

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6655754号
(P6655754)

(45) 発行日 令和2年2月26日 (2020.2.26)

(24) 登録日 令和2年2月5日 (2020.2.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006.01)
 C O 7 D 401/12 (2006.01)
 C O 7 D 401/14 (2006.01)
 C O 7 D 413/14 (2006.01)
 C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 413/12 C S P
 C O 7 D 401/12
 C O 7 D 401/14
 C O 7 D 413/14
 C O 7 D 417/14

請求項の数 17 (全 274 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-503918 (P2019-503918)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月27日 (2017.7.27)
 (65) 公表番号 特表2019-525927 (P2019-525927A)
 (43) 公表日 令和1年9月12日 (2019.9.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/068990
 (87) 国際公開番号 W02018/019929
 (87) 国際公開日 平成30年2月1日 (2018.2.1)
 審査請求日 平成31年3月14日 (2019.3.14)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2016/068052
 (32) 優先日 平成28年7月28日 (2016.7.28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 517248845
 イドーシア ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 I D O R S I A P H A R M A C E U T I
 C A L S L T D
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘー
 ゲンハイマーマットヴェーグ 9 1
 H E G E N H E I M E R M A T T W E G
 9 1, 4 1 2 3 A L L S C H W I L,
 S W I T Z E R L A N D

(74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

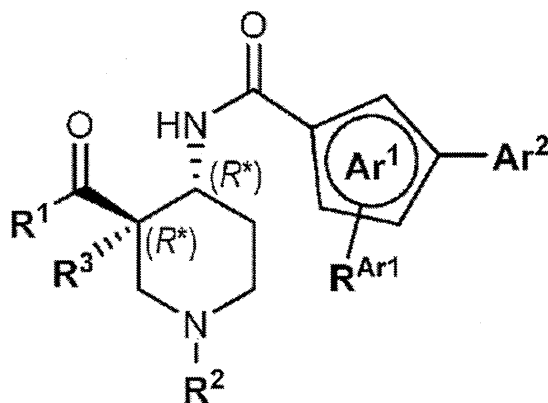
(54) 【発明の名称】 ピペリジンCXC R 7 受容体調節剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】



式 (I)

式中、

ピペリジン環の2個の置換基：R¹ - C O - 及び - N H - C O - A r¹ - A r² は相対的
 トランス配置にあり；

Ar^1 はオキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、又はトリアゾールから選択される 5 員のヘテロアリーレン基を表し、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 基と Ar^2 は、 Ar^1 の環原子にメタ配置で結合し；前記 5 員のヘテロアリーレンは、未置換であるか、又は、1 個の R^{Ar^1} により置換され； R^{Ar^1} は、メチル、メトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシを表し；

Ar^2 は、フェニル又は 6 員のヘテロアリールを表し；前記のフェニル又は 6 員のヘテロアリールは、1、2 又は 3 個の置換基により独立に置換され、前記置換基は、フルオロ、クロロ、メチル、シアノ、メトキシ又は (C_1) フルオロアルキルから独立に選択され； R^1 は $\text{R}^{\text{N}^1} \text{R}^{\text{N}^2} \text{N}-$ を表し、

— R^{N^1} は、

— 水素；

— (C_{1-6}) アルキル；

— (C_{1-6}) アルキルであって、1 個の

— ヒドロキシ；

— (C_{1-3}) アルコキシ；

— 2-ヒドロキシーエトキシ；

— $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ；

— $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-3})$ アルキル；

— シアノ；

— (C_{1-3}) フルオロアルコキシ；

— $-\text{NR}^{\text{N}^3} \text{R}^{\text{N}^4}$ (R^{N^3} 及び R^{N^4} は、独立に、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表す。)；

により置換された上記の (C_{1-6}) アルキル；

— (C_{2-6}) アルキニル；

— (C_{2-5}) フルオロアルキル；

— (C_{1-4}) アルコキシ；

— 2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-エチル；

— 基- L^1-Cy^1 ；

(— L^1 は、直接結合、 $-(\text{C}_{1-3})$ アルキレン—又は $-(\text{C}_{3-5})$ シクロアルキレン—を表し；

— Cy^1 は (C_{3-6}) シクロアルキルを表し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルは任意に 1 個の環酸素原子を有し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、未置換であるか；又は、1 個のフルオロ、メチル若しくはヒドロキシ、 $-\text{CO}-$ (C_{1-4}) アルコキシ若しくはシアノにより置換されるか；又は、2 個のフルオロにより置換されるか、又は、メチル及び 2 個のフルオロの 3 個の置換基により置換される。)；

— 基- L^2-Ar^3

(— L^2 は、直接結合； $-(\text{C}_{1-4})$ アルキレン—；* $-(\text{C}_{3-5})$ シクロアルキレン— (C_{0-2}) アルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し、アスタリスクは Ar^3 が結合する結合を示す、上記 * $-(\text{C}_{3-5})$ シクロアルキレン— (C_{0-2}) アルキレン—；* $-(\text{C}_{1-2})$ アルキレン— (C_{3-5}) シクロアルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し、アスタリスクは Ar^3 が結合する結合を示す、上記 * $-(\text{C}_{1-2})$ アルキレン— (C_{3-5}) シクロアルキレン—；又は、1 個のヒドロキシ、トリフルオロメチル若しくは $-\text{CO}-$ (C_{1-4}) アルコキシにより置換された $-(\text{C}_{1-3})$ アルキレン—；を表し；

— Ar^3 は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表し；前記フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；前記置換基は、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、 (C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 が、ピリジル又はピリミジニルである 6 員のヘテロア

10

20

30

40

50

リールを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい。) ;

を表し;かつ、

R^{N2} は、独立に、水素、 (C_{1-4}) アルキル又は (C_{2-3}) フルオロアルキルを表すか;

— 又は、 R^{N1} 及び R^{N2} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、

— アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニル;又は、

— モルフォリニル;

から選択される4~6員環を形成し;

前記アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニルは、それぞれ独立に、

— 未置換であるか;

— 又は、1個のフルオロ、メチル又はヒドロキシにより置換されるか;

— 又は、2個のフルオロにより置換されるか;

— 又は、1個の Ar^4 により置換され、 Ar^4 は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表し;前記フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され;前記置換基は、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され;

R^2 は、

— 水素;

— (C_{1-6}) アルキル;

— 1個の (C_{1-3}) アルコキシ又はヒドロキシにより置換された (C_{2-6}) アルキル;

— (C_{3-5}) アルケニル (特にアリル) ;

— シアノ-メチル;

— (C_{2-3}) フルオロアルキル;

— (C_{3-8}) シクロアルキル— (C_{0-3}) アルキルであって、前記 (C_{3-8}) シクロアルキルが未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基が、 (C_{1-3}) アルキル、フルオロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ— (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-3}) アルコキシ又は (C_{1-3}) フルオロアルキルから独立に選択される、上記 (C_{3-8}) シクロアルキル— (C_{0-3}) アルキル;

— チェタン-3-イル;

— (C_{3-8}) シクロアルケニル— (C_{1-3}) アルキル;又は、

— Ar^5-CH_2- (Ar^5 はフェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表し、前記フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基は、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される。) ;

を表し;

R^3 は、水素又はメチルを表す。

【請求項2】

ピペリジン環の2個の置換基: R^1-CO- 及び $-NH-CO-Ar^1-Ar^2$ が相対的トランス配置にあり、ピペリジン環の3及び4位における2個の不斉炭素原子の絶対配置が(3S, 4S)である、式(I_S)の化合物でもある請求項1に定義する式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩:

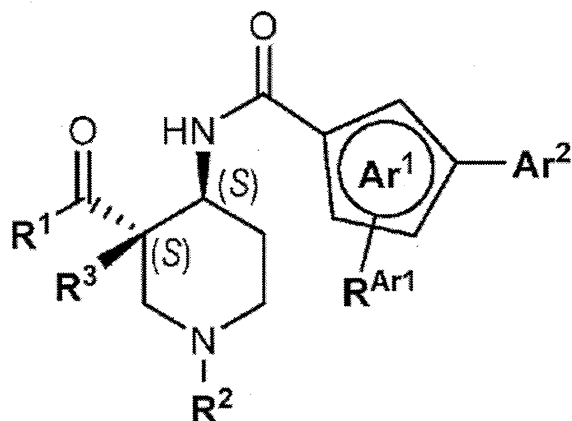
10

20

30

40

【化 2】



式 (I s)

【請求項 3】

R³ が水素を表す；

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Ar¹ が、オキサゾール-2, 5-ジイル、オキサゾール-2, 4-ジイル、イソオキサゾール-3, 5-ジイル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2, 5-ジイル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-3, 5-ジイル、又は、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-1, 4-ジイルを表し；前記 5 員のヘテロアリーレンが未置換である；

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

Ar² が、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニルを表し；前記置換基の 1 又は 2 個はフルオロ、クロロ及びメチルから独立に選択され、残り（存在する場合）はフルオロである；

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R¹ が R^{N1} R^{N2} N-を表し、— R^{N1} が、— (C₁₋₆) アルキル；

— 1 個の

— ヒドロキシ；

— (C₁₋₃) アルコキシ；

— 2-ヒドロキシ-エトキシ；

— —CO—NH₂；— —SO₂—(C₁₋₃) アルキル；

— シアノ；

— (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；

— —NR^{N3} R^{N4} (R^{N3} 及び R^{N4} は、独立に、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。)；

により置換された (C₁₋₆) アルキル；— (C₂₋₆) アルキニル；— (C₂₋₅) フルオロアルキル；

— 2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エチル；

— 基-L¹-Cy¹；

(— L¹ は、直接結合、—(C₁₋₃) アルキレン—又は—(C₃₋₅) シクロアルキレン—を表し；

10

20

30

40

50

— — — C_y^1 は (C_{3-6}) シクロアルキルを表し、前記 (C_{3-6}) シクロアルキルは任意に 1 個の環酸素原子を有し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、未置換であるか；又は、1 個のフルオロ、メチル、ヒドロキシ、 $-CO-(C_{1-4})$ アルコキシ又はシアノにより置換されるか；又は、2 個のフルオロにより置換されるか、又は、メチル及び 2 個のフルオロの 3 個の置換基により置換される。)；

— — 基 $-L^2-Ar^3$

(— — — L^2 は、 $-(C_{1-4})$ アルキレン—； $-(C_{3-5})$ シクロアルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが任意に 1 個の環酸素原子を有する、上記 $-(C_{3-5})$ シクロアルキレン—；* $-(C_{3-5})$ シクロアルキレン—(C_{1-2}) アルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し、アスタリスクは Ar^3 が結合する結合を示す、上記 * $-(C_{3-5})$ シクロアルキレン—(C_{1-2}) アルキレン—；* $-(C_{1-2})$ アルキレン—(C_{3-5}) シクロアルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し、アスタリスクは Ar^3 が結合する結合を示す、上記 * $-(C_{1-2})$ アルキレン—(C_{3-5}) シクロアルキレン—；又は、1 個のヒドロキシ若しくはトリフルオロメチルにより置換された $-(C_{1-3})$ アルキレン—を表し；

— — — Ar^3 は、1 個の酸素原子及び 1 若しくは 2 個の窒素原子を有するフェニル若しくは 5 員のヘテロアリアル、又は、1 若しくは 2 個の窒素原子を有する 6 員のヘテロアリアルを表し；前記フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリアルは、独立に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；前記置換基は、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 が、ピリジル又はピリミジニルである 6 員のヘテロアリアルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれの N-オキシドの形態で存在してもよい。)；

を表し；

— R^{N^2} が、独立に、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表す；

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 が $R^{N^1}R^{N^2}N-$ を表し、

— R^{N^1} が、

— — (C_{3-6}) シクロアルキルであって、前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが任意に 1 個の環酸素原子を有し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが、独立に、未置換であるか、又は、1 個のフルオロ、メチル若しくはヒドロキシにより置換されるか、又は、2 個のフルオロにより置換されるか、又は、メチル及び 2 個のフルオロの 3 個の置換基により置換された、上記 (C_{3-6}) シクロアルキル；

— — (C_{3-6}) シクロアルキル—(C_{1-3}) アルキレン—であって、前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが 1 個の環酸素原子を任意に有する、上記 (C_{3-6}) シクロアルキル—(C_{1-3}) アルキレン—；

— — (C_{3-6}) シクロアルキル—(C_{3-5}) シクロアルキレン—；

— — フェニル—(C_{1-4}) アルキレン—であって、前記フェニルが、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニル—(C_{1-4}) アルキレン—；

— — フェニル—(C_{1-3}) アルキレン—であって、前記—(C_{1-3}) アルキレン—が 1 個のヒドロキシにより置換された、上記フェニル—(C_{1-3}) アルキレン—；

— — フェニル—(C_{3-5}) シクロアルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し、前記フェニルが、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニル—(C_{3-5}) シクロアルキレン

10

20

30

40

50

—；

— フェニル— (C_{3-5}) シクロアルキレン— (C_{1-2}) アルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有し、前記フェニルが、未置換であるか又は1個のハロゲンにより置換された、上記フェニル— (C_{3-5}) シクロアルキレン— (C_{1-2}) アルキレン—；

— フェニル— (C_{1-2}) アルキレン— (C_{3-5}) シクロアルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有する、上記フェニル— (C_{1-2}) アルキレン— (C_{3-5}) シクロアルキレン—；

— 5員のヘテロアリール— (C_{1-3}) アルキレン—であって、前記5員のヘテロアリールが、1個の酸素原子及び1又は2個の窒素原子を有し；前記5員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記5員のヘテロアリール— (C_{1-3}) アルキレン—；

— 6員のヘテロアリール— (C_{1-4}) アルキレン—であって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され；Ar³がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリール— (C_{1-4}) アルキレン—；

— 6員のヘテロアリール— (C_{1-3}) アルキレン—であって、前記— (C_{1-3}) アルキレン—が、1個のヒドロキシ又はトリフルオロメチルにより置換され；前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有する、上記6員のヘテロアリール— (C_{1-3}) アルキレン—；

— 6員のヘテロアリール— (C_{3-5}) シクロアルキレン—であって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され；Ar³がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリール— (C_{3-5}) シクロアルキレン—；

— 6員のヘテロアリール— (C_{3-5}) シクロアルキレン— (C_{1-2}) アルキレン—であって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが未置換である、上記6員のヘテロアリール— (C_{3-5}) シクロアルキレン— (C_{1-2}) アルキレン—；

を表し、かつ、

R^{N2}が、独立に、水素又は(C_{1-4}) アルキル；

を表すか；

— 又は、R^{N1}が(C_{1-3}) アルキルを表し；かつ、R^{N2}が、水素又はメチルを表す；

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R¹がR^{N1} R^{N2} N—を表し、

— R^{N1}が、

— (C_{3-6}) シクロアルキル— (C_{1-3}) アルキレン—であって、前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが1個の環酸素原子を任意に有する、上記 (C_{3-6}) シクロアルキル— (C_{1-3}) アルキレン—；

— フェニル— (C_{1-4}) アルキレン—であって、前記フェニルが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(

10

20

30

40

50

C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニル(C_{1-4}) アルキレンー；

―― フェニル(C_{3-5}) シクロアルキレンーであって、前記(C_{3-5}) シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有し、前記フェニルが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニル(C_{3-5}) シクロアルキレンー；

―― 6員のヘテロアリールー(C_{1-4}) アルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリールー(C_{1-4}) アルキレンー；

―― 6員のヘテロアリールー(C_{3-5}) シクロアルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリールー(C_{3-5}) シクロアルキレンー；

を表し；

R^{N2} が、独立に、水素又は(C_{1-4}) アルキルを表す；

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^1 が $R^{N1}R^{N2}N-$ を表し、

―― R^{N1} が、

―― 6員のヘテロアリールー(C_{1-4}) アルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリールー(C_{1-4}) アルキレンー；

―― 6員のヘテロアリールー(C_{3-5}) シクロアルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリールー(C_{3-5}) シクロアルキレンー；

を表し；

R^{N2} が、独立に、水素又はメチルを表す；

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^2 が、

―― (C_{3-8}) シクロアルキルー(C_{1-3}) アルキルであって、前記(C_{3-8}) シクロアルキルが未置換であるか；又は、1個の置換基により置換され、前記置換基が(C_{1-3}) アルキル、フルオロ又は(C_{1-3}) フルオロアルキルであるか；又は、2個の

10

20

30

40

50

フルオロにより置換された、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル - (C₁ - 3) アルキル；
又は、

— (C₃ - 8) シクロアルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基が、(C₁ - 3) アルキル (特にメチル) 又はフルオロから独立に選択される、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル；

を表す；

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R² が、

10

— 未置換の (C₃ - 8) シクロアルキル - (C₁ - 3) アルキル；又は、

— 未置換の (C₃ - 6) シクロアルキル；又は、

— (C₃ - 8) シクロアルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが2個のフルオロにより置換された、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル；又は、

— (C₃ - 8) シクロアルキル - (C₁ - 3) アルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが、1個のメチル、フルオロ又は (C₁) フルオロアルキルにより置換されるか；又は、2個のフルオロにより置換された、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル - (C₁ - 3) アルキル；

を表す；

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項12】

下記からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；

(3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド；

(3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド；

(3 R, 4 R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメチルアミド；

30

(3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R, 4 R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルアミド；

(3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルアミド；

40

(3 R, 4 R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルアミド；

(3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルアミド；

(3 R, 4 R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド；

50

(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [2

50

[illegible]

- イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1 R)-2-エトキシ-1-メチル-エチル)-アミド;
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1 S)-2-エトキシ-1-メチル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1 R)-2-エトキシ-1-メチル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1 S)-2-エトキシ-1-メチル-エチル)-アミド;
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド;
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 R)-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 R)-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 R)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル]-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 R)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル]-アミド;
 (3 R, 4 R)-1-((1 R, 2 R)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(
 2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
 ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3 R, 4 R)-1-((1 S, 2 S)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(
 2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
 ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3 R, 4 R)-1-((1 R, 2 S)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(
 2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
 ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3 R, 4 R)-1-((1 S, 2 R)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(
 2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
 ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3 S, 4 S)-1-((1 R, 2 R)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(
 2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
 ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

50

50

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェ

50

ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸
 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロ
 - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カル
 ボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド;
(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド;
(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 10
 (1 - ピラジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1
 - ピラジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (シ
 アノ - ジメチル - メチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (シ
 アノ - ジメチル - メチル) - アミド; 20
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1
 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェ
 ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸
 [1 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメ
 チルアミド;
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) 30
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((
 R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(
 R) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド;
 (3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール -
 3 - カルボニル] - アミノ} - 1 - イソプロピル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチル
 - フェネチル - アミド;
 (3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール -
 3 - カルボニル] - アミノ} - 1 - イソプロピル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチル 40
 - フェネチル - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチ
 ル - フェネチル - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチ
 ル - フェネチル - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェ
 ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸
 メチル - フェネチル - アミド; 50

50

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール -

50

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - ((1S) - 3, 3 - ジメチル - シクロヘキシル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメチルアミド ;

50

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - ((1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル

50

50

10

20

30

40

50

3-カルボニル] -アミノ} -1- ((1 S, 2 S) -2-ヒドロキシ-シクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ((1 R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;

(3 S, 4 S) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- ((1 S, 2 S) -2-ヒドロキシ-シクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ((1 S) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;

(3 S, 4 S) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-メトキシ-エチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (1, 1, 2, 2, 2-d₅-エチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 R, 4 R) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3 R, 4 R) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3 R, 4 R) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 R, 4 R) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 R, 4 R) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;

(3 S, 4 S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)

10

20

30

40

50

- イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2
 -メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1 R)-1-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1 S)-1-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((10
 R)-1-フェニル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ベン
 ジルアミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 [(1 R)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド; 20
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 [(1 S)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R)-1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 -ピリジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ 30
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 -ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 -ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1 40
 -メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド; 50

