濾過して、濾液を減圧濃縮した。粗製混合物を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製して、実施例 54A(3.5 g, 11 mmol, 49%収率)を白色固体として得た。MS(ESI) *m/z* : 310.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.79 (dd, *J*=2.50, 0.50 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H, *J*=8.8, 3.2 Hz), 4.18-4.05 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 2.10-1.71 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).

【 0 0 9 3 】

実施例 54B : tert-ブチル(1-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル

)カルバメート

【化 1 6】



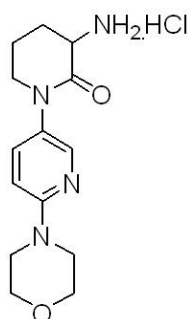
10

実施例54A(1.0 g, 3.2 mmol)/DMF(1 mL)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下において、室温で、モルホリン(0.34 g, 3.9 mmol)およびDIPEA(1.7 mL, 9.7 mmol)を加えた。反応混合物を、徐々に130 °Cに温めて、16時間攪拌した。反応混合物を、次いで室温に冷却して、セライトを通して濾過して、EtOAcで洗った。濾液を合わせて、減圧下で濃縮して、粗製化合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例54B(0.50 g, 1.3 mmol, 41%収率)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 377.5 $[M+H]^+$.

【0094】

実施例54C: 3-アミノ-1-(6-モルホリノピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン塩酸塩

【化 1 7】



20

実施例54B(0.80 g, 2.1 mmol)/1,4-ジオキサン(5 mL)の氷冷溶液に、4N HCl/1,4-ジオキサン(5.3 mL, 21 mmol)を加えて、混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を、エバポレートして、試料を、減圧下において乾燥させて、ガム様固体を得た。固体を、ジエチルエーテル(2 x 20 mL)でトリチュレートして、乾燥させて、実施例54C(0.66 g, 2.1 mmol, 99%収率)を、オフホワイトの固体として得た。生成物を、精製せずに次工程に用いた。

30

【0095】

実施例54: TEA(0.20 mL, 1.4 mmol)および1-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.15 g, 0.80 mmol)を、窒素下において、室温で、実施例54C(0.20 g, 0.64 mmol)/THF(3 mL)を、攪拌溶液に順に加えた。得られる反応混合物を、室温で、3時間攪拌した。反応混合物を、水でクエンチして、EtOAcで抽出した。有機層を、氷冷水、ブラインで洗い、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、次いでキラルHPLCにより精製して、実施例54(18 mg, 0.038 mmol, 5.9%収率)を得た。MS(ESI) m/z : 464.2 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.19 (s, 1H), 8.06 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.50 (dd, J =8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J =6.4 Hz, 1H), 4.30 (dt, J =11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.29 (dd, J =12.5, 6.1 Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H). RT = 1.521 min, 97.9%, (方法F).

40

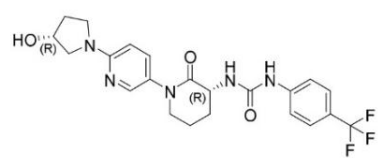
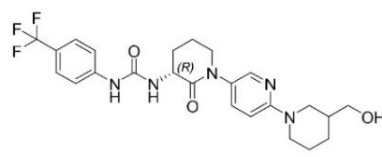
【0096】

表2に示した本発明の更なる実施例化合物を、有機合成分野の当業者には既知の実施例54

50

に記述した方法またはその改変方法の組み合わせを用いて製造した。

【表 2 3】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)&純 度	¹ H NMR
55	 <p>1-((R)-1-(6-((R)-3-ヒドロキシピ ロリジン-1-イル)ピリジン-3-イ ル)-2-オキソピペリジン-3-イル)- 3-(4-(トリフルオロメチル)フエ ニル)ウレア</p>	464	方法 F, RT = 1.61 分, 99.3%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =2.45 Hz, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 4H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.93, 2.57 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.38 (br. s., 1H), 4.23 - 4.33 (m, 1H) 3.58 (d, <i>J</i> =5.38 Hz, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 4H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 1.93 - 2.05 (m, 3H), 1.72 - 1.92 (m, 2H)
56	 <p>1-((3R)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチ ル)ピペリジン-1-イル)ピリジン- 3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イ ル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フ ェニル)ウレア</p>	492.1	方法 F, RT = 1.85 分, 97.8 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H) 8.00 (d, <i>J</i> =2.45 Hz, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 4H), 7.43 (dd, <i>J</i> =9.17, 2.57 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> =5.38 Hz, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 2H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 2.76 - 2.94 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.64 - 1.85 (m, 3H), 1.59 (br. s., 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H).