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1
- メチル - 1 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - エチル]
- アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((1 R)
- 1 - イソオキサゾール - 3 - イル - エチル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((1 S)
- 1 - イソオキサゾール - 3 - イル - エチル) - アミド ;

10

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(1 R)
- 1 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - エチル] - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(1 S)
- 1 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - エチル] - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R)
- 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[1 - メチル - 1 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - エ
チル] - アミド ;

20

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジクロロフェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジクロロフェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 3, 4 - トリフルオ
ロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カ
ルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

30

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 3, 4 - トリフルオ
ロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カ
ルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル) - アミド ;

40

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[1 - (2 - メトキシフェニル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール -
3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)
- ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - ア
ミド ;

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール -
3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - ((1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル

50

)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1R, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-((1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル)-アミド];

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-((1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル)-アミド];

(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-シアノ-シクロブチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-シアノ-シクロブチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-(1-ジフルオロメチル-シクロプロピルメチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-ピペリジン-3-

10

20

30

40

50

カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソブチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-ベンジル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロブチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチル-メチル-アミド；
 (3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-
 (2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 メチル-
 (2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-(1R)-2, 2-ジフルオロ-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-ア
 ミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)
 -アミド；
 (3S, 4S)-1-(1S)-2, 2-ジフルオロ-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-ア
 ミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)
 -アミド；
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(3-フルオロ-プロピル)-ピペリジン-3-カル
 ボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3R, 4R)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-ピペリジン
 -3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン
 -3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
 カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-アリル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオ
 キサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-プロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブチルメチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-スピロ[2. 3]ヘキサ-5-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-(シクロプロピル-(d₂-メチル))-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-フルオロシクロプロピルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-フェニル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;

1-[(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボニル]-アミノ]-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-フェニル-シクロブチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ

10

20

30

40

50

ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
ベンジル- (2-フルオロ-エチル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (3-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-フルオロ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[2- (2-クロロ-フェニル) - エチル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((R) - 2-フェニル-アゼチジン-1-
カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((S) - 2-フェニル-アゼチジン-1-
カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (3-クロロ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - シクロブチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[(R) - 1- (2-メトキシ-フェニル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[(S) - 1- (2-メトキシ-フェニル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[(R) - 1- (3-ブromo-フェニル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-ヒドロキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (1-オキシ-ピリミジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((R) - 2-ピリミジン-2-イル-ピロ
リジン-1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((S) - 2-ピリミジン-2-イル-ピロ
リジン-1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

10

20

30

40

50

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((R)-2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((S)-2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-ベンジル-オキセタン-3-イル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-オキセタン-3-イルメチル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [3-(3-クロロフェニル)-オキセタン-3-イル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(S)-1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3R, 4R)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (

10

20

30

40

50

1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；及び
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド。

【請求項13】

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミドである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

有効成分としての請求項1～13のいずれか1項に記載の1又は2種以上の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の治療上不活性な賦型剤とを含む医薬組成物。

【請求項15】

医薬として使用するための、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

有効成分として、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、癌、自己免疫異常、炎症性疾患、移植拒絶又は線維症の予防用又は治療用の治療剤。

【請求項17】

癌、自己免疫異常、炎症性疾患、移植拒絶又は線維症の予防又は治療のための医薬の製造における、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は式(I)の新規なピペリジン誘導体に関し、これはCXCL11/CXCL12受容体CXCR7調節剤として医薬に適しており、また、本発明は、式(I)の化合物

10

20

30

40

50

の製造方法、式（I）の化合物を1又は2種以上含有する医薬組成物、及びCXCL11／CXCL12受容体CXCR7調節剤としての式（I）の化合物の使用を含む関連した側面に関する。本発明はさらに、癌（特に、悪性神経膠腫（malignant glioma）、多形膠芽腫（glioblastoma multiforme）を含む脳腫瘍；神経芽細胞腫；膵臓腺癌／膵管腺癌を含む膵臓癌；結腸癌、肝細胞癌を含む消化器癌；カポジ肉腫；成人T細胞白血病を含む白血病；リンパ腫；肺癌；乳癌；横紋筋肉腫；前立腺癌；食道扁平上皮癌；口腔扁平上皮癌；子宮体癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；転移性癌；肺転移；黒色腫及び転移性黒色腫を含む皮膚癌；膀胱癌；多発性骨髄腫；骨肉腫；頭頸部癌；並びに腎明細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌）の治療における、1又2種以上の治療剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせた式（I）の化合物及びそれらの医薬としての使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ケモカイン受容体は、ペプチド性のケモカインリガンドに高い親和性で結合するGタンパク質共役受容体（GPCR）の一群である。ケモカイン受容体の主な機能は、安静時及び炎症時において、白血球のリンパ器官及び組織への輸送をガイドすることであるが、ある種のケモカイン受容体は、非造血系細胞及びそれらの前駆細胞に対する役割を持つことが知られている。

【0003】

CXCR7（別名、ACKR3、別名、RDC1、別名、CMKOR1、別名、GPR159）には2種のケモカインリガンドが知られている：CXCL12（別名、ストロマ細胞由来因子1、SDF-1；別名、前駆B細胞増殖刺激因子、PBSF）及びCXCL11（別名、1-TAC、別名、INF-γ誘導性T細胞化学誘引物質（INF-γ-inducible T cell attractant））。

20

【0004】

ストロマ由来の化学誘引物質であるCXCL12は、免疫監視機構及び炎症性反応の制御に関与する。CXCL12は、骨髄ストロマ細胞、内皮細胞、心臓、骨格筋、肝臓、脳、腎臓、柔細胞より分泌され、幹細胞増殖、生存及び造血／前駆体の骨髄へのホーミングにおいて本質的な役割を担う（Rankin SMら；Chemokine and adult bone marrow stem cells；Immunol Lett. 2012、145（1-2）：47-54）。また、CXCL12は、骨髄由来前駆細胞を脈管形成部位に動員する。さらに、CXCL12は発癌において重要な役割を果たす。CXCL12は、内皮前駆細胞及び骨髄由来免疫抑制細胞の腫瘍部位及び他の骨髄由来細胞への動員を促進する。さらに、CXCL12は、腫瘍進行と関連した血管新生（angiogenesis）／脈管形成（vasculogenesis）を制御し、循環腫瘍細胞の転移部位への播種に重要な役割を担う。その走化機能に加え、CXCL12は腫瘍細胞の増殖、運動性及び生存を制御することが示された（Kryczek Iら；CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers；Cancer Res. 2005、65（2）：465-72；Teicher BAら；CXCL12（SDF-1）／CXCR4 pathway in cancer；Clin Can Res. 2010、16（11）：2927-31；Domanska UMら；A review on CXCR4／CXCL12 axis in oncology：no place to hide；European J of cancer. 2013、49（1）：219-30）。

30

40

【0005】

CXCR7に加えて、CXCL12はCXCR4（別名、フュージン、別名、白血球由来7回膜貫通型ドメイン受容体；LESTR、別名、D2S201E、別名、7回膜貫通型セグメント受容体、別名、HM89、別名、リポ多糖類付随タンパク3；lap3、別

50

名、LPS付随タンパク3)に結合し、活性化し、CXCL11はCXCR3(別名、GPR9、別名、CD183)に結合し、活性化する。

【0006】

従って、CXCR7とそのリガンドであるCXCL12及びCXCL11との相互作用(以下、CXCR7軸と記載する)は、体内の特定の部位、特に炎症、免疫障害及び免疫機能障害部位への受容体担持細胞のガイドに関わっており、また、組織障害、アポトーシス誘導、細胞増殖及び血管新生抑制にも関連している。CXCR7及びそのリガンドは、癌、自己免疫異常、炎症、感染症、移植拒絶、線維症及び神経変性を含む種々の病的状態において、上方制御されて強く発現している。

【0007】

癌は全世界の主要な死因の1つである。腫瘍は、異常に増殖する悪性癌細胞に加えて、機能的に支持する微小環境からなる。この腫瘍微小環境は、複雑に配置された細胞、細胞外マトリクス成分及びシグナル伝達分子からなり、ストロマ及び腫瘍細胞間のコミュニケーションの変化により確立される。腫瘍が大きくなるに従い、(血管の成長を促進する)血管新生因子等の、腫瘍の成長を助長することができ、又は、宿主の免疫応答の攻撃を避けることができる種々の因子の産生を誘引する。CXCL12は腫瘍内で産生される血管新生及び免疫調節因子である。

【0008】

本発明のCXCR7調節剤は、単独で又は組み合わせて、CXCL11/CXCL12受容体CXCR7の発現が癌における病気の進行と関連する癌(特に、膵臓癌、膵臓腺癌、乳癌、ホルモン抵抗性前立腺癌、腎細胞癌、子宮頸部癌、子宮頸部上皮内腫瘍、甲状腺乳頭癌、膀胱癌、ユーイング肉腫、結腸癌、大腸癌、肺癌、肺腺癌、非小細胞性肺癌、髄膜腫、MALTリンパ腫、有刺細胞癌、神経内分泌腫瘍、鼻咽頭癌、多形膠芽腫、星膠細胞腫、神経膠腫、肝細胞癌、エストロゲン陽性乳癌、骨肉腫、胆嚢癌、腎腫瘍及び腎細胞癌)において有用であろう。また、CXCR7は、白血病、腺癌、脳転移、多発性骨髄腫、頭頸部癌、原発性皮膚黒色腫(primary cutaneous melanoma)、黒色腫、転移性黒色腫、横紋筋肉腫、下垂体腺腫、口腔扁平上皮癌、口腔腫瘍、リンパ形質細胞性リンパ腫、成人T細胞白血病、脳腫瘍、食道扁平上皮癌、食道癌、卵巣悪性腫瘍、リンパ腫、ウイルス誘発性腫瘍、耳鼻咽喉新生物、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、甲状腺癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮体癌、神経芽細胞腫、消化器癌、リンパ増殖性疾患、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、胃癌、神経鞘腫及び絨毛癌、悪性胸膜中皮腫、神経性腫瘍、髄膜腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、口腔白板症、カポジ肉腫及び胞巣状(alveolar)横紋筋肉腫においても発現している(概説についてはSunら参照;CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression;Cancer Metastasis Rev. 2010、29(4)、709-722)。

【0009】

本発明のCXCR7調節剤は、単独で又は組み合わせて、実験疾患モデルにおいて、単剤として、又は、細胞毒性療法と組み合わせて、siRNA、shRNA、マイクロRNA、過剰発現、CXCR7ノックアウト動物、CXCR7アゴニスト、CXCR7アンタゴニスト、抗体又はナノボディを用いたCXCR7調節が腫瘍成長に影響を与えることが示された疾患において有用であると考えられ、そのような疾患には、特に、肝細胞癌(Xue TCら;Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential;Exp Ther Med. 2012、3(1):117-123;Zhengら;Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells;Journal of Experim

10

20

30

40

50

ental and Clinical Cancer Research. 2010、
 11;29:31)、カポジ肉腫 (Raggo Cら; Novel cellular
 genes essential for transformation of en-
 dothelial cells by Kaposi's sarcoma-asso-
 ciated herpesvirus; Cancer Res. 2005、65 (12)
) : 5084-95)、T細胞白血病 (Jin Zら; CXCR7 is induci-
 ble by HTLV-1 Tax and promotes growth and
 survival of HTLV-1-infected T cells; Int
 J Cancer. 2009、125 (9) : 2229-35)、リンパ腫 (Bur-
 ns JMら; A novel chemokine receptor for SD 10
 F-1 and I-TAC involved in cell survival,
 cell adhesion, and tumor development; J
 Exp Med. 2006、203 (9) : 2201-13)、肺癌、乳癌 (Miao
 Zら; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung
 tumor growth in vivo and is expressed on
 tumor-associated vasculature. PNAS. 2007、
 104 (40) : 15735-40)、横紋筋肉腫 (Grymula Kら; Overl-
 apping and distinct role of CXCR7-SDF-1/
 ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating
 metastatic behavior of human rhabdomyosa 20
 rcomas; Int J cancer. 2010、127 (11) : 2554-68
)、前立腺癌 (Wang Jら; The role of CXCR7/RDC1 as
 a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in
 prostate cancer; J Biol Chem. 2008、283 (7)
) : 4283-94)、膵臓癌 (Shakir Mら; The chemokine r-
 eceptors CXCR4/CXCR7 and their primary h-
 eterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/h-
 igh mobility group box 1 in pancreatic c-
 ancer growth and development: finding flo-
 w; Pancreas. 2015、44 (4) : 528-34)、食道扁平上皮癌 (Zh- 30
 ou SMら; miR-100 suppresses the proliferat-
 ion and tumor growth of esophageal squam-
 ous cancer cells via targeting CXCR7; Onc-
 ol Rep. 2016、35 (6) : 3453-9)、子宮体癌 (Long Pら; I-
 nhibition of CXCR4 and CXCR7 for reducti-
 on of cell proliferation and invasion in
 human endometrial cancer; Tumour boil. 20
 16、37 (6) : 7473-80)、甲状腺乳頭癌 (Zhang Hら; The ch-
 emokine receptor CXCR7 is a critical reg-
 ulator for the tumorigenesis and develop 40
 ment of papillary thyroid carcinoma by i-
 nducing angiogenesis in vitro and in viv-
 o; Tumour boil. 2016、37 (2) : 2415-23)、口腔扁平上皮
 癌 (Chen Nら; CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis contri-
 butes to cell motilities of oral squamou-
 s cell carcinoma; Tumour boil. 2016、37 (1) :
 567-75)、肺転移 (Goguet-Surmenianら; CXCR7-medi-
 ated progression of osteosarcoma in the
 lungs. ; Br J Cancer. 2013、109 (6) : 1579-85)、
 黒色腫 (McConnell ATら; The prognostic signifi 50

cance and impact of the CXCR4/CXCR7/CXCL12 axis in primary cutaneous melanoma; Br J Dermatol. 2016、doi:10.1111/bjd.14720)、膀胱癌 (Liu Lら; Decreased expression of miR-430 promotes the development of bladder cancer via the upregulation of CXCR7; Mol Med Rep. 2013、8 (1):140-6)、多発性骨髄腫 (Azab AKら; CXCR7-dependent angiogenic mononuclear cell trafficking regulates tumor progression in multiple myeloma; Blood. 2014、124 (12):1905-14)、骨肉腫 (Zhang Yら; Knockdown of CXCR7 inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inhibition of the PI3K/Akt and β -arrestin pathways; Oncol Rep. 2014、32 (3):965-72)、結腸癌 (Wang HXら; Role of CXC chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer; Mol Clin Oncol. 2015、3 (6):1229-1232)、grade IVの星膠細胞腫 (Walters MJら; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; Br J Cancer. 2014、110 (5):1179-88)、頭頸部癌 (Maussang Dら; Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo; J Biol Chem. 2013、288 (41):29562-72)、神経芽細胞腫 (Lieberman Jら; Involvement of the CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis in the malignant progression of human neuroblastoma; PLoS One. 2012、7 (8):e43665) 及び膠芽腫 (Liu Y; Targeting chemokine receptor CXCR7 inhibits glioma cell proliferation and mobility; Anticancer Res. 2015、35 (1):53-64; Walters MJら; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; Br J Cancer. 2014、110 (5):1179-88; Ebsworth Kら; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol. 2012、30 (15):e13580) が含まれる。本発明のCXCR7調節剤は、単独で又は組み合わせて、実験疾患モデルにおいて、単剤として、又は、細胞毒性療法と組み合わせて、siRNA、shRNA、マイクロRNA、過剰発現、CXCR7ノックアウト動物、CXCR7アゴニスト、CXCR7アンタゴニスト、抗体又はナノボディを用いたCXCR7調節が、腫瘍関連血管に影響を与え (Miao Zら; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007、104 (40):15735-40); 腫瘍細胞播種を減少させ (Grymula Kら; Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/I

10

20

30

40

50

TAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas; *Int J cancer*. 2010、127 (11) : 2554-68) ;白血球の移動を制御し (Berahovich (Berahovich RDら; *Endothelial expression of CXCR7 and the regulation of systemic CXCL12 levels; Immunology*. 2014、141 (1) : 111-22) ;コラーゲン誘発関節炎においてマウスの関節リウマチの臨床スコアを減少させ (Watanabe Kら; *Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; Arthritis Rheum*. 2010、62 (11) : 3211-20) ;白血球浸潤及びミクログリアの走化性に影響を与える実験的自己免疫性脳脊髄炎の臨床的重篤度を減少させ (Cruz-Orengo Lら; *CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity; J Neuroinflammation*. 2011、6 ; 8 : 170 ; Bao Jら; *CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis; Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jan 1 ; 469 (1) : 1-7) ;実験的自己免疫性神経炎の疾患活動性を減少させ (Brunn Aら; *Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125-induced experimental autoimmune neuritis; Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013、39 (7) : 772-87) ;クプリゾンモデルにおいて、希突起膠細胞 (oligodendroglial cell) の成熟を促進して再有髄化を促進し (Williams JLら; *Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system; J Exp Med*. 2014、5 ; 211 (5) : 791-9 ; Gottle Pら; *Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; Ann Neurol*. 2010、68 (6) : 915-24) ;慢性低酸素誘発性肺高血圧症を緩和し (Sartina Eら; *Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; Pediatr Res*. 2012、71 (6) : 682-8) ;抗不安様挙動を誘発し (Ikeda Yら; *Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour; Cell*. 2013、5 ; 155 (6) : 1323-36) ;アンジオクライン反応を引き起こすことにより肝臓再生を開始し及び線維化を解消し、肺胞修復を引き起こし、肺繊維症を減少させ (Cao Zら; *Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; Nat Med*. 2016 ; 22 (2) : 154-62) ;マクロファージの移動を減少させるアテローム性動脈硬化を制限し (Zhao Dら; *Pioglitazone suppresses CXCR7 Expression To Inhibit Human Ma*

10

20

30

40

50

macrophage Chemotaxis through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; Biochemistry. 2015、17; 54 (45) : 6806-14; Ma W. ら; Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. Biochem Pharmacol. 2014、1; 89 (1) : 99-108); 腎虚血/再灌流損傷に対する間充細胞による治療における有益な効果を改善すること (Liu H ら; The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in the therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells for renal ischemia/reperfusion injury; Plos One. 2012、7 (4) : e34608) が示された疾患において有用であると考えられる。

【0010】

さらに、CXCR7が、心臓幹細胞移動 (Chen D ら; Crosstalk between SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 in cardiac stem cell migration; Sci Rep. 2015、5: 16813)、慢性同種移植片血管症 (Thomas MN ら; SDF-1/CXCR4/CXCR7 is pivotal for vascular smooth muscle cell proliferation and chronic allograft vasculopathy; Transpl Int. 2015、28 (12) : 1426-35)、炎症性腸疾患 (Werner L ら; Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease; Theranostics. 2013、3 (1) : 40-6)、慢性鼻炎 (chronic rhinosinitis) (Patadia M ら; Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinitis; Am J Rhinol Allergy. 2010、24 (1) : 11-6)、ヒトの肺血管疾患 (Rafii S ら; Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration; Nat Cell Biol. 2015、17 (2) : 123-36) 及び重篤な子癇前症の発症 (Lu J ら; CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia. ; Exp Mol Pathol. 2016、100 (1) : 184-91) に関与することが提唱されている。上記の疾患に加えて、CXCR7調節剤は、腎同種移植片拒絶、全身性エリテマトーデス、骨関節炎、肺血管疾患、急性腎不全、虚血、慢性同種移植片拒絶、急性冠症候群、損傷中枢神経系; 高脂血症、HSC移植、脳虚血、高血圧、肺高血圧症、滋賀毒素関連溶血性尿毒症症候群、HIV/AIDS; 急性肺損傷、喘息、硬変症、ストレス関連障害、増殖性糖尿病網膜症、ウエストナイルウイルス脳炎、血管損傷及び肺線維症の治療に有用であろう。