10

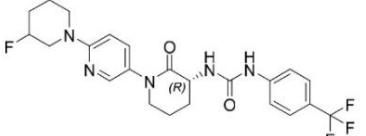
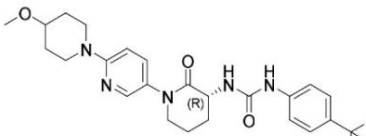
20

30

40

50

【表 2 4】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)&純 度	¹ H NMR
57	 <p>1-((3R)-1-(6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	480.2	方法 F, RT = 2.06 分, 100%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =2.69 Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 4H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.93, 2.81 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1H), 4.65 - 4.83 (m, 1H), 4.25 - 4.33 (m, 1H), 3.74 - 3.84 (m, 1H), 3.56 - 3.74 (m, 4H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.28 (dd, <i>J</i> =12.35, 5.75 Hz, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 2H), 1.71 - 1.90 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 1H)
58	 <p>(R)-1-(1-(6-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	492.1	方法 F, RT = 1.96 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.21 - 9.14 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.36 - 4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.60 (m, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.46 - 1.31 (m, 2H)

10

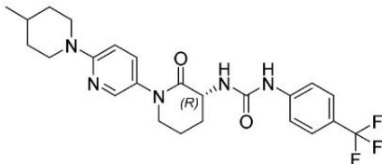
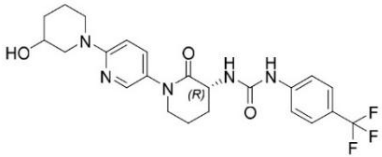
20

30

40

50

【表 2 5】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)&純 度	¹ H NMR
59	 <p>(R)-1-(1-(6-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	476.1	方法 F, RT = 2.31 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =2.69 Hz, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 4H), 7.42 (dd, <i>J</i> =9.05, 2.69 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 4H), 2.23 - 2.31 (m, 1H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.53 - 1.62 (m, 1H), 1.02 - 1.14 (m, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> =6.36 Hz, 3H).
60	 <p>1-((3R)-1-(6-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	478.1	方法 F, RT = 1.78 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H) 7.59 (s, 4H), 7.45 (d, <i>J</i> =10.03 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> =8.07 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 1H) 4.12 (br. s., 1H) 3.95 (d, <i>J</i> =11.49 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 2.88 - 2.93 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.62 (m, 4H) 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 1H).

10

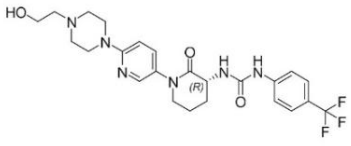
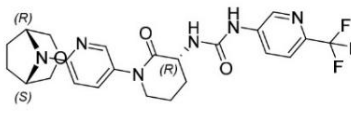
20

30

40

50

【表 2 6】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)&純 度	¹ H NMR
61	 <p>(R)-1-(1-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	507.1	方法 F, RT = 1.63 分, 100 %	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =2.69 Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 4H), 7.46 (dd, <i>J</i> =9.05, 2.69 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 1H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 3.57 - 3.66 (m, 2H), 3.51 - 3.57 (m, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 5H), 3.42 - 3.31 (m, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> =6.11 Hz, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.73 - 1.86 (m, 1H)
62	 <p>1-((R)-1-(6-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア</p>	491.3	方法 F, RT = 1.38 分, 100%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.44 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H).

10

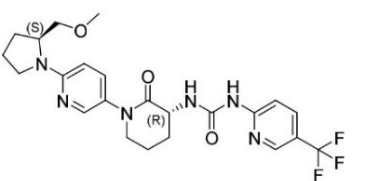
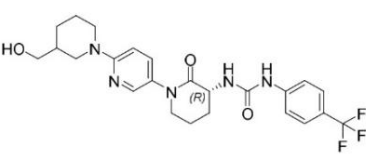
20

30

40

50

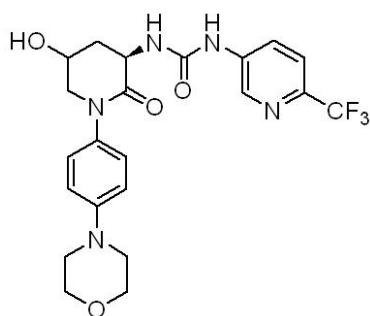
【表 2 7】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)&純 度	¹ H NMR
63	 <p>1-((R)-1-(6-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ウレア</p>	493.2	方法 F, RT = 1.67 分, 100%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 5H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.77 (m, 7H).
64	 <p>1-((3R)-1-(6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	492.1	方法 F, RT = 1.85 分, 98.1%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.20 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =2.45 Hz, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 4H), 7.43 (dd, <i>J</i> =9.05, 2.45 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> =9.05 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> =5.38 Hz, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 2H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.64 - 1.85 (m, 3H), 1.59 (br. s., 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H), 1.11 - 1.25 (m, 1H)

【0097】

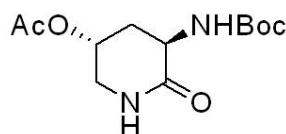
実施例65：1-((3R)-5-ヒドロキシ-1-(4-モルホリノフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ウレア