【0011】

近年の研究によって、機構上、CXCL12経路の活性化が、複数の補完的な作用: (i) 癌細胞の生存、浸潤並びに癌幹細胞及び/又は腫瘍形成細胞の顕型化を直接促進することによるもの; (ii) 「末梢ストロマ」(即ち、骨髄由来の骨髄性細胞)を動員して、免疫抑制、腫瘍の再発及び転移を容易にすることによるもの; 及び (iii) 直接的又はパラクリン様式により血管形成を促進することによるもの、を介した従来の治療法及び生物的薬剤の両方に対する腫瘍耐性の潜在的メカニズムである証拠が増えてきている。最近、Duda DG ら (CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7

pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin Cancer Res; 2011、17 (8) ; 2074-80) は、CXCR7 調節剤を含む抗CXCL12 剤が、癌治療において現在行いうる療法に対する増感剤として使用しうる可能性があることを裏付ける前臨床及び臨床データについて論じた。加えて、内皮におけるCXCR7 発現の増強が自己免疫疾患の炎症性浸潤にとって重要であるようだ。CXCL12 及びCXCL11 は炎症性免疫応答における重要なリガンドであり、これは：(i) 細胞移動、細胞接着及び細胞生存に作用することにより (Kumar Rら; CXCR7 mediated G α independent activation of ERK and Akt promotes cell survival and chemotaxis in T cells; Cell Immunol. 2012、272 (2) : 230-41) ; (ii) 細胞、例えばマクロファージ (Ma W. ら; Atorvastatin inhibits CXCR7 induction to reduce macrophage migration. Biochem Pharmacol. 2014、1; 89 (1) : 99-108)、CD4+T細胞 (Zohar Yら; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis; J Clin Invest. 2014、124 (5) : 2009-22)、希突起膠細胞前駆体 (Gottle Pら; Activation of CXCR7 receptor promote oligodendroglial cell maturation; Ann Neurol. 2010、68 (6) : 915-24)、の分化及び極性化を促進することにより；(iii) ホーミングプロセスに関与することによる (Lewellis S Wら; Precise SDF1-mediated cell guidance is achieved through ligand clearance and microRNA-mediated decay. J Cell Biol. 2013、4; 200 (3) : 337-55)。従って、CXCR7 を標的とし、すなわちそのリガンドのレベルを制御することは、広範な自己免疫及び炎症性疾患の病理に決定的な役割を有するだろう。Sanchez-Martínら (Sanchez-Martínら; CXCR7 impact on CXCL12 biology and disease; Trends Mol Med. 2013、19 (1) : 12-22) は、最近、疾患におけるCXCR7 の調節不全について論じ、この受容体が自己免疫疾患及び炎症の治療の魅力的な治療上の標的であることを強調した。

【0012】

従って、本発明のCXCR7 アンタゴニストは、単独で、又は、1 若しくは2 種以上の治療剤及び／若しくは化学療法及び／若しくは放射線療法及び／若しくは免疫療法と組み合わせ；特に、化学療法、放射線療法、EGFR 阻害剤、アロマターゼ阻害剤、とりわけPD1 及び／若しくはPDL1 遮断及び／若しくはCTLA4 遮断等の免疫療法、又は他の標的療法と組み合わせ；癌腫等の癌；腺癌；神経内分泌腫瘍；黒色腫及び転移性黒色腫を含む皮膚癌；非小細胞性肺癌を含む肺癌；転移性癌；肺転移；膀胱癌 (urinary bladder cancer) を含む膀胱癌 (bladder cancer) ；尿路上皮癌；腎細胞癌を含む腎癌；転移性腎細胞癌、転移性腎明細胞癌；結腸癌、大腸腺腫、大腸腺癌 (colorectal adenocarcinoma)、大腸癌、転移性大腸癌、家族性大腸腺腫症 (FAP)、食道癌、口腔扁平上皮癌を含む消化器癌；胃癌、胆嚢癌、胆管癌、肝細胞癌；膵臓腺癌又は膵管 (腺) 癌等の膵臓癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；神経芽細胞腫；去勢抵抗性前立腺癌等の前立腺癌；脳転移、悪性神経膠腫、多形膠芽腫、髄芽腫、髄膜腫を含む脳腫瘍；トリプル・ネガティブ乳癌を含む乳癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌 (thoracic cancer) ；頭頸部癌；急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病を含む白血病；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；絨毛癌；ユーイング肉腫；骨肉腫；横紋筋肉腫；カポジ肉腫；バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ

腫、MAL Tリンパ腫を含むリンパ腫；原発性眼内B細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及びウイルス誘発腫瘍；並びにCXCR7及び／又はCXCL12及び／又はCXCL11介在転移、走化性、細胞接着、経内皮遊走、細胞増殖及び／又は生存が関与する疾患の予防（prevention）／予防（prophylaxis）又は治療に有用であろう。

【0013】

具体的には、脳腫瘍、悪性神経膠腫、そして多形膠芽腫におけるCXCR7の役割の可能性が文献上知られている。CXCR7調節剤を含むCXCL12経路の調節剤は、化学療法剤又は放射線療法と組み合わせて、脳癌の潜在的な治療剤とも言及されている。例えば、Hattermannら（The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects; Cancer research 2010、70（8）：3299－3308）は、CXCL12「刺激により、カンプトテシン及びテモゾロミド誘発性のアポトーシスが抑制され、CXCR7アンタゴニストにより、CXCL12の抗アポトーシス作用が低減する。」と教示している。この著者らは、「CXCR7は、星膠細胞腫／膠芽腫におけるCXCL12の機能性受容体であり、薬剤誘発性アポトーシスに対する耐性を介在している。」と結論している。さらに、Hattermannら（Hattermannら; CXCL12 mediates apoptosis resistance in rat C6 glioma cells; Oncol Rep. 2012、27：1348－1352）は、「CXCL12は、テモゾロミドの抗増殖効果を抑止する。」と教示している。この著者らは、この効果をCXCR7特異的なアンタゴニストによりほぼ完全に消失させることができることから、「CXCL12の抗アポトーシス効果が、主にCXCR7により介在されることを示している。」とも教示している。Ebsworthら（Ebsworthら; Neuro Oncol（2013）15（suppl 3）：iii37－iii61. E7-023）は、ラットの膠芽腫モデルにおいて、CXCR7アンタゴニストを放射線療法と組み合わせて投与すると、有意に生存が延長すると教示している。この知見は他の研究（例えば、Ebsworth Kら; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol. 2012、30（15）e13580; Walters MJら; Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats; Br J Cancer. 2014、110（5）：1179－88）によって裏付けられており、ラットの別の膠芽腫モデルにおいて、放射線療法と組み合わせたCXCR7のin vivo阻害により生存期間が有意に延長したことが開示されている。また、Liu SCら（Liu SCら; Neuro-Oncology 2014；16（1）：21－28）は、照射後にCXCL12を阻害すると、ラットにおける自然発症脳腫瘍の腫瘍再発が防止されることを教示している。Liu SCら（Liu SCら; Blockade of SDF-1 after irradiation inhibits tumor recurrences of a utochthonous brain tumors in rats; Neuro Oncol. 2013、16（1）：21－8）は、照射後の脳転移モデルにおけるCXCL12の阻害により、照射のみの場合と比べて、腫瘍成長の著しい阻害及び寿命の延長が得られたことも教示している。Calatozzolo Cら（Calatozzolo Cら; Expression of the new CXCL12 receptor, CXCR7, in gliomas; Cancer Biol Ther. 2011、11（2）、1－12）は、in vitroでの実験において、CXCR7アンタゴニストにより、神経膠腫の増殖が完全に阻害されることを教示している。

【0014】

具体的には、脾臓腫瘍におけるCXCR7の役割は文献に記載されている。Shaki

rら (Shakir Mら; The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow; Pancreas. 2015、44 (4) : 528-34) は、CXCR4及びCXCR7が、CXCL12との相互作用により、より攻撃的な挙動を促進する下流のプロテインキナーゼを活性化することを観察した。さらに、CXCR7及びCXCL12の発現は腫瘍の組織学的悪性度と関連する (Liu Zら; Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR7 ligand receptor system in pancreatic adenocarcinoma. World J Surg Oncol. 2014、12 : 348)。これらの知見はHeinrich ELら (Heinrich ELら; Chemokine CXCL12 activates dual CXCR4 and CXCR7-mediated signaling pathways in pancreatic cancer cells; J Transl Med. 2012、10 : 68) により確認された。従って、CXCR7調節剤は膵臓癌の治療に有用であろう。

【0015】

CXCR7調節剤は甲状腺乳頭癌の治療にも有用であろう。Liu Zら (Liu Zら; The involvement of CXCR7 in modulating the progression of papillary thyroid carcinoma; J Surg Res. 2014、191 (2) : 379-88) は、CXCR7メッセンジャーRNA及びタンパクレベルが甲状腺乳頭癌において顕著に増大し、腫瘍の進行と関連することを記述した。CXCR7は、増殖、細胞周期、アポトーシス、浸潤及びS-G2期遷移に関与する細胞周期制御タンパク質の発現を制御することができた。甲状腺乳頭癌細胞においてCXCR7をノックダウンすると、細胞増殖及び浸潤が抑制され、S期arrestを誘発し、アポトーシスを促進した。Zhang Hらはさらに、CXCR7が、おそらく血管新生促進性のVEGF又はIL-8による血管新生の制御により、甲状腺乳頭癌細胞の増殖に影響を与え、甲状腺乳頭癌の腫瘍化に関与することを示した (Zhang Hら; The chemokine receptor CXCR7 is a critical regulator for the tumorigenesis and development of papillary thyroid carcinoma by inducing angiogenesis in vitro and in vivo; Tumor Biol. 2016、37 (2) : 2415-23)。甲状腺癌におけるCXCR7軸の発現及び機能はZhu Xらにより確認された (Zhu Xらにより; Expression and function of CXCL12/CXCR4/CXCR7 in thyroid cancer; Int J Oncol. 2016、48 (6) : 2321-9)。

【0016】

CXCR7調節剤は肺癌の治療にも有用であろう：過剰発現とRNA干渉の組み合わせを用いて、Miao Zら (Miao Zら; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. PNAS. 2007、104 (40) : 15735-40) は、CXCR7が、乳癌及び肺癌細胞から形成された腫瘍の増殖を促進し、実験的肺転移を増強することを確立した。Iwakiri Sら (Iwakiri Sら; Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer; Cancer. 2009、115 (11) : 2580-93) は

10

20

30

40

50

、CXCR7のより高い発現が、病理ステージⅠの非小細胞性肺癌の早期及び転移性の再発と関連することを観察した。

【0017】

CXCR7調節剤は肝細胞癌の治療にも有用であろう：CXCR7の発現が肝細胞癌組織で増大することが報告された。CXCR7発現のノックダウンは、肝細胞癌細胞の浸潤、接着及び血管新生を有意に阻害した。加えて、CXCR7発現の下方制御により、肝細胞癌の異種移植モデルにおいて腫瘍成長が減少する（Zheng Kら；Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells；J Exp Clin Cancer Res. 2010, 29:31）。また、Monnier Jらは、408のヒト肝細胞癌のコホートにおいて、正常肝コントロールに比較して腫瘍においてCXCR7が有意に高いことを観察した（Monnier Jら；CXCR7 is up-regulated in human and murine hepatocellular carcinoma and is specifically expressed by endothelial cells；Eur J Cancer. 2012, 48(1):138-48）。ヒト肝細胞癌断面の免疫組織化学染色により、CXCR7の発現が癌組織においてはるかに高いことが確認された。肝細胞癌細胞株中のCXCR7のRNAiを用いて、Xue TCらは、CXCR7の下方制御がヌードマウスにおける腫瘍の成長及び肺転移数を減少させることを観察した。さらに、組織マイクロアレイにより、CXCR7の発現が高いHCCは肺に転移しやすいことが示された。CXCR7の下方制御は、高い転移能を有するヒト肝細胞癌細胞の増殖及び肺転移を阻害する（Xue TCら；Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential；Exp Ther Med. 2012, 3(1):117-123）。

【0018】

CXCR7調節剤は転移性結腸癌の治療にも有用であろう：Guillemotら（Guillemotら；CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver；Br J Cancer. 2012, 107(12):1944-9）は、大腸癌細胞の注入後にCXCR7アンタゴニストで処置したマウスにおいて、肺転移が有意に減少することを観察した。Wang HXらは、結腸癌標本中のCXCR7発現を調べ、結腸癌中のCXCR7レベルが正常結腸組織と比較して有意に高いことを観察した。加えて、リンパ節転移性結腸腫瘍のCXCR7発現は、非転移性腫瘍と比較して有意に高かった（Wang HXら；Role of CXCR7 chemokine receptor type 7 in carcinogenesis and lymph node metastasis of colon cancer；Mol Clin Oncol. 2015, 3(6):1229-1232）。

【0019】

CXCR7調節剤は頭頸部癌の治療にも有用であろう：CXCR7に対するナノボディは頭頸部癌の成長をイン ヴィヴォで減少させた（Maussang Dら；Llama-derived single variable domains (nanobodies) directed against chemokine receptor CXCR7 reduce head and neck cancer cell growth in vivo；J Biol Chem. 2013, 288(41):29562-72）。さらに、同じ著者らは多種多様な腫瘍生検を分析し、頭頸部癌においてCXCR7の発現が高いことを示した。

【0020】

CXCR7は、脳転移において発現していることも報告されている（Salmaggi ら、; CXCL12, CXCR4 and CXCR7 expression in brain metastases. *Cancer Biol Ther.* 2009、8:17、1-7）。この著者らは、CXCL12/CXCR4/CXCR7経路は、転移性の細胞の浸潤及び増殖におけるこれらの分子の役割を研究する上で、さらなる研究の興味深い対象となりうると結論づけた。

【0021】

具体的には、炎症性脱髄疾患に対するCXCR7の影響が文献により知られている。CXCR7は成体マウス脳の種々の領域において発現しており、その発現は多発性硬化症のマウスモデルにおいて上方制御されている（Banisadr Gら; Pattern of CXCR7 Gene Expression in Mouse Brain Under Normal and Inflammatory Conditions ; *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016 Mar; 11(1): 26-35）。血液-脳関門（BBB）におけるCXCL12の変化した発現パターンが多発性硬化症に関与しており、この疾患の重篤度に関連する（McCandles E ら; Pathological expression of CXCL12 at the blood-brain barrier correlates with severity of multiple sclerosis; *Am J Pathol.* 2008、172(3): 799-808）。CXCR7の障害が実験的自己免疫性脳脊髄炎に効果的であることがマウスで示された。これらの近年の研究は、CXCR7が、多発性硬化症における、相補的機構を介在する疾患調節分子であることを強く示唆するものであり、上記相補的機構は：(i) BBBにおけるCXCL12の再分布（redistribution）を介して白血球の血管周囲腔への侵入を促進し（Cruz-Orengo Lら; CXCR7 antagonism prevents axonal injury during experimental autoimmune encephalomyelitis as revealed by in vivo axial diffusivity; *J Neuroinflammation.* 2011、6; 8:170; Cruz-Orengo Lら; CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; *J Exp Med.* 2011、14; 208(2): 327-39）、インテグリンのCXCR4介在活性化を制御することにより（Hartmann TNら; A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells; *J Leukoc Biol.* 2008; 84(4): 1130-40）、(ii) ミクログリア（小膠）細胞の走化性に直接影響を与えることにより（Bao J ら; CXCR7 suppression modulates microglial chemotaxis to ameliorate experimentally-induced autoimmune encephalomyelitis; *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Jan 1; 469(1): 1-7）(iii) 希突起膠細胞前駆体細胞のCXCR4介在成熟を増強させるCXCL12のレベルを上昇させて、再有髄化を促進することによるものである（Williams JLら; Targeting CXCR7/ACKR3 as a therapeutic strategy to promote remyelination in the adult central nervous system; *J Exp Med.* 2014、5; 211(5): 791-9 Gottle Pら;

10

20

30

40

50

Activation of CXCR7 receptor promotes oligodendroglial cell maturation; Ann Neurol. 2010、68(6):915-24)。従って、CXCR7の阻害は、治療的に炎症を予防し、成体脱髄CNSにおけるミエリン修復を増強することができた。

【0022】

さらに、CXCR7は、マウスモデルにおいて、ギラン・バレー症候群に効果的であることが示された。実際に、Brunnら(Brunn Aら; Differential effects of CXCR4-CXCL12- and CXCR7-CXCL12-mediated immune reactions on murine P0106-125-induced experimental autoimmune neuritis; Neuropathol Appl Neurobiol. 2013、39(7):772-87)は、実験的自己免疫性神経炎のマウスモデルにおいて、「CXCR7の阻害は疾患罹患率を75%に減少させ、疾患活動性を見事に最小化する」ことを教示する。上記著者らは、「CXCR7/CXCL12相互作用が病原細胞のゲートキーパーである」と結論付けた。

【0023】

具体的には、関節リウマチにおけるCXCR7の潜在的役割は文献から知られている。CXCR7は、滑膜内の内皮細胞上に発現していることが報告されている。また、関節リウマチ患者の滑膜組織内でCXCL12及びCXCL11mRNAレベルが上昇していた(Uenoら; The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis; Rheumatol Int. 2005、25(5):361-7)。CXCL12は、滑膜内のCD4+T細胞及び単球の蓄積に中心的な役割果たすことが示された(Nanki Tら; Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium; J Immunol. 2000、165(11):6590-8; Blades MCら; Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human滑膜transplanted onto SCID Mice; Arthritis Rheum. 2002 Mar; 46(3):824-36)。加えて、CXCL12は、その血管新生促進機能及び破骨細胞動員及び分化に対するその作用を介して、関節リウマチのプロセスに関与する。従って、CXCR7調節剤を含むCXCL12経路の調節剤が、関節リウマチ治療の潜在的治療剤として提案されている。Villalvillaら(Villalvilla Aら; SDF-1 signaling: a promising target in rheumatic diseases; Expert Opin Ther Targets. 2014、18(9):1077-87)は、最近、関節リウマチ治療に抗CXCL12剤を使用する可能性を支持する前臨床及び臨床データについて論じた。Watanabeら(Watanabe Kら; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; Arthritis Rheum. 2010、62(11):3211-20)は、CXCR7阻害剤が、予防的及び治療的に、疾患の臨床症状及びコラーゲン誘発マウス関節炎モデルにおける血管新生を減少させることを教示する。

【0024】

具体的には、CXCR7は炎症性障害のいくつかに関与している。例えば、CXCL12及びCXCL11は慢性肺炎症のプロセスに関係がある(Petty JMら; Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment

10

20

30

40

50

during acute lung injury; J Immunol. 2007、178 (12) : 8148-57; Porter JCら; Polarized localization of epithelial CXCL11 in chronic obstructive pulmonary disease and mechanisms of T cell egression; J Immunol. 2008、180 (3) : 1866-77)。CXCL12は、ヒト及び動物モデルの両方で、肺において上方制御されていることが見いだされた (Phillips RJら; Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis; J Clin Invest. 2004、114 (3) : 438-46)。喘息モデルにおいて抗CXCL12剤が肺炎症及び気道過敏症を緩和することが示された (Gasparik Vら; Prodrugs of a CXC Chemokine-12 (CXCL12) Neutraligand Prevent Inflammatory Reactions in an Asthma Model in Vivo; ACS Med Chem Lett. 2012 Jan 12; 3 (1) : 10-4; Lukacs NWら; AMD3100, a CXCR4 antagonist, attenuates allergic lung inflammation and airway hyperreactivity; Am J Pathol. 2002、160 (4) : 1353-60)。Pettyら (Petty JMら; Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury. J Immunol. 2007、178 (12) : 8148-57) は、CXCL12遮断は、マウスの急性肺損傷において後期の好中球増加症を緩和することを教示する。Caoら (Cao Zら; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis; Nat Med. 2016; 22 (2) : 154-62) は、肺線維症のマウスモデルにおいて、肺損傷後に、CXCR7調節剤が「肺胞修復を促進し、肺繊維症を減少させる」ことを教示する。