【化18】



実施例65A：trans-5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-オキソピペリジン-3-イル アセテート

【化 1 9】

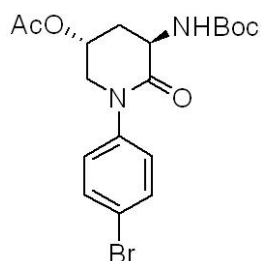


tert-ブチル trans-5-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメートを、Gordon, Sandra et al, Farmaco, 52(10), 603-608 ; 1997に見られる方法を用いて合成した。無水酢酸(20 mL, 210 mmol)を、室温で、tert-ブチル trans-(5-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート(8.0 g, 35 mmol)/ピリジン(20 mL)の溶液に加えて、
10
反応混合物を、窒素雰囲気下において、12時間攪拌した。混合物を、減圧濃縮して、実施例65A(8.0 g, 29 mmol, 85%収率)を白色固体として得た。

【 0 0 9 8】

実施例65B : trans-1-(4-ブロモフェニル)-5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-オキソピペリジン-3-イル アセテート

【化 2 0】

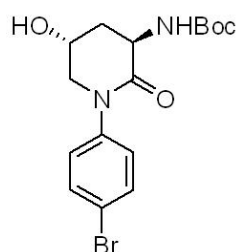


DCM(30 mL)中の実施例65A(6.0 g, 22 mmol)、4-ブロモフェニルボロン酸(5.3 g, 26 mmol)、酢酸銅(II)(4.8 g, 26 mmol)およびTEA(9.2 mL, 66 mmol)の混合物を、室温で酸素雰囲気下において、2時間攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、酢酸エチルで洗った。濾液を、減圧濃縮して、粗製生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィーにより精製して(1:4 酢酸エチル/ヘキサン)、実施例65B(3.0 g, 7.0 mmol, 32%収率)を得た。MS(ESI) m/z : 427.0/429.0(M+H)+.

【 0 0 9 9】

実施例65C : tert-ブチル(trans-1-(4-ブロモフェニル)-5-ヒドロキシ-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート

【化 2 1】



LiOH(0.19 g, 8.0 mmol)を、THF/水(1:1, 30 mL)中の実施例65B(3.4 g, 8.0 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、減圧濃縮して、揮発性物質を除去して、クエン酸水溶液を用いて酸性化した。溶液を濾過して、沈殿物を水で洗い、真空中で乾燥させた。粗製化合物を、prep HPLCにより精製して、実施例65C(2.0 g, 5.2 mmol, 65%収率)を得た。MS(ESI) m/z : 385.0/387.0 (M+H)+.

【 0 1 0 0】

実施例65D : tert-ブチル(5-ヒドロキシ-1-(4-モルホリノフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)カルバメート

10

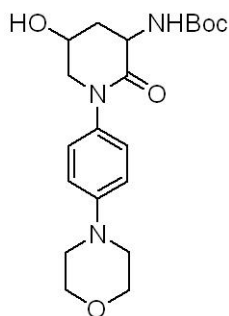
20

30

40

50

【化 2 2】



10

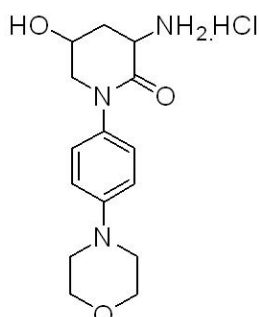
実施例65C(0.30 g, 0.78 mmol)/トルエン(2 mL)の攪拌溶液に、モルホリン(0.14 g, 0.78 mmol)およびCs₂CO₃(0.51 g, 1.56 mmol)を加えた。反応混合物を、5分間窒素でパージして、PdOAc₂(0.017 g, 0.078 mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル(0.073 g, 0.16 mmol)を入れた。反応混合物を、3分間再度窒素でパージして、100 °で16時間加熱した。反応混合物を、冷却して、セライトを通して濾過して、濾液を、減圧濃縮した。粗製混合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例65D(0.12 g, 0.22 mmol, 27.6 %)のtransエナンチオマー混合物を、淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 392.3 [M+H]⁺.

【0101】

実施例65E : 3-アミノ-5-ヒドロキシ-1-(4-モルホリノフェニル)ピペリジン-2-オン塩酸塩

20

【化 2 3】



30

実施例65D(0.15 g, 0.38 mmol)/1,4-ジオキサン(0.5 mL)の氷冷溶液に、4N HCl/1,4-ジオキサン(0.96 mL, 3.8 mmol)を加えて、混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、ガム様固体を得た。固体を、ジエチルエーテル(2 x 20 mL)でトリチュレートして、乾燥させて、実施例65E(0.12 g, 0.26 mmol, 67%)を、オフホワイトの固体として得た。MS(ESI) m/z : 291.9 [M+H]⁺.