【0025】

炎症性腸疾患においてCXCL12及びCXCL11が上方制御されていることも報告されている (Koelink PJら; Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases : an extensive review; Pharmacol Ther. 2012、133 (1) : 1-18)。炎症性腸疾患において、CXCR7が末梢血T細胞上で上方制御されていることが見いだされた (Werner Lら; Reciprocal regulation of CXCR4 and CXCR7 in intestinal mucosal homeostasis and inflammatory bowel disease; J Leukoc Biol. 2011、90 (3) : 583-90)。著者は、「炎症性腸疾患の末梢血においてCXCR7の発現が増大すると、粘膜炎の部位へのT細胞の流入の増大が促進される」と仮定する (Werner Lら; Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 Interactions in Inflammatory bowel disease; Theranostics. 2013、3 (1) : 40-6)。炎症性腸疾患のマウスモデルにおいて、CXCL12経路の調節剤は、T細胞の浸潤を減らし、組織損傷を減少させることができた (Mikami Sら; Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis; J Pharmacol Exp Ther. 2008、327 (2) : 383-92; Xia XMら; CXCR4 antagonist AMD3100 modulates claudin expression and intest

10

20

30

40

50

inal barrier function in experimental colitis; PLoS One. 2011、6 (11) : e27282)。

【0026】

病変した乾癬皮膚においてもCXCL12及びCXCL11レベルの上昇が見られた (Chen SCら; Expression of chemokine receptor CXCR3 by lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells in human psoriatic lesions; Arch Dermatol Res. 2010、302 (2) : 113-23 ; Zgraggen Sら; An important role of the SDF-1/CXCR4 axis in chronic skin inflammation; PLoS One. 2014、9 (4) : e93665)。Zgraggenらは、乾癬様皮膚炎症の2種の異なるモデルにおいて、CXCL12の遮断が慢性皮膚炎症の経過を改善することを教示する。

10

【0027】

全身性エリテマトーデス (SLE) 等の他の自己免疫障害のいくつかは、CXCR7/CXCR4発現の変化を示し、これは、SLE B細胞のCXCL12促進性移動の障害と関連している (Biajoux Vら; Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizo patients with systemic Lupus erythematosus; J Transl Med. 2012、18 ; 10 : 251)。加えて、CXCL12は、複数のマウス狼瘡モデルで、腎炎腎において顕著に上方制御された。Wangら (Wang Aら; CXCR4/CXCL12 hyperexpression plays a pivotal role in the pathogenesis of lupus; J Immunol. 2009、182 (7) : 4448-58) は、CXCL12軸に作用させることが狼瘡の好適な治療標的であることを教示する。これは、CXCR4アンタゴニストが、生存を延長させ、腎炎及びリンパ球増殖を減少させて、この疾患を顕著に改善させるからである。

20

【0028】

CXCR7調節剤は線維症の治療にも有用であろう : Cao Zら (Cao Z. ら; Targeting of the pulmonary capillary vascular niche promotes lung alveolar repair and ameliorates fibrosis. Nat Med. 2016、22 (2) : 154-62) は、肺損傷後にCXCR7調節剤を投与すると、肺胞修復が促進され、肺繊維症が減少することを示唆する。また、肝線維症におけるCXCR7の役割も記述されている (Ding BSら; Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis; Nature. 2014、505 (7481) : 97-102)。

30

【0029】

CXCR7調節剤の生物学的特性は、そのリガンド、CXCL11、CXCL12、BAM22及びその関連ペプチドと関連し及び／又はそれらにより制御されるいかなる生理学的機能及び／又は細胞機能をも包含するが、これらに限定されるものではない。そのため、CXCL12の欠乏は、イン ヴィヴォで化学療法に対する癌細胞の感受性を高め、CXCL12治療は結腸癌の転移を遮断する (Dudaら; CXCL12 (SDF1alpha) -CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin. Cancer Res. 2011 17 (8) 2074-2080 ; Naumannら; CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11; Plos One. 2010、5 (2) e9175)。また、CXCR7はCXCL11 (別名、低分子誘導性サイトカイン

40

50

サブファミリーb、メンバー11 (small inducible cytokine subfamily b, member 11); scyb11、別名、インターフェロンガンマ誘導性タンパク質9; ip9、別名、低分子誘導性サイトカインサブファミリーb、メンバー9b; scyb9b) の受容体であり、従って、CXCR7活性の調節剤はCXCL11関連の病理を有する適応症に使用することもできる (Rupertus Kら; Interaction of the chemokines I-TAC (CXCL11) and SDF-1 (CXCL12) in the regulation of tumor angiogenesis of colorectal cancer; Clin Exp Metastasis. 2014、31 (4) : 447-59; Zohar Yら; CXCL11-dependent induction of FOXP3-negative regulatory T cells suppresses autoimmune encephalomyelitis; J Clin Invest. 2014、124 (5) : 2009-22; Antonelli Aら; Increase of interferon- γ inducible CXCL9 and CXCL11 serum levels in patients with active Graves' disease and modulation by methimazole therapy; Thyroid. 2013、23 (11) : 1461-9)。CXCR7は、オピオイドペプチドBAM22及びその関連ペプチド (ペプチドE、ペプチドBAM12、BAM14、BAM18) の受容体としても機能し、従って、CXCR7活性の調節剤はオピオイドペプチド関連の病理を有する適応症に使用することもできるであろう (Ikedaら; Modulation of circadian glucocorticoid oscillation via adrenal opioid-CXCR7 signaling alters emotional behaviour; Cell. 2013、155、1323-1336)。また、CXCR7はCXCL11及びCXCL12のスカベンジャー受容体として機能することが示された。従って、CXCR7を標的とすることによりCXCL11及びCXCL12の濃度が局所的に変化し、これによりCXCL11及びCXCL12の濃度勾配の調節が解除されることが示されている。

【0030】

SMYDタンパクブロッカーである特定のイソオキサゾールがWO2016/040515により知られており、WO2016/040515中の化合物においては、イソオキサゾール環が、本発明のフェニル置換基Ar²の代わりに特定の (シクロ-) アルキル置換基により置換されており; また、ピペリジン基がカルボキサミド置換基R¹-CO-を担持していない。WO2006/087543、WO2005/026149及びJ. Med. Chem 2014、57 (14)、6060-6082により特定のピロール化合物が抗菌剤として知られている。WO2005/032490より環状ジアミンがファクターXa (Factor Xa) 阻害剤として知られている。WO2004/050024はケモカイン受容体調節剤としてピロリジン化合物を開示している。

【発明の概要】

【0031】

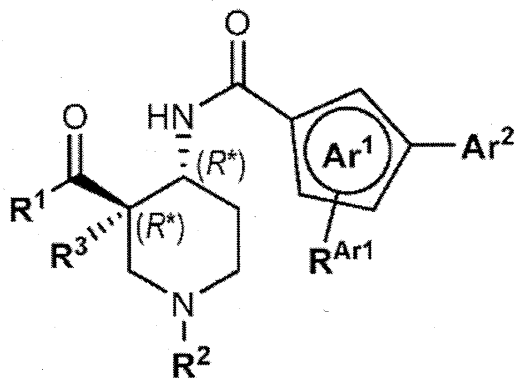
本発明は、CXCR7受容体の調節剤であり、すなわちCXCR7受容体アンタゴニストとして作用し、特に癌などの、CXCL12受容体及び/又はCXCL11受容体の活性化に反応する疾患の予防又は治療に有用な、式 (I) の新規なトランス-3, 4-ジ置換ピペリジン誘導体を提供するものである。癌の予防又は治療において、式 (I) の化合物は、1又は2種以上の化学療法剤及び/又は放射線療法及び/又は標的療法と組み合わせて使用してもよい。

【0032】

1) 本発明の第1の側面は、式 (I) の新規なピペリジン誘導体に関する:

【0033】

【化 1】



式 (I)

【0034】

式中、

ピペリジン環の2個の置換基：R¹ - CO - 及び - NH - CO - Ar¹ - Ar² は相対的トランス配置にあり（すなわち、ピペリジン環の3及び4位の2個の不斉炭素原子の相対配置は（3R^{*}，4R^{*}）である。）；

Ar¹ は5員のヘテロアリーレン基（特に、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレン；とりわけ、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、イソチアゾール又はチアジアゾール）を表し、-NH-CO-基とAr² は、Ar¹ の環原子にメタ配置で結合し；前記5員のヘテロアリーレンは、未置換であるか、又は、1個のR^{Ar1} により置換され；R^{Ar1} は、(C₁ - 4) アルキル、(C₁ - 4) アルコキシ、ハロゲン、(C₁ - 3) フルオロアルキル又は(C₁ - 3) フルオロアルコキシを表し（特に、前記5員のヘテロアリーレンは未置換であり）；

Ar² は、フェニル（好ましい）又は6員のヘテロアリールを表し；前記のフェニル又は6員のヘテロアリールは、1、2又は3個の置換基により独立に置換され、前記置換基は、フルオロ、クロロ、メチル、シアノ、メトキシ又は(C₁) フルオロアルキルから独立

〔特に、前記置換基の1又は2個は、フルオロ、クロロ及びメチルから独立に選択され、残り（存在する場合）はフルオロであり；特に、Ar² は、1、2又は3個の置換基により置換されたフェニルを表し、前記置換基は、独立に、フルオロ又はクロロであり；とりわけ、Ar² は、1、2又は3個のフルオロにより置換されたフェニルを表し〕；

R¹ はR^{N1} R^{N2} N-を表し、

— R^{N1} は、

— 水素；

— (C₁ - 6) アルキル（特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル）；

— (C₁ - 6) アルキルであって、1個の

— ヒドロキシ；

— (C₁ - 3) アルコキシ（特に、メトキシ、エトキシ）；

— 2-ヒドロキシ-エトキシ；

— CO-NH₂；

— SO₂ - (C₁ - 3) アルキル（特にメタンスルフォニル）；

— シアノ；

— (C₁ - 3) フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）；又は、

— NR^{N3} R^{N4} (R^{N3} 及びR^{N4} は、独立に、水素又は(C₁ - 4) アルキルを表す（特に、-NR^{N3} R^{N4} はジメチルアミノを表す。）；

により置換された上記の (C_{1-6}) アルキル；

(特に、1個の置換基により置換された (C_{1-6}) アルキルである基 R^{N1} は、2-ヒドロキシ-エチル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル、2-メトキシ-エチル、3-メトキシ-プロピル、2-エトキシ-エチル、2-エトキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル、3-メトキシ-1, 1-ジメチル-プロピル、2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル、カルバモイル-メチル、2-メタンスルフォニル-1, 1-ジメチル-エチル、1-シアノ-1-メチル-エチル、2-ジメチルアミノ-エチル、2-トリフルオロメトキシ-エチルである。)；

— (C_{2-6}) アルキニル (特に、1-メチル-プロパ-2-イニル)；

— (C_{2-5}) フルオロアルキル (特に、2-フルオロ-エチル、2, 2-ジフルオロ-エチル、2-フルオロ-1-メチル-エチル、2-フルオロ-1, 1-ジメチル-エチル、2, 2-ジフルオロ-1-メチル-エチル、3, 3, 3-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-プロピル)；

— (C_{1-4}) アルコキシ (特に、メトキシ)；

— 2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エチル；

— 基- L^1-Cy^1 ；

(— L^1 は、直接結合、— (C_{1-3}) アルキレン—又は— (C_{3-5}) シクロアルキレン—を表し；

— Cy^1 は (C_{3-6}) シクロアルキルを表し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルは任意に1個の環酸素原子を有し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、未置換であるか；又は、1個のフルオロ、メチル、ヒドロキシ、—CO— (C_{1-4}) アルコキシ若しくはシアノにより置換されるか；又は、2個のフルオロにより置換されるか、又は、メチル及び2個のフルオロの3個の置換基により置換される。)；

(特に、そのような基- L^1-Cy^1 は、シクロプロピル、シクロペンチル、1-メチル-シクロプロピル、1-メチル-シクロブチル、1-シクロプロピル-シクロプロパン-1-イル、1-シクロブチル-エチル、3-メチル-テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル-メチル、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル、1-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル、オキセタン-3-イル-メチル、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル、1-(エトキシカルボニル)-シクロプロピル又は1-シアノ-シクロブチルである。)；

— 基- L^2-Ar^3

(— L^2 は、直接結合；— (C_{1-4}) アルキレン—；*— (C_{3-5}) シクロアルキレン— (C_{0-2}) アルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有し、アスタリスクは Ar^3 が結合する結合を示す、上記*— (C_{3-5}) シクロアルキレン— (C_{0-2}) アルキレン—；*— (C_{1-2}) アルキレン— (C_{3-5}) シクロアルキレン—であって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有し、アスタリスクは Ar^3 が結合する結合を示す、上記*— (C_{1-2}) アルキレン— (C_{3-5}) シクロアルキレン—；又は、1個のヒドロキシ、トリフルオロメチル若しくは—CO— (C_{1-4}) アルコキシにより置換された— (C_{1-3}) アルキレン—を表し；

— Ar^3 は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表し；前記フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基は、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は(C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 が、ピリジル又はピリミジニルである6員のヘテロアリールを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい(疑義を避けるために、6員のヘテロアリールという用語は、基、1-オキシ-ピリジニル及び1-オキシ-ピリミジニルを含むものとする。)；

10

20

30

40

50

(特に、そのような基 $-L^2-Ar^3$ は、フェニル、ベンジル、1-フェニル-エチル、2-フェニル-エチル、2-(2-クロロ-フェニル)-エチル、2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル、2-(2-メチル-フェニル)-エチル、2-(3-メチル-フェニル)-エチル、2-(4-メチル-フェニル)-エチル、2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル、2-フェニル-プロピル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル、2-フェニル-シクロプロピル；又は、1-(3-ブロモ-フェニル)-エチル、1-フェニル-シクロプロピル、1-フェニル-シクロブチル、2-フェニル-シクロブチル、1-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロピル、1-(4-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル、1-(2-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル、1-(2-メチル-フェニル)-シクロプロピル、1-(2-ヒドロキシ-フェニル)-シクロプロピル、1-(2-メトキシ-フェニル)-エチル、2-メチル-2-(2-クロロ-フェニル)-プロピル、1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロピル-メチル、3-(3-クロロ-フェニル)-オキセタン-3-イル、3-(4-フルオロ-フェニル)-オキセタン-3-イル、3-(フェニル)-オキセタン-3-イル-メチル、3-(ベンジル)-オキセタン-3-イル、1-(2-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル、1-(3-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル、1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-シクロプロピル、2-エトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチル；又は、

4, 5-ジメチル-チアゾール-2-イル、1H-イミダゾール-4-イル-メチル、チアゾール-2-イル-メチル、4-メチル-チアゾール-5-イル-メチル、4-メチル-チアゾール-2-イル-メチル、5-メチル-チアゾール-2-イル-メチル、2-メチル-チアゾール-4-イル-メチル、オキサゾール-5-イル-メチル、1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル、(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-メチル、1-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル、1-(イソオキサゾール-3-イル)-エチル、3-メチル-イソオキサゾール-5-イル-メチル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、1-(1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-エチル、(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-メチル、(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-メチル、(3-エチル-([1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-メチル、1-(5-メチル-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エチル、1-メチル-1-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル若しくは1-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-シクロブチル；又は、

ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-メチル、ピリミジン-2-イル-メチル、ピリミジン-4-イル-メチル、ピラジン-2-イル-メチル、1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピリジン-3-イル)-エチル、2-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピラジン-2-イル)-エチル、1-(ピリミジン-4-イル)-エチル、1-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-エチル、1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル、1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル、1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル、2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリジン-4-イル)-シクロプロピル、1-(ピラジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリダジン-3-イル)-シクロプロピル、1-(ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(3, 5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル；又は、(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メチル、1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、1-(ピリミジン-4-イル)-シクロ

10

20

30

40

50

プロピル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロブチル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロペンチル、1-(1-オキシピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル、[1-(ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-メチル、1-(ピリジン-2-イル)-シクロブチル、1-(1-オキシピリジン-2-イル)-シクロプロピル、2-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-プロピル、2-メチル-2-(3-メチルピリジン-2-イル)-プロピルである。)；

を表し；かつ、

R^{N^2} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル (特に、メチル、エチル、イソプロピル) 又は (C_{2-3}) フルオロアルキル (特に、2-フルオロエチル) を表すか；

— 又は、 R^{N^1} 及び R^{N^2} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、

— アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニル；又は、

— モルフォリニル；

から選択される4～6員環を形成し；

前記アゼチジニル、ピロリジニル又はピペリジニルは、それぞれ独立に、

— 未置換であるか；

— 又は、1個のフルオロ、メチル又はヒドロキシにより置換されるか；

— 又は、2個のフルオロにより置換されるか；

— 又は、1個の Ar^4 により置換され、 Ar^4 は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール (特にピリジニル) を表し；前記フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、(特に、) 未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基は、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され；

(特に、そのような環状基 $R^{N^1} R^{N^2} N-$ は、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、モルフォリン-4-イル、3-フルオロアゼチジン-1-イル、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、3-フェニルピロリジン-1-イル、3-(ピリジン-2-イル)-ピロリジン-1-イルである。)

R^2 は、

— 水素；

— (C_{1-6}) アルキル (特に、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert.-ブチル、2, 2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル、3, 3-ジメチルブチル)；

— 1個の (C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) 又はヒドロキシにより置換された (C_{2-6}) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)；

— (C_{3-5}) アルケニル (特にアリル)；

— シアノメチル；

— (C_{2-3}) フルオロアルキル (特に3-フルオロプロピル)；

— (C_{3-8}) シクロアルキル- (C_{0-3}) アルキルであって、前記 (C_{3-8}) シクロアルキルが未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基が、(C_{1-3}) アルキル (特にメチル)、フルオロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル (特にヒドロキシメチル)、(C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) 又は (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル) から独立に選択される、上記 (C_{3-8}) シクロアルキル- (C_{0-3}) アルキル；

(特に、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、2, 2-ジメチルシクロブチル、3, 3-ジメチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル、スピロ [3. 3] ヘプタ-2-イル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル、2-メチルシクロペンチル、2-(ヒドロキシメチル)-シクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロペンチル、2-エチルシクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロヘキシル、2-フルオロシクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキシル、4, 4-ジフルオ

10

20

30

40

50

ローシクロヘキシル、2-ヒドロキシーシクロヘキシル、2-メトキシーシクロヘキシル、3-メトキシーシクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピル-エチル、(1-メチル-シクロプロピル)-メチル、(1-メチル-シクロブチル)-メチル、2-シクロプロピル-エチル；又は、(1-フルオロ-シクロプロピル)-メチル、スピロ[2.3]ヘキサ-5-イル、ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、3,3-ジフルオロシクロブチル、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-メチル、(3,3-ジフルオロシクロブチル)-メチル、(1-ジフルオロメチル-シクロプロピル)-メチル)；

— チェタン-3-イル；

— (C_{3-8}) シクロアルケニル- (C_{1-3}) アルキル (特にシクロペンテン-1-イル-メチル)；又は、

— Ar^5-CH_2- (Ar^5 はフェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール (特にピロリル) を表し、前記フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基は、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される。)；[特に、そのような基 Ar^5-CH_2- は、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基が、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記ベンジル；とりわけ、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、未置換であるか又は1個のハロゲンにより置換された、上記ベンジル (特に、ベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル) である。]；

を表し；

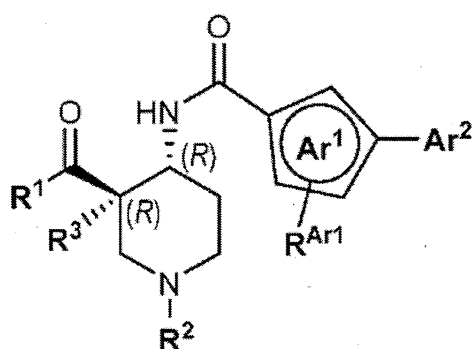
R^3 は、水素又はメチル (特に水素) を表す。

【0035】

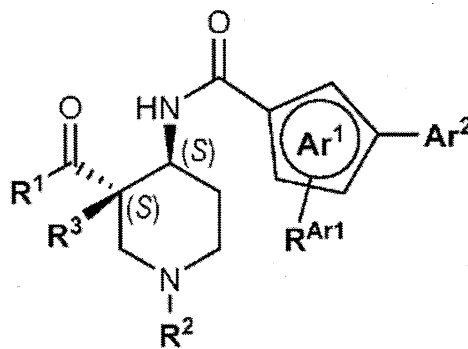
式(I)の化合物は、ピペリジン基の3及び4位に位置する少なくとも2つのキラル中心 (stereogenic centers) を有する。前記ピペリジン環の前記2個の置換基： R^1-CO- 及び $-NH-CO-Ar^1-Ar^2$ は相対的トランス配置にあるものとする (すなわち、前記ピペリジン環の3及び4位の前記2個の不斉炭素原子の相対配置は $(3R^*, 4R^*)$ である。)。従って、式(I)の化合物は、式(I_R)の化合物及び式(I_S)の化合物のいずれか又はそれらのいかなる混合物をも表す：

【0036】

【化2】



式 (I_R)



式 (I_S)

【0037】

従って、立体異性体の相対配置は下記のように記載される：

例えば、 $(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カル

10

20

30

40

50

ボン酸 [2-(2-クロロフェニル)-エチル]-アミドは、
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-
 (2-クロロフェニル)-エチル]-アミド、
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-
 (2-クロロフェニル)-エチル]-アミド、
 又はこれらの2つのエナンチオマーのいかなる混合物(ラセミ混合物を含む)をも表す。

【0038】

加えて、式(I)、(I_R)及び(I_S)の化合物は、1又は2以上のさらなる不斉炭素原子などの、1又は2以上のさらなるキラル又は不斉中心を含んでいてもよい。従って、式(I)、(I_R)及び(I_S)の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

【0039】

特定の化合物(又は包括的構造)が(R)-又は(S)-エナンチオマーとして/絶対(R)-又は(S)-配置を有するものと記載される場合、そのような記載は、富化された、特に本質的に純粋な、エナンチオマー形態の各化合物(又は包括的構造)を意味するものと解される。同様に、ある化合物の特定の不斉中心が(R)-又は(S)-配置にある、又は、特定の相対配置にあるものと記載される場合、そのような記載は、不斉中心の上記各配置に関し、富化された、特に本質的に純粋な形態の上記化合物を意味するものと解される。同様に、cis-又はトランス-の記載(又は、(R^{*}, R^{*})の記載)は、それぞれの相対配置を有する、富化された、特に本質的に純粋な形態の各立体異性体を意味するものと解される。

【0040】

「富化(enriched)」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体/それぞれ他の立体異性体の全体に対して、少なくとも70:30、特に少なくとも90:10で(すなわち、少なくとも70重量%、特に少なくとも90重量%の純度で)存在することを意味するものと解される。

【0041】

「本質的に純粋な」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体/それぞれ他の立体異性体の全体に対して、少なくとも95重量パーセント、特に、少なくとも99重量パーセントの純度で存在すること意味する。

【0042】

場合によっては、式(I)の化合物は互変異性体を含むかもしれない。そのような互変異性体は本発明の範囲に含まれる。例えば、本発明の化合物が、イミダゾール-2, 4-ジイル又は[1, 2, 4]-トリアゾール-3, 5-ジイル等の、遊離価を有する未置換の環窒素原子を含むヘテロ芳香環芳香環を有する場合には、そのような環は互変異性体で存在し得る。例えば、基イミダゾール-2, 4-ジイルは、互変異性体である1H-イミダゾール-2, 4-ジイル及び3H-イミダゾール-2, 4-ジイルを表し; 基[1, 2, 4]トリアゾール-3, 5-ジイルは、互変異性体である1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3, 5-ジイル、2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3, 5-ジイル及び4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3, 5-ジイルを表す。

【0043】

本発明はまた、同位体標識された、特に²H(デューテリウム)標識された、式(I)の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式(I)の化合物と同一である。同位体標

10

20

30

40

50

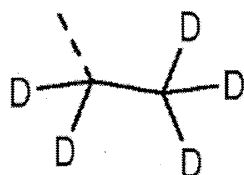
識された、特に ^2H (デューテリウム) 標識された式 (I) の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 ^2H (デューテリウム) に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、*in vivo*での半減期が長くなり、あるいは、必要用量を減らすことができ、又は、チトクローム P450 酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式 (I) の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。副態様においては、式 (I) の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式 (I) の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。

【0044】

重水素化された基は下記のように表される：例えば、基、(1, 1, 2, 2, 2- d_5 -エチル) は基、

【0045】

【化3】



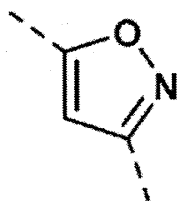
【0046】

を表す。

本出願において、点線で描かれる結合は、記載された基の結合点を示す。例えば、下記の基

【0047】

【化4】



【0048】

はイソオキサゾール-3, 5-ジイル基である。

化合物、塩、医薬組成物、疾患等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩等をも意味することが意図されている。

【0049】

式 (I) の化合物に対するいかなる言及も、適切かつ好都合なように、そのような化合物の塩（そして特に薬学的に許容される塩）をも指すものと解される。

【0050】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び／又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び／又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」、P. Heinrich Stahl、Camille G. Wermuth (Eds.)、Wiley-VCH、2008；及び「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」、Johan Wouters and Luc Quere (Eds.)、RSC Publishing、2012を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0051】

ここに記載される定義は、態様1)～19)及び27)のいずれか1つに定義されるような式(I)の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて準用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して(及びそれらと共に)定義し置き換えるものであってよい。各態様又は請求項中に明示的に定義されていない場合には、本明細書で定義する基は未置換である。

【0052】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素、特にフッ素を意味する。

10

【0053】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～6個(特に1～4個)の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。「(C_{x-y})アルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x～y個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルキル基を意味する。例えば、(C₁₋₆)アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル及び1,1,2-トリメチルプロピルである。R²に対して用いられる(C₁₋₆)アルキル基の具体例は、エチル、イソプロピル、2,2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル及び3,3-ジメチルブチルである。R^{N-1}に対して用いられる(C₁₋₆)アルキル基の具体例は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル及び1,1,2-トリメチルプロピルである。R^{N-2}に対して用いられる(C₁₋₄)アルキル基の具体例は、メチル、エチル及びイソプロピル、特にメチルである。Ar¹、Ar³又はAr⁴の置換基である(C₁₋₄)アルキル基の具体例は、メチル及びエチル、特にメチルである。

20

【0054】

R²に対して用いられる「1個の(C₁₋₃)アルコキシ又はヒドロキシにより置換された(C₁₋₆)アルキル」の例は、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル及び2-メトキシエチルである。

30

【0055】

「-(C_{x-y})アルキレン-」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、x～y個の炭素原子を有し、2箇所で結合した(bivalently bound)、前記部分で定義したアルキル基を意味する。好ましくは、2箇所で結合したアルキル基の結合点は、1,1-ジイル又は1,2-ジイル配置である。(C_{0-y})アルキレン基が別の置換基と組み合わせて使用される場合には、この用語は、前記置換基が、分子の残りの部分に直接結合するか(すなわち、(C₀)アルキル基は、前記置換基を分子の残りの部分に結合させる直接結合を表す。)、又は、(C_{1-y})アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合することを意味する。-(C₁₋₄)アルキレン-の例は、-(C₁₋₃)アルキレン-基であるメチレン、エチレン、エタン-1,1-ジイル、プロパン-1,2-ジイル及びプロパン-2,2-ジイル、並びに-(C₄)アルキレン-基である2-メチルプロパン-1,2-ジイルである。リンカー基が-(C₀)アルキレン-基である場合、そのような基は直接結合を意味する。

40

【0056】

L²に対して用いられる「1個のヒドロキシ又はトリフルオロメチルにより置換された-(C₁₋₃)アルキレン-」の例は、1-トリフルオロメチルエタン-1,1-ジイル、2-ヒドロキシエタン-1,2-ジイル及び2-ヒドロキシエタン-1,1-ジイルである。

【0057】

50

「アルキニル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む、1～6個（特に1～4個）の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素基を意味する。「 $(C_x - y)$ アルキニル」（ x 及び y は、それぞれ整数である。）という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルキニル基を意味する。例えば、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル基は2～6個の炭素原子を有する。アルキニル基の例は1－メチル－プロパー2－イニルである。

【0058】

「アルケニル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含む、1～6個（特に1～4個）の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素基を意味する。「 $(C_x - y)$ アルケニル」（ x 及び y は、それぞれ整数である。）という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルケニル基を意味する。例えば、 $(C_2 - C_5)$ アルケニル基は2～6個の炭素原子を有する。アルケニル基の例はアリルである。

【0059】

「アルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、アルキル基が前記部分で定義した通りである、アルキル－O－基を意味する。「 $(C_x - y)$ アルコキシ」（ x 及び y は、それぞれ整数である。）という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。例えば、 $(C_1 - 4)$ アルコキシ基は、「 $(C_1 - 4)$ アルキル」という用語が前記の意味を有する、式 $(C_1 - 4)$ アルキル－O－の基を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、 n －プロポキシ、イソプロポキシ、 n －ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ及びtert－ブトキシである。好ましい例はメトキシである。

【0060】

「フルオロアルキル」という用語は、1又は2以上の（特に、1、2又は3；場合によってはすべての）水素原子がフッ素で置き換えられた、1～5個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルキル基を意味する。「 $(C_x - y)$ フルオロアルキル」（ x 及び y は、それぞれ整数である。）という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したフルオロアルキル基を意味する。例えば、 $(C_1 - 3)$ フルオロアルキル基は、1～3個の炭素原子を有し、1～7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルキル基の代表的な例としては、 (C_1) フルオロアルキル基であるジフルオロメチル及びトリフルオロメチル並びに $(C_2 - 5)$ フルオロアルキル基である2－フルオロエチル、2, 2－ジフルオロエチル、2, 2, 2－トリフルオロエチル、2, 2－ジフルオロプロピル、3, 3, 3－トリフルオロプロピル、2－フルオロ－1－メチルエチル、2－フルオロ－1, 1－ジメチルエチル、2, 2－ジフルオロ－1－メチルエチル及び3, 3, 3－トリフルオロ－1, 1－ジメチルプロピルが挙げられる。

【0061】

「 $(C_x - y)$ フルオロアルキレン」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、2箇所で結合した(bivalently bound)、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したフルオロアルキル基を意味する。好ましくは、2箇所で結合したフルオロアルキル基の結合点は、1, 1－ジイル配置である。例は2, 2, 2－トリフルオロエタン－1, 1－ジイルである。

【0062】

「フルオロアルコキシ」という用語は、1又は2以上の（場合によってはすべての）水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3個の炭素原子を有する、前記部分で定義したアルコキシ基を意味する。「 $(C_x - y)$ フルオロアルコキシ」（ x 及び y は、それぞれ整数である。）という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したフルオロアルコキシ基を意味する。例えば、 $(C_1 - 3)$ フルオロアルコキシ基は、1～3個の炭素原子を有し、1～7個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルコキシ基の代表的な例としては、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2－フルオロエトキシ、2, 2－ジフルオロエトキシ及び2, 2, 2－トリフルオロエトキシが挙げられ

10

20

30

40

50

る。好ましい例はトリフルオロメトキシである。

【0063】

「シアノ」という用語は、基-CNを意味する。

【0064】

「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、3から8個の炭素原子を有する単環式又は二環式の飽和炭素環を意味し、「二環式シクロアルキル」という用語は、縮合した、架橋した及びスピロ二環式シクロアルキル基を含む。「 $(C_x - C_y)$ シクロアルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したシクロアルキル基を意味する。例えば、 $(C_3 - 8)$ シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例は、単環式シクロアルキル基であるシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル；並びに、スピロ[2.4]ヘプター-4-イル、スピロ[3.3]ヘプター-2-イル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2-イル、スピロ[2.3]ヘキサ-5-イル及びビスシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル等の二環式シクロアルキル基である。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

10

【0065】

「 $-(C_x - C_y)$ シクロアルキレン-」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有し、2箇所で結合した(bivalently bound)、前記部分で定義したシクロアルキル基を意味する。好ましくは、2箇所で結合したシクロアルキル基の結合点は、1, 1-ジイル又は1, 2-ジイル配置である。例は、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル及びシクロペンタン-1, 3-ジイルであり；好ましくはシクロプロパン-1, 1-ジイル及びシクロブタン-1, 1-ジイルである。

20

【0066】

「1個の環酸素原子を任意に有する $(C_x - C_y)$ シクロアルキル」という用語は、前記部分で定義した、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する $(C_x - C_y)$ シクロアルキル基、特に単環式 $(C_3 - 6)$ シクロアルキル基を意味する。加えて、前記 $(C_x - C_y)$ シクロアルキルの1個の環炭素原子は酸素原子により置き換えられていてもよい。そのような基は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。例は、特に、 $(C_3 - 6)$ シクロアルキル基であるシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル；並びに、オキセタニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルである。好ましい「1個の環酸素原子を任意に有する $(C_x - C_y)$ シクロアルキレン」はオキセタン-3, 3-ジイルである。

30

【0067】

「 $(C_3 - 8)$ シクロアルキル- $(C_0 - 3)$ アルキル」という用語は、分子の残りの部分に前記部分で定義した $(C_0 - 3)$ アルキレン基を介して結合した、前記部分で定義した $(C_3 - 8)$ シクロアルキル基(すなわち、そのような基は、明示的に定義するように、環酸素原子を有してもよい。)を意味する。 $(C_3 - 8)$ シクロアルキル- $(C_0 - 3)$ アルキルの $(C_3 - 8)$ シクロアルキル基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。 $(C_3 - 8)$ シクロアルキル- $(C_0 - 3)$ アルキルの $(C_0 - 3)$ アルキレン基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

40

【0068】

「シクロアルケニル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、3から8個の炭素原子を有する非芳香族不飽和の(すなわち、少なくとも1個の環炭素-炭素二重結合を有する)単環式又は二環式炭素環を意味し、「二環式シクロアルケニル」という用語は、縮合した、架橋した及びスピロ二環式シクロアルキル基を含む。「 $(C_x - C_y)$ シクロアルケニル」(x 及び y はそれぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、前記部分で定義したシクロアルケニル基を意味する。例えば、 $(C_3 - 8)$ シクロアルケニル基は、3～8個の炭素原子を有する。シクロアル

50

ケニル基の例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニル；特にシクロペンテン-1-イルである。

【0069】

「アリール」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、フェニル又はナフチル、好ましくはフェニルを意味する。同様に、アリーレン基は、分子のそれぞれの残りの部分に対する2個の結合点を有する、前記部分で定義したアリール基である。上記のアリール／アリーレン基は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

【0070】

「1、2又は3個の置換基により置換され、前記置換基が、フルオロ、クロロ、メチル、シアノ、メトキシ又は(C₁)フルオロアルキルから独立に選択されるフェニル」を表す置換基Ar²に対して、具体的な基は、前記置換基の1又は2個がフルオロ、クロロ及びメチルから独立に選択され、残り（存在する場合）がフルオロである基である。特に、Ar²は、1、2又は3個の置換基により置換されたフェニルを表し、前記置換基は、独立に、フルオロ又はクロロであり；とりわけ、Ar²は、1、2又は3個のフルオロにより置換されたフェニル、又は、フェニルであって、1、2又は3個の置換基により置換され、1個の置換基がクロロであり、残りの置換基（存在する場合）がフルオロである、上記フェニルを表す。Ar²の例は、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル及び2-フルオロ-4-メトキシフェニルである。好ましい例は、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニル及び2, 4-ジメチルフェニル（特に2, 4-ジフルオロフェニル）である。

【0071】

フェニルを表す置換基Ar³に対して、フェニルは未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。例は、フェニル、2-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル及び2-メトキシフェニル；並びに3-ブロモフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル及び2-トリフルオロメチルフェニルである。

【0072】

「アリールー(C_{x-y})アルキル」という用語は、前記部分で定義した(C_{x-y})アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義したアリール基を意味する。アリールー(C_{x-y})アルキルのアリール基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。アリールー(C_{x-y})アルキルの(C_{x-y})アルキレン基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

【0073】

「アリールー(C_{x-y})シクロアルキル」という用語は、前記部分で定義した(C_{x-y})シクロアルキレン基を介して分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義したアリール基を意味する。アリールー(C_{x-y})シクロアルキルのアリール基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。アリールー(C_{x-y})シクロアルキルの(C_{x-y})シクロアルキレン基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

【0074】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される

場合も、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される、1個から最大で4個までのヘテロ原子を有する（特に、1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する）、5～10員の単環式又は二環式の芳香環を意味する。そのようなヘテロアリアル基の例は、フランニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、シノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピラジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル及びイミダゾチアゾリルである。同様に、ヘテロアリーレン基は、分子のそれぞれの残りの部分に対する2個の結合点を有する、前記部分で定義したヘテロアリアル基である。上記のヘテロアリアル／ヘテロアリーレン基は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

【0075】

5員のヘテロアリーレンを表す基 Ar^1 に対して、この用語は、明示的に定義したように分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義した5員のヘテロアリーレン基（前記5員のヘテロアリーレンは、特に、1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する。）を意味する。 Ar^1 等のヘテロアリーレン基に関して、「メタ配置」という用語は、各置換基が相対的1, 3-配置で結合することを意味する。5員のヘテロアリーレンを表す Ar^1 の例は、特に、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される、1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレン基（特に、それぞれが酸素及び窒素から独立に選択される、1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレン；又は、1個の硫黄環原子及び1個から最大で2個までの窒素環原子を有する5員のヘテロアリーレン）；とりわけ、オキサゾール-2, 5-ジイル、イソオキサゾール-2, 5-ジイル、オキサジアゾール-2, 5-ジイル若しくはトリアゾール-2, 5-ジイル；又は、チアジアゾール-2, 5-ジイル若しくはイソチアゾール-2, 5-ジイル；とりわけ、オキサゾール-2, 4-ジイル、イソオキサゾール-3, 5-ジイル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2, 5-ジイル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-3, 5-ジイル若しくは1H-[1, 2, 3] トリアゾール-1, 4-ジイル；又は、[1, 3, 4] チアジアゾール-2, 5-ジイル若しくはイソチアゾール-3, 5-ジイルである。5員のヘテロアリーレン基を表す Ar^1 の好ましい例は、置換基 Ar^2 が5位の炭素原子に結合するオキサゾール-2, 5-ジイル；置換基 Ar^2 が4位の炭素原子に結合するオキサゾール-2, 4-ジイル；置換基 Ar^2 が5位の炭素原子に結合するイソオキサゾール-3, 5-ジイル；置換基 Ar^2 が3位の炭素原子に結合するイソオキサゾール-3, 5-ジイル；[1, 3, 4] オキサジアゾール-2, 5-ジイル；置換基 Ar^2 が5位の炭素原子に結合する[1, 2, 4] オキサジアゾール-3, 5-ジイル；置換基 Ar^2 が1位の窒素原子に結合する1H-[1, 2, 3] トリアゾール-1, 4-ジイル；[1, 3, 4] チアジアゾール-2, 5-ジイル；及び置換基 Ar^2 が5位の炭素原子に結合するイソチアゾール-3, 5-ジイル。

【0076】

「1, 2又は3個の置換基により独立に置換され、前記置換基の2個は、フルオロ、クロロ、メチル、シアノ、メトキシ又は(C_1)フルオロアルキルから独立に選択され；残り（存在する場合）はフルオロである、6員のヘテロアリアル」を表す置換基 Ar^2 に対して、例は、特に、1又は2個のフルオロにより置換されたピリジニル基である。例は5-フルオロピリジン-2-イルである。

【0077】

5又は6員のヘテロアリアルを表す置換基 Ar^3 に対して、この用語は、前記部分で定義した5又は6員のヘテロアリアル基を意味する。6員のヘテロアリアルを表す Ar^3 の