【0102】

実施例65 : 実施例65E(0.10 g, 0.31 mmol)/DMSO(1 mL)の氷冷溶液に、K₂CO₃(0.11 g, 0.76 mmol)およびフェニル(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート(0.095 g, 0.34 mmol)を加えた。反応混合物を、徐々に室温まで温めて、15時間攪拌した。反応混合物を、シリンジフィルターを通して濾過して、減圧濃縮した。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー、次いでキラルHPLCにより精製して、実施例65(1.5 mg, 0.003 mmol, 1.0%)を得た。MS(ESI) m/z : 480.2 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.20-7.04 (m, J=8.3 Hz, 2H), 7.02-6.86 (m, J=8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 4.68-4.46 (m, 1H), 4.17 (br. s., 1H), 3.80 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.73 (br. s., 4H), 3.48 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.10 (br. s., 4H), 2.24 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H) ; RT=1.11 min, 93.2% (方法F) . SFC分離 : 保持時間 : ピーク01=6 min, ピーク02=7.8 min, ピーク03=10.7 min, & ピーク04=13.5 min ; 方法 : Column/dimensions : Luxcellulose-2(250 X 21.5)mm,5u ; 温度

40

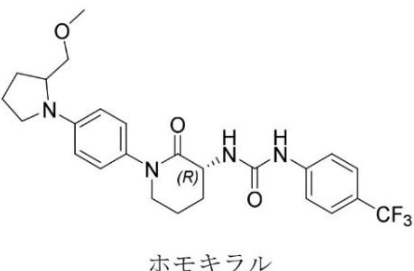
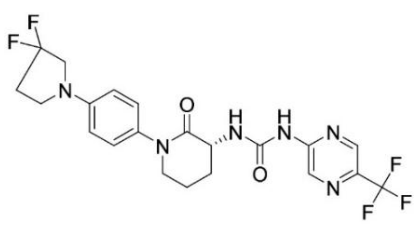
50

: 30 ; 全流量 : 70.0 g/min ; % CO₂ : 60% ; % 共溶媒 : 40% の 0.2% NH₄OH / メタノール ; 背圧 : 100 bar.

【 0 1 0 3 】

以下の表3に示した本発明の更なる実施例化合物を、有機合成分野の当業者には既知の前記実施例に記述した方法またはその改変方法の組み合わせを用いて製造した。

【 表 2 8 】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
66	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-1-(4-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	491.3	方法 F, RT = 1.96 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 7.12 - 6.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (s, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.30 (dd, J=12.6, 6.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 6H), 1.81 - 1.70 (m, 1H).
67	 <p>(R)-1-(1-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ウレア</p>	485.2	方法 F, RT = 1.82 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 7.79 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 6H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H).

10

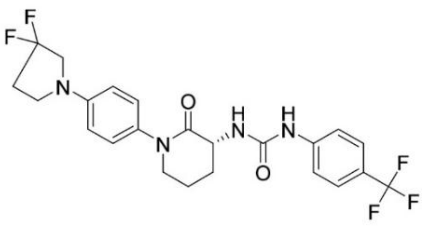
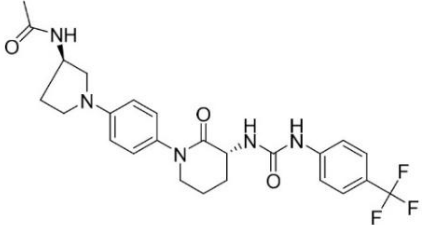
20

30

40

50

【表 2 9】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
68	 <p>(R)-1-(1-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	483.2	方法 F, RT = 2.037 分, 97.7%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 6H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H).
69	 <p>N-((S)-1-(4-((R)-2-オキソ-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド</p>	504.3	方法 F, RT = 1.662 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.19 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.62 - 8.57 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.04 (dd, J=9.5, 4.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (m, 1H).

10

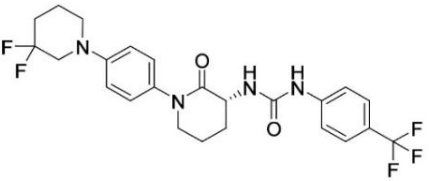
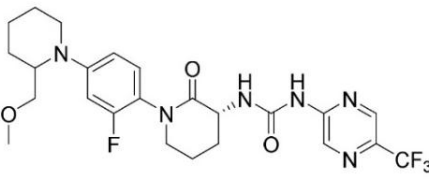
20

30

40

50

【表 3 0】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
70	 <p>(R)-1-(1-(4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	497.2	方法 F, RT = 2.060 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 4H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.28 (dd, J=12.2, 5.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 3H).
71	 <p>ホモキラル 1-((3R)-1-(2-フルオロ-4-(2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ウレア</p>	525.3	方法 F, RT = 2.065 分, 97.9%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.07 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 7.81 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 4.38 (dt, J=12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.47-3.61 (m, 2H) 3.31 (dd, J=9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.73 (d, J=0.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.69 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.47 (m, 1H).