例は、ピリミジニル、ピリジニル、ピリダジニル及びピラジニルである。疑義を避けるために、置換基 Ar^3 に対して使用される 6 員のヘテロアリールという用語は、さらに、基、1-オキシ-ピリジニル及び1-オキシ-ピリミジニルを含む。具体例は、ピラジニ-2-イル、ピリダジニ-3-イル、ピリミジニ-2-イル、ピリミジニ-4-イル、ピリジニ-2-イル、ピリジニ-3-イル及びピリジニ-4-イル；並びにN-オキシドである1-オキシ-ピリミジニ-2-イル及び1-オキシ-ピリジニ-2-イルである。置換基 Ar^3 に対して使用される 6 員のヘテロアリール基は、好ましくは、未置換であるか；又は、前記の基は、明示的に定義するように置換される（特に、1又は2個の置換基により置換され、前記置換基は、フルオロ又はメチルから独立に選択される）。5員のヘテロアリールを表す Ar^3 の例は、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル及びトリアゾリル；とりわけ、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル、チアゾール-4-イル、イミダゾール-4-イル、2H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-3-イル、2H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル及び1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルである。置換基 Ar^3 に対して使用される 5 員のヘテロアリール基は、未置換であるか；又は、前記の基は明示的に定義するように置換される（特に、1又は2個の置換基により置換され、前記置換基は、メチル又はエチルから独立に選択される）。

10

20

【0078】

5又は6員のヘテロアリールを表す Ar^4 の例はピリジニルである。

【0079】

Ar^5 が5又は6員のヘテロアリールを表す Ar^5-CH_2- の例は、(1-メチル-ピロール-3-イル)-メチルである。

【0080】

「ヘテロアリール- (C_{x-y}) アルキル」という用語は、前記部分で定義した (C_{x-y}) アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義したヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール- (C_{x-y}) アルキルのヘテロアリール基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。ヘテロアリール- (C_{x-y}) アルキルの (C_{x-y}) アルキレン基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

30

【0081】

「ヘテロアリール- (C_{x-y}) シクロアルキル」という用語は、前記部分で定義した (C_{x-y}) シクロアルキレン基を介して分子の残りの部分に結合する、前記部分で定義したヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール- (C_{x-y}) シクロアルキルのヘテロアリール基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。ヘテロアリール- (C_{x-y}) シクロアルキルの (C_{x-y}) シクロアルキレン基部分は、未置換であるか又は明示的に定義するように置換される。

40

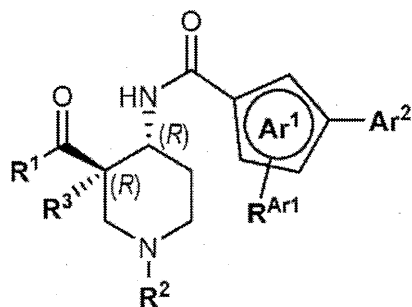
【0082】

以下に、本発明のさらなる態様を記載する：

2)さらなる態様は、ピペリジン環の2個の置換基： R^1-CO- 及び $-NH-CO-Ar^1-Ar^2$ が相対的トランス配置にあり、ピペリジン環の3及び4位における2個の不斉炭素原子の絶対配置が(3R, 4R)である、式(I_R)の化合物でもある態様1)に従う式(I)の化合物に関する：

【0083】

【化5】

式 (I_R)

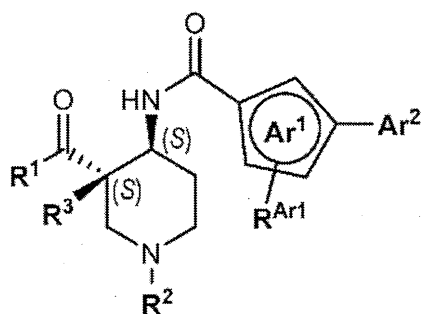
10

【0084】

3) さらなる態様は、ピペリジン環の2個の置換基： R^1-CO- 及び $-NH-CO-Ar^1-Ar^2$ が相対的トランス配置にあり、ピペリジン環の3及び4位における2個の不斉炭素原子の絶対配置が(3S, 4S)である、式(I_S)の化合物でもある態様1)に従う式(I)の化合物に関する：

【0085】

【化6】

式 (I_S)

20

【0086】

4) さらなる態様は、 R^3 が水素を表す、態様1)～3)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0087】

5) さらなる態様は、 Ar^1 が5員のヘテロアリーレン基（特に、それぞれが酸素及び窒素から独立に選択される1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレン（とりわけ、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール又はトリアゾール）；又は、1個の硫黄環原子及び1若しくは2個の窒素環原子を有する5員のヘテロアリーレン（とりわけ、イソチアゾリル又はチアジアゾール））を表し、 $-NH-CO-$ 基と Ar^2 が、 Ar^1 の環原子に対してメタ配置で結合し；前記5員のヘテロアリーレンが未置換である、態様1)～4)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

30

40

【0088】

6) さらなる態様は、 Ar^1 が、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール又はトリアゾールから選択される5員のヘテロアリーレン基を表し、 $-NH-CO-$ 基と Ar^2 が、 Ar^1 の環原子にメタ配置で結合し；前記5員のヘテロアリーレンは、未置換であるか又は1個の R^{Ar1} により置換され； R^{Ar1} が、メチル、メトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシを表す（特に、前記5員のヘテロアリーレンが未置換である）、態様1)～4)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0089】

50

7) さらなる態様は、 $A r^1$ が、オキサゾール-2, 5-ジイル、オキサゾール-2, 4-ジイル、イソオキサゾール-3, 5-ジイル、[1, 3, 4] オキサジアゾール-2, 5-ジイル、[1, 2, 4] オキサジアゾール-3, 5-ジイル、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-1, 4-ジイル、[1, 3, 4] チアジアゾール-2, 5-ジイル又はイソチアゾール-3, 5-ジイルから選択される5員のヘテロアリーレン基を表し；前記5員のヘテロアリーレンが未置換である〔特に、 $A r^1$ が、置換基 $A r^2$ が5位の炭素原子に結合したオキサゾール-2, 5-ジイル；置換基 $A r^2$ が4位の炭素原子に結合したオキサゾール-2, 4-ジイル；置換基 $A r^2$ が5位の炭素原子に結合したイソオキサゾール-3, 5-ジイル；置換基 $A r^2$ が3位の炭素原子に結合したイソオキサゾール-3, 5-ジイル；[1, 3, 4] オキサジアゾール-2, 5-ジイル；置換基 $A r^2$ が5位の炭素原子に結合した[1, 2, 4] オキサジアゾール-3, 5-ジイル；置換基 $A r^2$ が1位の窒素原子に結合した1H-[1, 2, 3] トリアゾール-1, 4-ジイル；[1, 3, 4] チアジアゾール-2, 5-ジイル；又は、置換基 $A r^2$ が5位の炭素原子に結合したイソチアゾール-3, 5-ジイルから選択される5員のヘテロアリーレン基を表す〕、態様1)～4)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

10

【0090】

8) さらなる態様は、 $A r^1$ が、(好ましくは、) 置換基 $A r^2$ が5位の炭素原子に結合した未置換のイソオキサゾール-3, 5-ジイルを表すか；又は、 $A r^1$ が[1, 3, 4] チアジアゾール-2, 5-ジイルを表す、態様1)～4)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

20

【0091】

9) さらなる態様は、 $A r^2$ が、1, 2又は3個の置換基により置換されたフェニルを表し；前記置換基の1又は2個はフルオロ、クロロ及びメチルから独立に選択され、残り(存在する場合)はフルオロ(特に2, 4-ジフルオロフェニル)である、態様1)～8)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0092】

副態様において、 $A r^2$ は、1, 2又は3個の置換基により置換されたフェニルを表し、前記置換基は、独立に、フルオロ又はクロロであり；とりわけ、 $A r^2$ は、1, 2又は3個のフルオロにより置換されたフェニル(特に、2, 4-ジフルオロフェニル)を表す。

30

【0093】

10) さらなる態様は、 $A r^2$ が、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 3, 4-トリフルオロフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル又は2-フルオロ-4-メトキシフェニルを表す、態様1)～8)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。副態様において、 $A r^2$ は、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル又は2-クロロ-4-フルオロフェニルを表す(特に、 $A r^2$ は2, 4-ジフルオロフェニルを表す)。

40

【0094】

11) さらなる態様は、 R^1 が $R^{N1} R^{N2} N-$ を表し、
 - R^{N1} が、
 - (C₁₋₆) アルキル(特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル)；
 - 1個の
 - ヒドロキシ；

50

— (C₁₋₃) アルコキシ (特に、メトキシ、エトキシ) ;
 — 2-ヒドロキシ-エトキシ ;
 — CO-NH₂ ;
 — SO₂-(C₁₋₃) アルキル (特にメタンスルフォニル) ;
 — シアノ ;
 — (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;
 — NR^{N3}R^{N4} (R^{N3} 及び R^{N4} は、独立に、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す (特に、-NR^{N3}R^{N4} はジメチルアミノを表す。)) ;
 により置換された (C₁₋₆) アルキル ;

(特に、1 個の置換基により置換された (C₁₋₆) アルキルである基 R^{N1} は、2-ヒ
 ドロキシ-エチル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジ
 メチル-エチル、2-メトキシ-エチル、3-メトキシ-プロピル、2-エトキシ-エチ
 ル、2-エトキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル、3
 -メトキシ-1, 1-ジメチル-プロピル、2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル
 、カルバモイル-メチル、2-メタンスルフォニル-1, 1-ジメチル-エチル、1-シ
 アノ-1-メチル-エチル、2-ジメチルアミノ-エチル、2-トリフルオロメトキシ-
 エチルである。) ;

— (C₂₋₆) アルキニル (特に 1-メチル-プロパ-2-イニル) ;
 — (C₂₋₅) フルオロアルキル (特に、2-フルオロ-エチル、2, 2-ジフルオ
 ロ-エチル、2-フルオロ-1-メチル-エチル、2-フルオロ-1, 1-ジメチル-エ
 チル、2, 2-ジフルオロ-1-メチル-エチル、3, 3, 3-トリフルオロ-1, 1-
 ジメチル-プロピル) ;

— 2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エチル ;

— 基-L¹-Cy¹ ;

(— L¹ は、直接結合、-(C₁₋₃) アルキレン-又は-(C₃₋₅) シクロア
 ルキレン-を表し ;

— Cy¹ は (C₃₋₆) シクロアルキルを表し、前記 (C₃₋₆) シクロアルキル
 は任意に 1 個の環酸素原子を有し ; 前記 (C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、未置換
 であるか ; 又は、1 個のフルオロ、メチル、ヒドロキシ、-CO-(C₁₋₄) アルコキ
 シ又はシアノにより置換されるか ; 又は、2 個のフルオロにより置換されるか、又は、メ
 チル及び 2 個のフルオロの 3 個の置換基により置換される。) ;

(特に、そのような基-L¹-Cy¹ は、シクロプロピル、シクロペンチル、1-メチル
 -シクロプロピル、1-メチル-シクロブチル、1-シクロプロピル-シクロプロパン-
 1-イル、1-シクロブチル-エチル、3-メチル-テトラヒドロフラン-3-イル、テ
 トラヒドロフラン-3-イル-メチル、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル、1-テ
 トラヒドロフラン-2-イル-エチル、オキセタン-3-イル-メチル、3, 3-ジフル
 オロ-1-メチル-シクロブチル、1-(エトキシカルボニル)-シクロプロピル又は 1
 -シアノ-シクロブチルである。) ;

— 基-L²-Ar³

(— L² は、-(C₁₋₄) アルキレン- ; -(C₃₋₅) シクロアルキレン-で
 あって、前記 (C₃₋₅) シクロアルキレンが任意に 1 個の環酸素原子を有する、上記-
 (C₃₋₅) シクロアルキレン- ; *- (C₃₋₅) シクロアルキレン-(C₁₋₂) アル
 キレン-であって、前記 (C₃₋₅) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有
 し、アスタリスクは Ar³ が結合する結合を示す、上記 *- (C₃₋₅) シクロアルキ
 レン-(C₁₋₂) アルキレン- ; *- (C₁₋₂) アルキレン-(C₃₋₅) シクロアル
 キレン-であって、前記 (C₃₋₅) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し
 、アスタリスクは Ar³ が結合する結合を示す、上記 *- (C₁₋₂) アルキレン-(C
₃₋₅) シクロアルキレン- ; 又は、1 個のヒドロキシ若しくはトリフルオロメチルによ
 り置換された-(C₁₋₃) アルキレン-を表し ;

— Ar³ は、フェニル、又は、1 個の酸素原子及び 1 若しくは 2 個の窒素原子を有

10

20

30

40

50

する5員のヘテロアリアル、又は、1若しくは2個の窒素原子を有する6員のヘテロアリアルを表し；前記フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアルは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基は、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択され； Ar^3 が、ピリジル又はピリミジニルである6員のヘテロアリアルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい。）；

(特に、そのような基 $-L^2-Ar^3$ は、ベンジル、1-フェニル-エチル、2-フェニル-エチル、2-(2-クロロフェニル)-エチル、2-(4-フルオロフェニル)-エチル、2-(2-メチルフェニル)-エチル、2-(3-メチルフェニル)-エチル、2-(4-メチルフェニル)-エチル、2-(2-メトキシフェニル)-エチル、2-フェニル-プロピル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル、2-フェニル-シクロプロピル；若しくは、1-(3-ブロモフェニル)-エチル、1-フェニル-シクロプロピル、1-フェニル-シクロブチル、2-フェニル-シクロブチル、1-(3-クロロフェニル)-シクロプロピル、1-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロフェニル)-シクロプロピル、1-(2-フルオロフェニル)-シクロプロピル、1-(2-メチルフェニル)-シクロプロピル、1-(2-ヒドロキシフェニル)-シクロプロピル、1-(2-メトキシフェニル)-エチル、2-メチル-2-(2-クロロフェニル)-プロピル、1-(4-クロロフェニル)-シクロプロピル-メチル、3-(3-クロロフェニル)-オキセタン-3-イル、3-(4-フルオロフェニル)-オキセタン-3-イル、3-(フェニル)-オキセタン-3-イル-メチル、3-(ベンジル)-オキセタン-3-イル、1-(2-メトキシフェニル)-シクロプロピル、1-(3-メトキシフェニル)-シクロプロピル、1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピルであり；又は、

オキサゾール-5-イル-メチル、1-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル、1-(イソオキサゾール-3-イル)-エチル、3-メチル-イソオキサゾール-5-イル-メチル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、(3-エチル-([1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-メチル、1-(5-メチル-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(5-メチル-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル；

ピリジン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-メチル、ピリミジン-2-イル-メチル、ピリミジン-4-イル-メチル、ピラジン-2-イル-メチル、1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピリジン-3-イル)-エチル、2-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピラジン-2-イル)-エチル、1-(ピリミジン-4-イル)-エチル、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル、1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-エチル、1-(6-メチルピリジン-2-イル)-エチル、2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(1-オキシピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリジン-4-イル)-シクロプロピル、1-(ピラジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリダジン-3-イル)-シクロプロピル、1-(ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-エチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)-シクロプロピル；若しくは、(6-メチルピリジン-2-イル)-メチル、1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、1-(ピリミジン-4-イル)-シクロプロピル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロブチル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロペンチル、1-(1-オキシピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロ

10

20

30

40

50

ーピリジンー2-イル)ーシクロプロピル、[1-(ピリジンー2-イル)ーシクロプロピル]ーメチル、1-(ピリジンー2-イル)ーシクロブチル、1-(1-オキシピリジンー2-イル)ーシクロプロピル、2-メチルー2-(ピリジンー2-イル)ープロピル、2-メチルー2-(3-メチルーピリジンー2-イル)ープロピルである。)；

を表し；

ー R^{N^2} が、独立に、水素又は (C_{1-4}) アルキル (特に、メチル、エチル、イソプロピル) を表す、態様 1) ~ 10) のいずれか 1 つに従う式 (I) の化合物に関する。

【0095】

12) さらなる態様は、 R^1 が $R^{N^1} R^{N^2} N$ を表し、

ー R^{N^1} が、

ー (C_{3-6}) シクロアルキルであって、前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが任意に 1 個の環酸素原子を有し；前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが、独立に、未置換であるか、又は、1 個のフルオロ、メチル若しくはヒドロキシにより置換されるか、又は、2 個のフルオロにより置換されるか、又は、メチル及び 2 個のフルオロの 3 個の置換基により置換された、上記 (C_{3-6}) シクロアルキル (特に、シクロプロピル、シクロペンチル、1-メチルーシクロプロピル、1-メチルーシクロブチル、3-メチルーテトラヒドロフランー3-イル、3, 3-ジフルオロー1-メチルーシクロブチル。)；

ー (C_{3-6}) シクロアルキルー (C_{1-3}) アルキレンーであって、前記 (C_{3-6}) シクロアルキルが 1 個の環酸素原子を任意に有する、上記 (C_{3-6}) シクロアルキルー (C_{1-3}) アルキレンー (特に、1-シクロブチルーエチル、テトラヒドロフランー3-イルーメチル、テトラヒドロフランー2-イルーメチル、1-テトラヒドロフランー2-イルーエチル、オキセタンー3-イルーメチル。)；

ー (C_{3-6}) シクロアルキルー (C_{3-5}) シクロアルキレンー (特に、1-シクロプロピルーシクロプロパンー1-イル)；

ー フェニルー (C_{1-4}) アルキレンーであって、前記フェニルが、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニルー (C_{1-4}) アルキレンー；(特に、そのような基は、ベンジル、1-フェニルーエチル、2-フェニルーエチル、2-(2-クロロフェニル)ーエチル、2-(4-フルオロフェニル)ーエチル、2-(2-メチルフェニル)ーエチル、2-(3-メチルフェニル)ーエチル、2-(4-メチルフェニル)ーエチル、2-(2-メトキシフェニル)ーエチル、2-フェニループロピル；又は、1-(3-ブロモフェニル)ーエチル、1-(2-メトキシフェニル)ーエチル、2-メチルー2-(2-クロロフェニル)ープロピルである。)；

ー フェニルー (C_{1-3}) アルキレンーであって、前記 (C_{1-3}) アルキレンーが 1 個のヒドロキシにより置換された、上記フェニルー (C_{1-3}) アルキレンー (特に、2-ヒドロキシー2-フェニルーエチル、2-ヒドロキシー1-フェニルーエチル。)；

ー フェニルー (C_{3-5}) シクロアルキレンーであって、前記 (C_{3-5}) シクロアルキレンが 1 個の環酸素原子を任意に有し、前記フェニルが、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され；前記置換基が、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(C_{1-3}) フルオロアルキル又は (C_{1-3}) フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニルー (C_{3-5}) シクロアルキレンー；(特に、2-フェニルーシクロプロピル、1-フェニルーシクロプロピル、1-フェニルーシクロブチル、2-フェニルーシクロブチル、1-(3-クロロフェニル)ーシクロプロピル、1-(4-フルオロフェニル)ーシクロプロピル、1-(3-フルオロフェニル)ーシクロプロピル、1-(2-フルオロフェニル)ーシクロプロピル、1-(2-メチルフェニル)ーシクロプロピル、1-(2-ヒドロキシフェニル)ーシクロプロピル、3-(3-クロロフェニル)ーオキセタンー3-イル、3-(4-フルオロフェニル)ーオキセタンー3-イル、1-(2-メトキシフェニル)ーシクロブ

10

20

30

40

50

ロピル、1-(3-メトキシフェニル)-シクロプロピル、1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル。)；

— フェニル-(C₃₋₅)シクロアルキレン-(C₁₋₂)アルキレンであって、前記(C₃₋₅)シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有し、前記フェニルが、未置換であるか又は1個のハロゲンにより置換された、上記フェニル-(C₃₋₅)シクロアルキレン-(C₁₋₂)アルキレン(特に、1-(4-クロロフェニル)-シクロプロピル-メチル、3-(フェニル)-オキセタン-3-イル-メチル)；