10

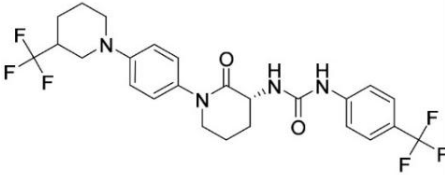
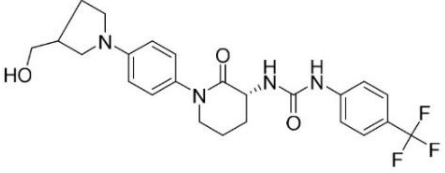
20

30

40

50

【表 3 1】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
72	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-2-オキソ-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	529.2	方法 F, RT = 2.204 分, 94.9%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 4H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 3.78 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 1H).
73	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	477.2	方法 F, RT = 1.718 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.73 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.59 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.32 (m, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.64 (m, 2H).

10

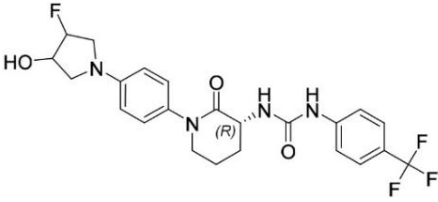
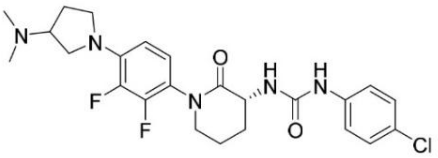
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
74	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソ ピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオ ロメチル)フェニル)ウレア</p>	481.2	方法 F, RT = 1.692 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.74 - 7.48 (m, 4H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.54 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.07 (d, J=55 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.68 - 3.38 (m, 5H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H).
75	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3- (ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)- 2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソピペ リジン-3-イル)ウレア</p>	492.2	方法 F, RT = 1.591 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 1H), 6.67 - 6.47 (m, 2H), 4.39 - 4.22 (m, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 5H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 7H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H).

10

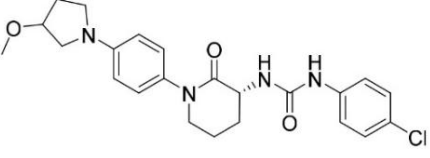
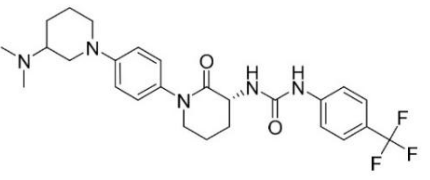
20

30

40

50

【表 3 3】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
76	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	443.2	方法 F, RT = 1.736 分, 97.5%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.63 - 6.42 (m, 3H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.58 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.41 (dd, J=10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 6H), 2.31 (dt, J=11.9, 5.7 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 1H).
77	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	504.3	方法 F, RT = 1.532 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 4H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 7H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H).

10

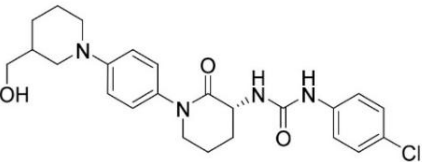
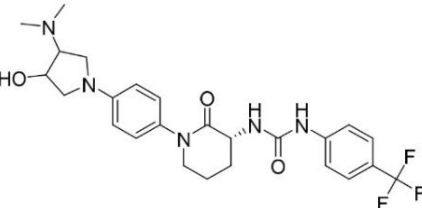
20

30

40

50

【表 3 4】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
78	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	457.3	方法 F, RT = 1.564 分, 98.5%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.55 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 4H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.96 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (dd, <i>J</i> =12.0, 10.0 Hz, 1H), 2.29 (dd, <i>J</i> =12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1H).
79	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	506.3	方法 F, RT = 1.515 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.71 - 7.47 (m, 4H), 7.05 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 5.20 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.12 (dd, <i>J</i> =9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, <i>J</i> =9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 7H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H).

10

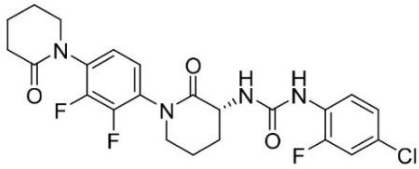
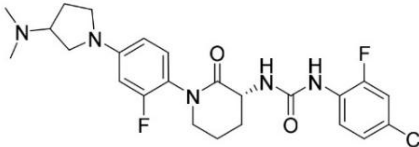
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
80	 <p>(R)-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)- 3-(1-(2,3-ジフルオロ-4-(2-オキソピペ リジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペ リジン-3-イル)ウレア</p>	495.2	方法 F, RT = 1.618 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.46 - 3.41 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 5H).
81	 <p>ホモキラル 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((3R)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリ ジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2- オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	492.2	方法 F, RT = 1.615 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.50 - 6.26 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 4H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.04 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.89-2.74 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 8H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.63 (m, 2H).