— フェニル-(C₁₋₂)アルキレン-(C₃₋₅)シクロアルキレンであって、前記(C₃₋₅)シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有する、上記フェニル-(C₁₋₂)アルキレン-(C₃₋₅)シクロアルキレン(特に、3-(ベンジル)-オキセタン-3-イル)；

— 5員のヘテロアリール-(C₁₋₃)アルキレンであって、前記5員のヘテロアリールが、1個の酸素原子及び1又は2個の窒素原子を有し；前記5員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃)フルオロアルキル又は(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択される、上記5員のヘテロアリール-(C₁₋₃)アルキレン；(特に、オキサゾール-5-イル-メチル、1-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル、1-(イソオキサゾール-3-イル)-エチル、3-メチル-イソオキサゾール-5-イル-メチル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル-メチル、(3-エチル-([1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-メチル、1-(5-メチル-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル。))；

— 6員のヘテロアリール-(C₁₋₄)アルキレンであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃)フルオロアルキル又は(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択され；Ar³がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリール-(C₁₋₄)アルキレン；(特に、ピリジン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-メチル、ピリミジン-2-イル-メチル、ピリミジン-4-イル-メチル、ピラジン-2-イル-メチル、1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピリジン-3-イル)-エチル、2-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピラジン-2-イル)-エチル、1-(ピリミジン-4-イル)-エチル、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル、1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-エチル、1-(6-メチルピリジン-2-イル)-エチル、1-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-エチル、(6-メチルピリジン-2-イル)-メチル、1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、2-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-プロピル、2-メチル-2-(3-メチルピリジン-2-イル)-プロピル。))；

— 6員のヘテロアリール-(C₁₋₃)アルキレンであって、前記-(C₁₋₃)アルキレンが、1個のヒドロキシ又はトリフルオロメチルにより置換され；前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有する、上記6員のヘテロアリール-(C₁₋₃)アルキレン；(特に、2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル)-エチル。))；

— 6員のヘテロアリール-(C₃₋₅)シクロアルキレンであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C₁₋₄)アルキル

10

20

30

40

50

、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃)フルオロアルキル又は(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択され；Ar³がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリール-(C₃₋₅)シクロアルキレン-(特に、1-(ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリジン-4-イル)-シクロプロピル、1-(ピラジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリダジン-3-イル)-シクロプロピル、1-(ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリミジン-4-イル)-シクロプロピル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロブチル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロペンチル、1-(1-オキシ-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリジン-2-イル)-シクロブチル、1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル。)；

— 6員のヘテロアリール-(C₃₋₅)シクロアルキレン-(C₁₋₂)アルキレン-であって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し；前記6員のヘテロアリールが未置換である、上記6員のヘテロアリール-(C₃₋₅)シクロアルキレン-(C₁₋₂)アルキレン-；(特に、[1-(ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-メチル)；

を表し、かつ、

R^{N2}が、独立に、水素(好ましい)又は(C₁₋₄)アルキル(特に、メチル、エチル、イソプロピル)を表すか；

— 又は、R^{N1}が(C₁₋₃)アルキル(特に、メチル、エチル)を表し；かつ、R^{N2}が、水素又はメチルを表す、態様1)~10)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0096】

13) さらなる態様は、R¹がR^{N1}R^{N2}N-を表し、

— R^{N1}が、

— (C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₃)アルキレン-であって、前記(C₃₋₆)シクロアルキルが1個の環酸素原子を任意に有する、上記(C₃₋₆)シクロアルキル-(C₁₋₃)アルキレン-(特に、1-シクロブチル-エチル、テトラヒドロフラン-3-イル-メチル、テトラヒドロフラン-2-イル-メチル、1-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル、オキセタン-3-イル-メチル)；

— フェニル-(C₁₋₄)アルキレン-であって、前記フェニルが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃)フルオロアルキル又は(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニル-(C₁₋₄)アルキレン-；(特に、そのような基は、ベンジル、1-フェニル-エチル、2-フェニル-エチル、2-(2-クロロ-フェニル)-エチル、2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル、2-(2-メチル-フェニル)-エチル、2-(3-メチル-フェニル)-エチル、2-(4-メチル-フェニル)-エチル、2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル、2-フェニル-プロピル；又は、1-(3-ブromo-フェニル)-エチル、1-(2-メトキシ-フェニル)-エチル、2-メチル-2-(2-クロロ-フェニル)-プロピルである。)；

— フェニル-(C₃₋₅)シクロアルキレン-であって、前記(C₃₋₅)シクロアルキレンが1個の環酸素原子を任意に有し、前記フェニルが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され；前記置換基が、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁₋₃)フルオロアルキル又は(C₁₋₃)フルオロアルコキシから独立に選択される、上記フェニル-(C₃₋₅)シクロアルキレン-；(特に、2-フェニル-シクロプロピル、1-フェニル-シクロプロピル、1-フェニル-シクロブチル、2-フェニル-シクロブチル、1-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロピル、1-(4-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロ

10

20

30

40

50

ーフェニル)ーシクロプロピル、1ー(2ーフルオローフェニル)ーシクロプロピル、1ー(2ーメチルーフェニル)ーシクロプロピル、1ー(2ーヒドロキシーフェニル)ーシクロプロピル、3ー(3ークロローフェニル)ーオキセタンー3ーイル、3ー(4ーフルオローフェニル)ーオキセタンー3ーイル、1ー(2ーメトキシーフェニル)ーシクロプロピル、1ー(3ーメトキシーフェニル)ーシクロプロピル、1ー(2ートリフルオロメチルーフェニル)ーシクロプロピル。);

ー 6員のヘテロアリールー(C_{1-4})アルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し;前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され;前記置換基が、(C_{1-4})アルキル、(C_{1-4})アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3})フルオロアルキル又は(C_{1-3})フルオロアルコキシから独立に選択され;Ar³がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのNーオキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリールー(C_{1-4})アルキレンー;(特に、ピリジンー2ーイルーメチル、ピリジンー3ーイルーメチル、ピリジンー4ーイルーメチル、ピリミジンー2ーイルーメチル、ピリミジンー4ーイルーメチル、ピラジンー2ーイルーメチル、1ー(ピリジンー2ーイル)ーエチル、1ー(ピリジンー3ーイル)ーエチル、2ー(ピリジンー2ーイル)ーエチル、1ーメチルー1ー(ピリジンー2ーイル)ーエチル、1ー(ピラジンー2ーイル)ーエチル、1ー(ピリミジンー4ーイル)ーエチル、1ー(5ーフルオローピリミジンー2ーイル)ーエチル、1ー(3ーフルオローピリジンー2ーイル)ーエチル、1ー(5ーフルオローピリジンー2ーイル)ーエチル、1ー(6ーメチルーピリジンー2ーイル)ーエチル、1ー(3, 5ージフルオローピリジンー2ーイル)ーエチル、(6ーメチルーピリジンー2ーイル)ーメチル、1ー(ピリミジンー2ーイル)ーエチル、1ーメチルー1ー(ピリミジンー2ーイル)ーエチル、2ーメチルー2ー(ピリジンー2ーイル)ープロピル、2ーメチルー2ー(3ーメチルーピリジンー2ーイル)ープロピル。);

ー 6員のヘテロアリールー(C_{3-5})シクロアルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し;前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され;前記置換基が、(C_{1-4})アルキル、(C_{1-4})アルコキシ、ハロゲン、(C_{1-3})フルオロアルキル又は(C_{1-3})フルオロアルコキシから独立に選択され;Ar³がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのNーオキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリールー(C_{3-5})シクロアルキレンー(特に、1ー(ピリジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(ピリジンー4ーイル)ーシクロプロピル、1ー(ピラジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(ピリダジンー3ーイル)ーシクロプロピル、1ー(ピリミジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(5ーフルオローピリジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(4, 6ージメチルーピリミジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(ピリミジンー4ーイル)ーシクロプロピル、2ー(ピリミジンー2ーイル)ーシクロブチル、2ー(ピリミジンー2ーイル)ーシクロペンチル、1ー(1ーオキシーピリミジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(3ーフルオローピリジンー2ーイル)ーシクロプロピル、1ー(ピリジンー2ーイル)ーシクロブチル、1ー(1ーオキシーピリジンー2ーイル)ーシクロプロピル。);

を表し;

R^{N2}が、独立に、水素又は(C_{1-4})アルキル(特に、メチル、エチル、イソプロピル)を表す、態様1)~10)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0097】

14)さらなる態様は、R¹がR^{N1}R^{N2}Nーを表し、

ー R^{N1}が、

ー 6員のヘテロアリールー(C_{1-4})アルキレンーであって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し;前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され;前記置換基が、(C_{1-4})アルキル、(C

10

20

30

40

50

1-4) アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃) フルオロアルキル又は(C₁₋₃) フルオロアルコキシから独立に選択され; Ar³ がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリール-(C₁₋₄) アルキレン-; (特に、ピリジン-2-イル-メチル、ピリジン-3-イル-メチル、ピリジン-4-イル-メチル、ピリミジン-2-イル-メチル、ピリミジン-4-イル-メチル、ピラジン-2-イル-メチル、1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピリジン-3-イル)-エチル、2-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-エチル、1-(ピラジン-2-イル)-エチル、1-(ピリミジン-4-イル)-エチル、1-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-エチル、1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル、1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル、1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル、1-(3, 5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル、(6-メチル-ピリジン-2-イル)-メチル、1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、1-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)-エチル、2-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-プロピル、2-メチル-2-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-プロピル。);

— 6員のヘテロアリール-(C₃₋₅) シクロアルキレン-であって、前記6員のヘテロアリールが1又は2個の窒素原子を有し; 前記6員のヘテロアリールが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され; 前記置換基が、(C₁₋₄) アルキル、(C₁₋₄) アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃) フルオロアルキル又は(C₁₋₃) フルオロアルコキシから独立に選択され; Ar³ がピリジル又はピリミジニルを表す場合には、そのようなピリジル又はピリミジニルは、さらに、それぞれのN-オキシドの形態で存在してもよい、上記6員のヘテロアリール-(C₃₋₅) シクロアルキレン- (特に、1-(ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリジン-4-イル)-シクロプロピル、1-(ピラジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリダジン-3-イル)-シクロプロピル、1-(ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリミジン-4-イル)-シクロプロピル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロブチル、2-(ピリミジン-2-イル)-シクロペンチル、1-(1-オキシ-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル、1-(ピリジン-2-イル)-シクロブチル、1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル。);

を表し;

R^{N2} が、独立に、水素又はメチルを表す;

態様1)~10)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0098】

15) さらなる態様は、R¹ がR^{N1} R^{N2} N-を表し、

— R^{N1} が、

— 水素;

— メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert.-ブチル又は1, 2, 2-トリメチル-プロピル;

— 2-ヒドロキシ-エチル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル、2-メトキシ-エチル、3-メトキシ-プロピル、2-エトキシ-エチル、2-エトキシ-1-メチル-エチル、2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル、3-メトキシ-1, 1-ジメチル-プロピル、2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル カルバモイル-メチル、2-メタンсульフォニル-1, 1-ジメチル-エチル、1-シアノ-1-メチル-エチル、2-ジメチルアミノ-エチル又は2-トリフルオロメトキシ-エチル;

— 1-メチル-プロパ-2-イニル;

— 2-フルオロ-エチル、2, 2-ジフルオロ-エチル、2-フルオロ-1-メチル

10

20

30

40

50

－エチル、2－フルオロ－1，1－ジメチル－エチル、2，2－ジフルオロ－1－メチル－エチル又は3，3，3－トリフルオロ－1，1－ジメチル－プロピル；

－メトキシ；

－2－（2－オキソ－ピロリジン－1－イル）－エチル；

－シクロプロピル、シクロペンチル、1－メチル－シクロプロピル、1－メチル－シクロブチル、1－シクロプロピル－シクロプロパン－1－イル、1－シクロブチル－エチル、3－メチル－テトラヒドロフラン－3－イル、テトラヒドロフラン－3－イル－メチル、テトラヒドロフラン－2－イル－メチル、1－テトラヒドロフラン－2－イル－エチル、オキセタン－3－イル－メチル又は3，3－ジフルオロ－1－メチル－シクロブチル、

10

－1－（エトキシカルボニル）－シクロプロピル又は1－シアノ－シクロブチル；

－フェニル、ベンジル、1－フェニル－エチル、2－（2－クロロ－フェニル）－エチル、2－（4－フルオロ－フェニル）－エチル、2－（2－メチル－フェニル）－エチル、2－（3－メチル－フェニル）－エチル、2－（4－メチル－フェニル）－エチル、2－（2－メトキシ－フェニル）－エチル、2－フェニル－プロピル、2－ヒドロキシ－1－フェニル－エチル、2－ヒドロキシ－2－フェニル－エチル又は2－フェニル－シクロプロピル、

－1－（3－ブロモ－フェニル）－エチル、1－フェニル－シクロプロピル、1－フェニル－シクロブチル、2－フェニル－シクロブチル、1－（3－クロロ－フェニル）－シクロプロピル、1－（4－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル、1－（3－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル、1－（2－フルオロ－フェニル）－シクロプロピル、1－（2－メチル－フェニル）－シクロプロピル、1－（2－ヒドロキシ－フェニル）－シクロプロピル、1－（2－メトキシ－フェニル）－エチル、2－メチル－2－（2－クロロ－フェニル）－プロピル、1－（4－クロロ－フェニル）－シクロプロピル－メチル、3－（3－クロロ－フェニル）－オキセタン－3－イル、3－（4－フルオロ－フェニル）－オキセタン－3－イル、3－（フェニル）－オキセタン－3－イル－メチル、3－（ベンジル）－オキセタン－3－イル、1－（2－メトキシ－フェニル）－シクロプロピル、1－（3－メトキシ－フェニル）－シクロプロピル、1－（2－トリフルオロメチル－フェニル）－シクロプロピル又は2－エトキシ－2－オキソ－1－フェニルエチル；

20

－4，5－ジメチル－チアゾール－2－イル、1H－イミダゾール－4－イル－メチル、チアゾール－2－イル－メチル、4－メチル－チアゾール－5－イル－メチル、4－メチル－チアゾール－2－イル－メチル、5－メチル－チアゾール－2－イル－メチル、2－メチル－チアゾール－4－イル－メチル、オキサゾール－5－イル－メチル、1－（2H－ピラゾール－3－イル）－エチル、（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）－メチル、1－（[1，2，4]オキサジアゾール－3－イル）－エチル、1－（イソオキサゾール－3－イル）－エチル、3－メチル－イソオキサゾール－5－イル－メチル、5－メチル－イソオキサゾール－3－イル－メチル、1－（1H－[1，2，4]トリアゾール－3－イル）－エチル、（1，5－ジメチル－1H－ピラゾール－3－イル）－メチル、（2，5－ジメチル－2H－ピラゾール－3－イル）－メチル、（3－エチル－（[1，2，4]オキサジアゾール－5－イル）－メチル、1－（5－メチル－（[1，3，4]オキサジアゾール－2－イル）－エチル、1－メチル－1－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－エチル又は1－メチル－1－（5－メチル－[1，2，4]オキサジアゾール－3－イル）－エチル；又は、

30

－ピリジン－3－イル、ピリジン－2－イル－メチル、ピリジン－3－イル－メチル、ピリジン－4－イル－メチル、ピリミジン－2－イル－メチル、ピリミジン－4－イル－メチル、ピラジン－2－イル－メチル、1－（ピリジン－2－イル）－エチル、1－（ピリジン－3－イル）－エチル、2－（ピリジン－2－イル）－エチル、1－メチル－1－（ピリジン－2－イル）－エチル、1－（ピラジン－2－イル）－エチル、1－（ピリミジン－4－イル）－エチル、1－（5－フルオロ－ピリミジン－2－イル）－エチル、1－（3－フルオロ－ピリジン－2－イル）－エチル、1－（5－フルオロ－ピリジン－

40

50

2-イル) -エチル、1-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -エチル、2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル) -エチル、1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル) -エチル、1-(ピリジン-2-イル) -シクロプロピル、1-(ピリジン-4-イル) -シクロプロピル、1-(ピラジン-2-イル) -シクロプロピル、1-(ピリダジン-3-イル) -シクロプロピル、1-(ピリミジン-2-イル) -シクロプロピル、1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) -シクロプロピル、1-(3, 5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル) -エチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ピリジン-2-イル) -エチル又は1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル) -シクロプロピル；又は、
 - (6-メチル-ピリジン-2-イル) -メチル、1-(ピリミジン-2-イル) -エチル、1-メチル-1-(ピリミジン-2-イル) -エチル、1-(ピリミジン-4-イル) -シクロプロピル、2-(ピリミジン-2-イル) -シクロブチル、2-(ピリミジン-2-イル) -シクロペンチル、1-(1-オキシ-ピリミジン-2-イル) -シクロプロピル、1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル) -シクロプロピル、[1-(ピリジン-2-イル) -シクロプロピル] -メチル、1-(ピリジン-2-イル) -シクロブチル、1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル) -シクロプロピル、2-メチル-2-(ピリジン-2-イル) -プロピル又は2-メチル-2-(3-メチル-ピリジン-2-イル) -プロピル；

を表し；かつ、

R^{N2} が、独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル又は2-フルオロ-エチルを表すか；

- 又は、 R^{N1} 及び R^{N2} が、それらが結合する窒素原子と一緒に、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、モルフォリン-4-イル、3-フルオロ-アゼチジン-1-イル、3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル、3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル、3-フェニル-ピロリジン-1-イル、3-(ピリジン-2-イル) -ピロリジン-1-イルから選択される4~6員環を形成する、態様1) ~ 10) のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0099】

16) さらなる態様は、 R^2 が、

- 水素；

- (C_{1-6}) アルキル (特に、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert. -ブチル、2, 2-ジメチルプロピル、3-メチル-ブチル、3, 3-ジメチルブチル) ；

- 1個の(C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) 又はヒドロキシにより置換された(C_{2-6}) アルキル； (特に、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシ-エチル、2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル) ；

- (C_{3-8}) シクロアルキル- (C_{1-3}) アルキルであって、前記(C_{3-8}) シクロアルキルが、未置換であるか；又は、1個の置換基により置換され、前記置換基が、(C_{1-3}) アルキル (特にメチル)、フルオロ又は(C_{1-3}) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル) であるか；又は、2個のフルオロにより置換された、上記(C_{3-8}) シクロアルキル- (C_{1-3}) アルキル；

(特に、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピル-エチル、(1-メチル-シクロプロピル) -メチル、(1-メチル-シクロブチル) -メチル、2-シクロプロピル-エチル、(1-フルオロ-シクロプロピル) -メチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) -メチル、(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -メチル、(1-ジフルオロメチル-シクロプロピル) -メチル。) ；

- (C_{3-8}) シクロアルキルであって、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基が、(C_{1-3}) アルキル (特にメチル)、フルオロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル (特にヒドロキシ-メチル) 又は(C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) から独立に選択される、上記(C_{3-8}) シクロアルキル；

(特に、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、2, 2-ジメチルシクロブチル、3,

10

20

30

40

50

3-ジメチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル、スピロ [3. 3] ヘプター-2-イル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル、2-メチルシクロペンチル、2-(ヒドロキシメチル)-シクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロペンチル、2-エチルシクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロヘキシル、2-フルオロ-シクロヘキシル、4-フルオロ-シクロヘキシル、4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル、2-ヒドロキシ-シクロヘキシル、2-メトキシ-シクロヘキシル、3-メトキシ-シクロヘキシル、スピロ [2. 3] ヘキサー-5-イル、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサー-3-イル、3, 3-ジフルオロシクロブチル。) ;

— (C₃ - 8) シクロアルケニル— (C₁ - 3) アルキル (特にシクロペンテン-1-イルメチル) ; 又は、

— ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、未置換であるか又は1個のハロゲンにより置換された、上記ベンジル (特に、ベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル。) ;