10

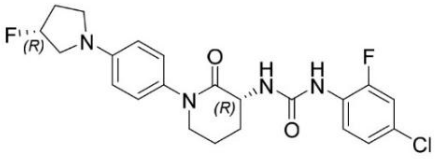
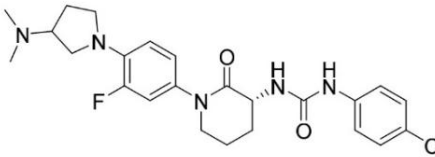
20

30

40

50

【表 3 6】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
82	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((R)-1-(4-((R)-3-フルオロピロリジン-1- イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3- イル)ウレア</p>	449.1	方法 F, RT = 1.839 分, 94.1%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.2, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 3H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.53-5.39 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 1H).
83	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3- (ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)- 3-フルオロフェニル)-2-オキソピペリ ジン-3-イル)ウレア</p>	474.2	方法 F, RT = 1.546 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 - 7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.20 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.10 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.29 (m, 2H), 4.28 (dt, J=11.6, 5.9 Hz, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.85- 2.75 (m 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 7H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 2H).

10

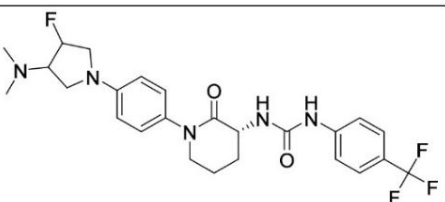
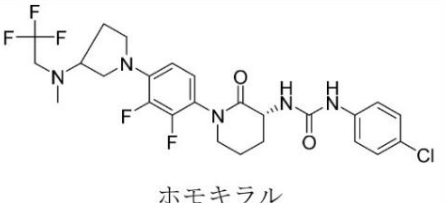
20

30

40

50

【表 3 7】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
84	 <p>ホモキラル</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	508.3	方法 F, RT = 1.406 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 4H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.61 - 5.40 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 3.41-3.25 (m, 2H), 2.63 - 2.48 (s, 6H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H).
85	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(2,3-ジフルオロ-4-(3-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	560.2	方法 F, RT = 2.184 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 1H), 6.65 - 6.47 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 4H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H).

10

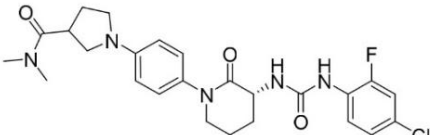
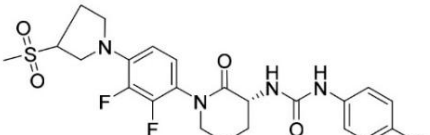
20

30

40

50

【表 3 8】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
86	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-((R)-3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ウレイド)-2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキサミド</p>	502.2	方法 F, RT = 1.649 分, 99.3%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.51 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H).
87	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(2,3-ジフルオロ-4-(3-(メチルスルホニル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	527.1	方法 F, RT = 1.618 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.36 - 2.33 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H).

10

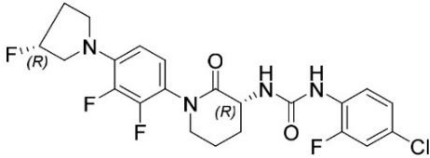
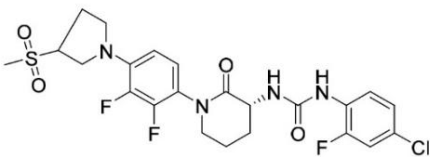
20

30

40

50

【表 3 9】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
88	 <p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((R)-1-(2,3-ジフルオロ-4-((R)-3-フルオ ロピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキ ソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	485.1	方法 F, RT = 1.936 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.67 - 6.49 (m, 1H), 5.41 (d, J=40.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.77 - 3.46 (m, 6H), 2.33 - 2.15 (m, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 1H).
89	 <p>ホモキラル 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((3R)-1-(2,3-ジフルオロ-4-(3-(メチルス ルホニル)ピロリジン-1-イル)フェニ ル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	545.1	方法 F, RT = 1.680 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.47 (m, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.43 - 2.19 (m, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 1H).

10

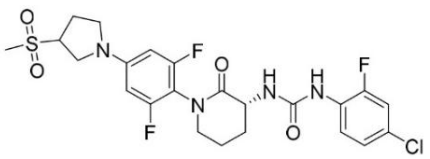
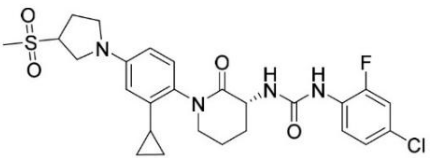
20

30

40

50

【表 4 0】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
90	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((3R)-1-(2,6-ジフルオロ-4-(3-(メチルス ルホニル)ピロリジン-1-イル)フェニ ル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	545.2	方法 F, RT = 1.733 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.11 (dt, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.30 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H).
91	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((3R)-1-(2-シクロプロピル-4-(3-(メチ ルスルホニル)ピロリジン-1-イル)フェ ニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレ ア</p>	549.2	方法 F, RT = 1.930 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=12.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 5.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 1.99 (d, J=5.1 Hz, 2H), 1.88 - 1.65 (m, 2H), 0.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 0.82 (d, J=4.4 Hz, 2H), 0.52 (d, J=4.4 Hz, 1H).

10

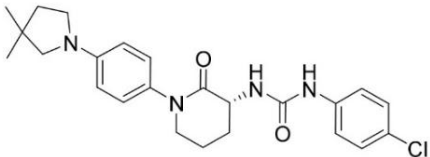
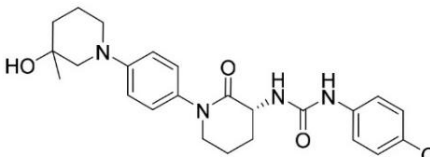
20

30

40

50

【表 4 1】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
92	 <p>ホモキラル</p> <p>(R)-1-(4-クロロフェニル)-3-(1-(4-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	441.2	方法 E, RT = 2.07 分, 99%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 - 9.15 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.74 - 6.71 (m, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.94 (td, J=1.8, 3.7 Hz, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.37 (m, 6H).
93	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	457.2	方法 F, RT = 1.8 分, 99%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 - 9.17 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.82 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.19 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.94 (td, J=1.8, 3.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 3H), 1.43 (s, 3H).

10

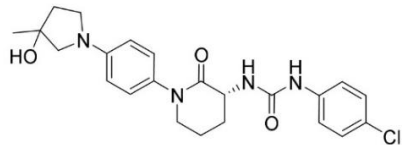
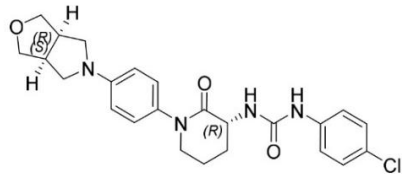
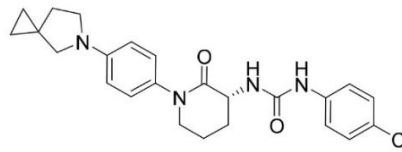
20

30

40

50

【表 4 2】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
94	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	443.1	方法 E, RT = 1.5 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.79 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 3.83 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.53 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 3H), 2.26 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).
95	 <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((R)-2-オキソ-1-(4-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)フェニル)ピペリジン-3-イル)ウレア</p>	455.2	方法 F, RT = 1.6 分, 98%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 2H).
96	 <p>(R)-1-(1-(4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア</p>	439.1	方法 E, RT = 1.76 分, 92%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.56 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 0.45 (m, 4H).

10

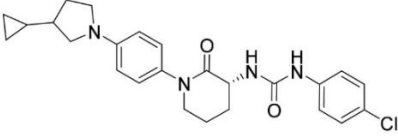
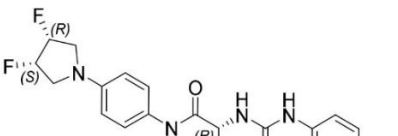
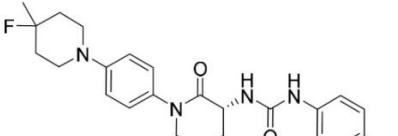
20

30

40

50

【表 4 3】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
97	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(4-(3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	453.2	方法 E, RT = 2.4 分, 99%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 6.83 - 6.73 (m, 3H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.25 (dd, J=7.6, 8.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.13 - 0.98 (m, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.48 - 0.39 (m, 2H).
98	 <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((R)-1-(4-((3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	449.2	方法 E, RT = 1.7 分, 96%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.61 - 6.53 (m, 3H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.26 (td, J=6.1, 11.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.55 (m, 4H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 1H).
99	 <p>ホモキラル</p> <p>(R)-1-(4-クロロフェニル)-3-(1-(4-(4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	459.2	方法 E, RT = 2.0 分, 98%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.97 - 8.89 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.55 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.26 (td, J=5.9, 11.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 5H), 1.34 (s, 3H).

10

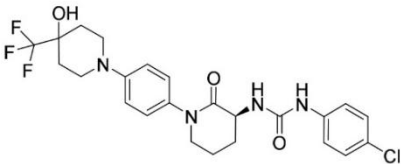
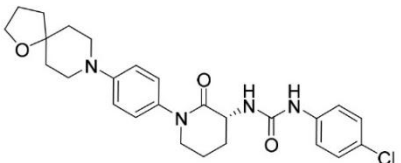
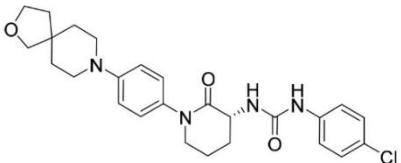
20

30

40

50

【表 4 4】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
100	 <p>ホモキラル</p> <p>(R)-1-(4-クロロフェニル)-3-(1-(4-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	511.2	方法 E, RT = 1.4 分, 99%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.54 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 4H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 5H).
101	 <p>(R)-1-(1-(4-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア</p>	483.1	方法 F, RT = 1.7 分, 99%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.42 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.48 (m, 7H).
102	 <p>ホモキラル</p> <p>(R)-1-(1-(4-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア</p>	483.2	方法 E, RT = 1.2 分, 95%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.42 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.15 (td, J=6.1, 11.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 6H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.48 (m, 4H).

10

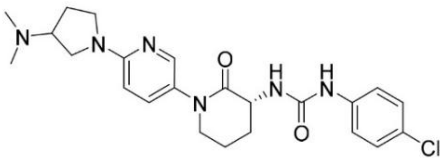
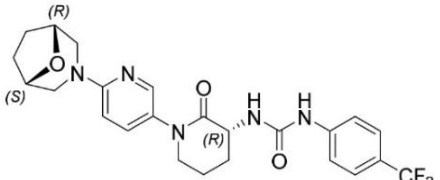
20

30

40

50

【表 4 5】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
103	 <p>ホモキラル</p> <p>1-(4-クロロフェニル)-3-((3R)-1-(6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)ウレア</p>	457.2	方法 F, RT = 1.284 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 6.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.73 - 3.49 (m, 4H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 8H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H).
104	 <p>1-((R)-1-(6-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	490.2	方法 F, RT = 1.659 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 4H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.32 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

10

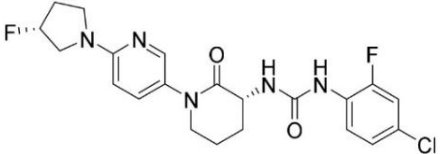
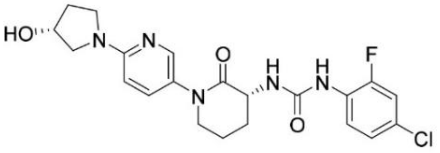
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
105	 <p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((R)-1-(6-((R)-3-フルオロピロリジン-1- イル)ピリジン-3-イル)-2-オキシピペリ ジン-3-イル)ウレア</p>	450.2	方法 F, RT = 1.181 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 7.18 (dt, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.51- 5.38 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.72 (t, J=13.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 1H).
106	 <p>1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3- ((R)-1-(6-((R)-3-ヒドロキシピロリジン -1-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキシピ ペリジン-3-イル)ウレア</p>	448.2	方法 F, RT = 1.240 分, 98.2%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 4H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.12 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 1H).

10

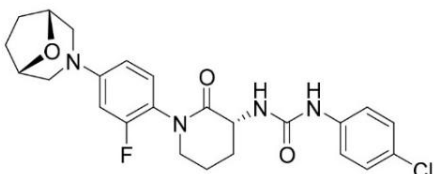
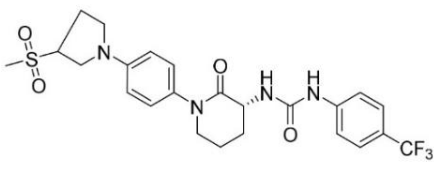
20

30

40

50

【表 4 7】

実施例	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC 方法, RT(分)& 純度	¹ H NMR
107	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア</p>	473.2	方法 F, RT = 1.968 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 5H).
108	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(メチルスルホニル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-オキソピペリジン-3-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア</p>	525.2	方法 F, RT = 1.662 分, 100%	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 4H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H).

【 0 1 0 4 】

当業者には、本願発明が前述に例示した実施例に限定されず、その本質的特性から逸脱することなく他の特定の形に具現化できることは明らかである。それゆえに、実施例は、あらゆる点で限定的ではなく説明的と見なすことが望まれ、前記実施例ではなく添付する特許請求の範囲を参照すべきであり、請求の範囲と等価の意味および範囲に入る全ての変更は本発明に包含されると意図される。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 211/76 (2006.01)	C 0 7 D 211/76	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4523 (2006.01)	A 6 1 K 31/4523	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ブラビン・スダカール・シルデ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 アミット・クマール・チャットパディヤイ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 チャンドラセカル・ラチャムレディ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ニコラス・アール・ワーツ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エレン・ケイ・キック

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 前田 恵彦

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 8 9 8 7 6 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 3 1 1 3 (W O , A 2)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 9 1 4 9 6 (W O , A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 2 0 1 3 0 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 9 8 / 0 0

C 0 7 D 4 1 3 / 0 0

C 0 7 D 4 9 1 / 0 0

C 0 7 D 2 1 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)