を表す；態様1) ~ 15) のいずれか1つに従う式 (I) の化合物に関する。

【0100】

17) さらなる態様は、R² が、

— (C₃ - 8) シクロアルキル— (C₁ - 3) アルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが未置換であるか；又は、1個の置換基により置換され、前記置換基が (C₁ - 3) アルキル (特にメチル)、フルオロ又は (C₁ - 3) フルオロアルキル (特にジフルオロメチル) であるか；又は、2個のフルオロにより置換された、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル— (C₁ - 3) アルキル； (特に、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピル-エチル、(1-メチル-シクロプロピル)-メチル、(1-メチル-シクロブチル)-メチル、2-シクロプロピル-エチル、(1-フルオロ-シクロプロピル)-メチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-メチル、(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-メチル、(1-ジフルオロメチル-シクロプロピル)-メチル。) ; 又は、

— (C₃ - 8) シクロアルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、前記置換基が、(C₁ - 3) アルキル (特にメチル) 又はフルオロから独立に選択される、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル； (特に、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、2, 2-ジメチルシクロブチル、3, 3-ジメチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル、スピロ [3. 3] ヘプター-2-イル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル、2-メチルシクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロペンチル、2-エチルシクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロヘキシル、2-フルオロ-シクロヘキシル、4-フルオロ-シクロヘキシル、4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル、スピロ [2. 3] ヘキサー-5-イル、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサー-3-イル、3, 3-ジフルオロシクロブチル。) ;

を表す、態様1) ~ 15) のいずれか1つに従う式 (I) の化合物に関する。

【0101】

18) さらなる態様は、R² が、

— 未置換の (C₃ - 8) シクロアルキル— (C₁ - 3) アルキル (特に、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピル-エチル、2-シクロプロピル-エチル。) ; 又は、

— 未置換の (C₃ - 6) シクロアルキル (特に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル) ; 又は、

— (C₃ - 8) シクロアルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが2個のフルオロにより置換された、上記 (C₃ - 8) シクロアルキル (特に3, 3-ジフルオロシクロブチル。) ; 又は、

— (C₃ - 8) シクロアルキル— (C₁ - 3) アルキルであって、前記 (C₃ - 8) シクロアルキルが、1個のメチル、フルオロ又は (C₁) フルオロアルキル (特にジフルオ

10

20

30

40

50

ロメチル) により置換されるか; 又は、2 個のフルオロにより置換された、上記 ($C_3 - 8$) シクロアルキル- ($C_1 - 3$) アルキル (特に、(1-メチル-シクロプロピル)-メチル、(1-メチル-シクロブチル)-メチル、(1-フルオロ-シクロプロピル)-メチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-メチル、(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-メチル、(1-ジフルオロメチル-シクロプロピル)-メチル。);
を表す、態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う式 (I) の化合物に関する。

【0102】

- 19) さらに態様は、 R^2 が、
- 水素;
 - エチル、イソプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル、3, 3-ジメチルブチル;
 - イソブチル、tert. -ブチル;
 - 2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル;
 - アリル;
 - シアノメチル;
 - 3-フルオロプロピル;
 - シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピル-エチル、(1-メチル-シクロプロピル)-メチル、(1-メチル-シクロブチル)-メチル、2-シクロプロピル-エチル;
 - (1-フルオロ-シクロプロピル)-メチル、(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-メチル、(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-メチル、(1-ジフルオロメチル-シクロプロピル)-メチル;
 - シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル;
 - 2-メチルシクロブチル、2, 2-ジメチルシクロブチル、3, 3-ジメチルシクロブチル;
 - 2-メチルシクロペンチル、2-(ヒドロキシメチル)-シクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロペンチル、2-エチルシクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロヘキシル、2-フルオロ-シクロヘキシル、4-フルオロ-シクロヘキシル、4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル、2-ヒドロキシ-シクロヘキシル、2-メトキシ-シクロヘキシル、3-メトキシ-シクロヘキシル;
 - 3, 3-ジフルオロシクロブチル;
 - スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル、スピロ [3. 3] ヘプター-2-イル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル;
 - スピロ [2. 3] ヘキサー-5-イル、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサー-3-イル;
 - チェタン-3-イル;
 - シクロペンテン-1-イルメチル; 又は、
 - ベンジル、2-クロロベンジル、2-フルオロベンジル又は4-フルオロベンジル;

を表す、態様 1) ~ 15) のいずれか 1 つに従う式 (I) の化合物に関する。

【0103】

20) 従って、本発明は、特に、態様 1) に定義する式 (I) の化合物、及びそのような化合物であって、それぞれの従属関係に従って態様 2) ~ 19) のいずれか 1 つの特徴によってさらに限定される化合物; その薬学的に許容される塩; 及びそのような化合物の医薬としての使用、特に、以下に記載する CXCR7 受容体又はそのリガンドに関連する障害の予防又は治療において、単独で、又は、例えば癌 (特に、悪性神経膠腫、とりわけ多形膠芽腫; 膵臓癌、とりわけ膵管腺癌; 甲状腺乳頭癌; 肺転移; 黒色腫; 肺癌; 転移性癌; 肝細胞癌; 乳癌; 結腸癌; 頭頸部癌の場合) の場合のように、任意で、1 又は 2 種以上の治療剤及び/又は放射線療法及び/又は標的療法と組み合わせて使用することに関する。いかなる疑義をも避けるために、式 (I) の化合物に関して特に下記の態様が可能

であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

1、3+1、4+1、4+3+1、5+1、5+3+1、5+4+1、5+4+3+1、7+1、7+3+1、7+4+1、7+4+3+1、8+1、8+3+1、8+4+1、8+4+3+1、9+1、9+3+1、9+4+1、9+4+3+1、9+5+1、9+5+3+1、9+5+4+1、9+5+4+3+1、9+7+1、9+7+3+1、9+7+4+1、9+7+4+3+1、9+8+1、9+8+3+1、9+8+4+1、9+8+4+3+1、10+1、10+3+1、10+4+1、10+4+3+1、10+5+1、10+5+3+1、10+5+4+1、10+5+4+3+1、10+7+1、10+7+3+1、10+7+4+1、10+7+4+3+1、10+8+1、10+8+3+1、10+8+4+1、10+8+4+3+1、11+1、11+3+1、11+4+1、11+4+3+1、11+5+1、11+5+3+1、11+5+4+1、11+5+4+3+1、11+7+1、11+7+3+1、11+7+4+1、11+7+4+3+1、11+8+1、11+8+3+1、11+8+4+1、11+8+4+3+1、11+9+1、11+9+3+1、11+9+4+1、11+9+4+3+1、11+9+5+1、11+9+5+3+1、11+9+5+4+1、11+9+5+4+3+1、11+9+7+1、11+9+7+3+1、11+9+7+4+1、11+9+7+4+3+1、11+9+8+1、11+9+8+3+1、11+9+8+4+1、11+9+8+4+3+1、11+10+1、11+10+3+1、11+10+4+1、11+10+4+3+1、11+10+5+1、11+10+5+3+1、11+10+5+4+1、11+10+5+4+3+1、11+10+7+1、11+10+7+3+1、11+10+7+4+1、11+10+7+4+3+1、11+10+8+1、11+10+8+3+1、11+10+8+4+1、11+10+8+4+3+1、12+1、12+3+1、12+4+1、12+4+3+1、12+5+1、12+5+3+1、12+5+4+1、12+5+4+3+1、12+7+1、12+7+3+1、12+7+4+1、12+7+4+3+1、12+8+1、12+8+3+1、12+8+4+1、12+8+4+3+1、12+9+1、12+9+3+1、12+9+4+1、12+9+4+3+1、12+9+5+1、12+9+5+3+1、12+9+5+4+1、12+9+5+4+3+1、12+9+7+1、12+9+7+3+1、12+9+7+4+1、12+9+7+4+3+1、12+9+8+1、12+9+8+3+1、12+9+8+4+1、12+9+8+4+3+1、12+10+1、12+10+3+1、12+10+4+1、12+10+4+3+1、12+10+5+1、12+10+5+3+1、12+10+5+4+1、12+10+5+4+3+1、12+10+7+1、12+10+7+3+1、12+10+7+4+1、12+10+7+4+3+1、12+10+8+1、12+10+8+3+1、12+10+8+4+1、12+10+8+4+3+1、

10

20

30

、13+1、13+3+1、13+4+1、13+4+3+1、13+5+1、13+5+3+1、13+5+4+1、13+5+4+3+1、13+7+1、13+7+3+1、13+7+4+1、13+7+4+3+1、13+8+1、13+8+3+1、13+8+4+1、13+8+4+3+1、13+9+1、13+9+3+1、13+9+4+1、13+9+4+3+1、13+9+5+1、13+9+5+3+1、13+9+5+4+1、13+9+5+4+3+1、13+9+7+1、13+9+7+3+1、13+9+7+4+1、13+9+7+4+3+1、13+9+8+1、13+9+8+3+1、13+9+8+4+1、13+9+8+4+3+1、13+10+1、13+10+3+1、13+10+4+1、13+10+4+3+1、13+10+5+1、13+10+5+3+1、13+10+5+4+1、13+10+5+4+3+1、13+10+7+1、13+10+7+3+1、13+10+7+4+1、13+10+7+4+3+1、13+10+8+1、13+10+8+3+1、13+10+8+4+1、13+10+8+4+3+1、14+1、14+3+1、14+4+1、14+4+3+1、14+5+1、14+5+3+1、14+5+4+1、14+5+4+3+1、14+7+1、14+7+3+1、14+7+4+1、14+7+4+3+1、14+8+1、14+8+3+1、

40

50

3 + 1、1 4 + 8 + 4 + 1、1 4 + 8 + 4 + 3 + 1、1 4 + 9 + 1、1 4 + 9 + 3 + 1、
 1 4 + 9 + 4 + 1、1 4 + 9 + 4 + 3 + 1、1 4 + 9 + 5 + 1、1 4 + 9 + 5 + 3 + 1、
 1 4 + 9 + 5 + 4 + 1、1 4 + 9 + 5 + 4 + 3 + 1、1 4 + 9 + 7 + 1、1 4 + 9 + 7 +
 3 + 1、1 4 + 9 + 7 + 4 + 1、1 4 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 9 + 8 + 1、1 4 +
 9 + 8 + 3 + 1、1 4 + 9 + 8 + 4 + 1、1 4 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 1、
 1 4 + 1 0 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 4 + 1、1 4 + 1 0 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 5 +
 1、1 4 + 1 0 + 5 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 5 + 4 + 1、1 4 + 1 0 + 5 + 4 + 3 + 1、
 1 4 + 1 0 + 7 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 4 + 1 0 +
 7 + 4 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 3 + 1、1 4 + 1 0 + 8 + 4 +
 1、1 4 + 1 0 + 8 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1、1 5 + 3 + 1、1 5 + 4 + 1、1 5 + 4 + 10
 3 + 1、1 5 + 5 + 1、1 5 + 5 + 3 + 1、1 5 + 5 + 4 + 1、1 5 + 5 + 4 + 3 + 1、
 1 5 + 7 + 1、1 5 + 7 + 3 + 1、1 5 + 7 + 4 + 1、1 5 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 8
 + 1、1 5 + 8 + 3 + 1、1 5 + 8 + 4 + 1、1 5 + 8 + 4 + 3 + 1、1 5 + 9 + 1、1
 5 + 9 + 3 + 1、1 5 + 9 + 4 + 1、1 5 + 9 + 4 + 3 + 1、1 5 + 9 + 5 + 1、1 5 +
 9 + 5 + 3 + 1、1 5 + 9 + 5 + 4 + 1、1 5 + 9 + 5 + 4 + 3 + 1、1 5 + 9 + 7 + 1
 、1 5 + 9 + 7 + 3 + 1、1 5 + 9 + 7 + 4 + 1、1 5 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 9
 + 8 + 1、1 5 + 9 + 8 + 3 + 1、1 5 + 9 + 8 + 4 + 1、1 5 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、
 1 5 + 1 0 + 1、1 5 + 1 0 + 3 + 1、1 5 + 1 0 + 4 + 1、1 5 + 1 0 + 4 + 3 + 1、
 1 5 + 1 0 + 5 + 1、1 5 + 1 0 + 5 + 3 + 1、1 5 + 1 0 + 5 + 4 + 1、1 5 + 1 0 +
 5 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 0 + 7 + 1、1 5 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 5 + 1 0 + 7 + 4 + 20
 1、1 5 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、1 5 + 1 0 + 8 + 1、1 5 + 1 0 + 8 + 3 + 1、1 5
 + 1 0 + 8 + 4 + 1、1 5 + 1 0 + 8 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1、1 7 + 3 + 1、1 7 + 4 + 1、1 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 5 + 1、1 7 + 5 +
 3 + 1、1 7 + 5 + 4 + 1、1 7 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 7 + 1、1 7 + 7 + 3 + 1、
 1 7 + 7 + 4 + 1、1 7 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 8 + 1、1 7 + 8 + 3 + 1、1 7 + 8
 + 4 + 1、1 7 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 9 + 1、1 7 + 9 + 3 + 1、1 7 + 9 + 4 + 1
 、1 7 + 9 + 4 + 3 + 1、1 7 + 9 + 5 + 1、1 7 + 9 + 5 + 3 + 1、1 7 + 9 + 5 + 4
 + 1、1 7 + 9 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 9 + 7 + 1、1 7 + 9 + 7 + 3 + 1、1 7 + 9
 + 7 + 4 + 1、1 7 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 9 + 8 + 1、1 7 + 9 + 8 + 3 + 1、
 1 7 + 9 + 8 + 4 + 1、1 7 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 1、1 7 + 1 0 + 3 + 30
 1、1 7 + 1 0 + 4 + 1、1 7 + 1 0 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 0 +
 5 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 0 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 7 +
 1、1 7 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 0 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 0 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 0 +
 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1、1 7 + 1 1 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 4 + 1、1 7 + 1
 1 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 5 + 1、1 7 + 1 1 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 5 + 4 +
 1、1 7 + 1 1 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 7 + 1、1 7 + 1 1 + 7 + 3 + 1、1 7
 + 1 1 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 8 + 1、1 7 + 1 1 +
 8 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 9 +
 1、1 7 + 1 1 + 9 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 4 + 3 + 1、 40
 1 7 + 1 1 + 9 + 5 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 5 + 4 + 1、
 1 7 + 1 1 + 9 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 7 + 3 +
 1、1 7 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 9 +
 8 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 9 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 9 +
 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0
 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 1 + 1
 0 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 5 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 1 + 1 0 + 7 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 7 + 4
 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 1 + 1
 0 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 1 + 1 0 + 8 + 4 + 3 + 1、 50

1 7 + 1 2 + 1、1 7 + 1 2 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 2 + 5 + 1、1 7 + 1 2 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 2 +
 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 7 + 1、1 7 + 1 2 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 7 + 4 +
 1、1 7 + 1 2 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 8 + 1、1 7 + 1 2 + 8 + 3 + 1、1 7
 + 1 2 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 1、1 7 + 1 2 +
 9 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 +
 5 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 9 +
 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 2 +
 9 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 8 + 1、1 7 + 1
 2 + 9 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 2 + 1 0 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 4 + 1、1 7 +
 1 2 + 1 0 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 5 + 3 + 1、
 1 7 + 1 2 + 1 0 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0
 + 7 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 2
 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 8 + 3 + 1、
 1 7 + 1 2 + 1 0 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 2 + 1 0 + 8 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 3 + 1、1 7 + 1 3 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 3 + 5 + 1、1 7 + 1 3 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 3 +
 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 7 + 1、1 7 + 1 3 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 7 + 4 +
 1、1 7 + 1 3 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 8 + 1、1 7 + 1 3 + 8 + 3 + 1、1 7
 + 1 3 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 1、1 7 + 1 3 +
 9 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 +
 5 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 9 +
 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 3 +
 9 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 8 + 1、1 7 + 1
 3 + 9 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 3 + 1 0 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 4 + 1、1 7 +
 1 3 + 1 0 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 5 + 3 + 1、
 1 7 + 1 3 + 1 0 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0
 + 7 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 3
 + 1 0 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 8 + 3 + 1、
 1 7 + 1 3 + 1 0 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 3 + 1 0 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1、
 1 7 + 1 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 5 +
 1、1 7 + 1 4 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 5 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 4 + 7 + 1、1 7 + 1 4 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 4 +
 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 8 + 1、1 7 + 1 4 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 8 + 4 +
 1、1 7 + 1 4 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 3 + 1、1 7
 + 1 4 + 9 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 5 + 1、1 7 + 1
 4 + 9 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 5 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 4 + 9 + 7 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 7 + 4 + 1、
 1 7 + 1 4 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 8 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 8 + 3 +
 1、1 7 + 1 4 + 9 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0
 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 4 +
 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 5 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0
 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 5 + 4 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 7 + 1、1 7 +
 1 4 + 1 0 + 7 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 7 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 7 + 4 +
 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 8 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 8 + 3 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0
 + 8 + 4 + 1、1 7 + 1 4 + 1 0 + 8 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 5 + 1、1 7 + 1 5 + 3 + 1、1 7 + 1 5 + 4 + 1、1 7 + 1 5 + 4 + 3 + 1、
 1 7 + 1 5 + 5 + 1、1 7 + 1 5 + 5 + 3 + 1、1 7 + 1 5 + 5 + 4 + 1、1 7 + 1 5 +

5 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 7 + 1、17 + 15 + 7 + 3 + 1、17 + 15 + 7 + 4 +
 1、17 + 15 + 7 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 8 + 1、17 + 15 + 8 + 3 + 1、17
 + 15 + 8 + 4 + 1、17 + 15 + 8 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 9 + 1、17 + 15 +
 9 + 3 + 1、17 + 15 + 9 + 4 + 1、17 + 15 + 9 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 9 +
 5 + 1、17 + 15 + 9 + 5 + 3 + 1、17 + 15 + 9 + 5 + 4 + 1、17 + 15 + 9 +
 5 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 9 + 7 + 1、17 + 15 + 9 + 7 + 3 + 1、17 + 15 +
 9 + 7 + 4 + 1、17 + 15 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 9 + 8 + 1、17 + 1
 5 + 9 + 8 + 3 + 1、17 + 15 + 9 + 8 + 4 + 1、17 + 15 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、
 17 + 15 + 10 + 1、17 + 15 + 10 + 3 + 1、17 + 15 + 10 + 4 + 1、17 +
 15 + 10 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 10 + 5 + 1、17 + 15 + 10 + 5 + 3 + 1、
 17 + 15 + 10 + 5 + 4 + 1、17 + 15 + 10 + 5 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 10
 + 7 + 1、17 + 15 + 10 + 7 + 3 + 1、17 + 15 + 10 + 7 + 4 + 1、17 + 15
 + 10 + 7 + 4 + 3 + 1、17 + 15 + 10 + 8 + 1、17 + 15 + 10 + 8 + 3 + 1、
 17 + 15 + 10 + 8 + 4 + 1、17 + 15 + 10 + 8 + 4 + 3 + 1、18 + 1、18 +
 3 + 1、18 + 4 + 1、18 + 4 + 3 + 1、18 + 5 + 1、18 + 5 + 3 + 1、18 + 5
 + 4 + 1、18 + 5 + 4 + 3 + 1、18 + 7 + 1、18 + 7 + 3 + 1、18 + 7 + 4 + 1
 、18 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 8 + 1、18 + 8 + 3 + 1、18 + 8 + 4 + 1、18 +
 8 + 4 + 3 + 1、18 + 9 + 1、18 + 9 + 3 + 1、18 + 9 + 4 + 1、18 + 9 + 4 +
 3 + 1、18 + 9 + 5 + 1、18 + 9 + 5 + 3 + 1、18 + 9 + 5 + 4 + 1、18 + 9 +
 5 + 4 + 3 + 1、18 + 9 + 7 + 1、18 + 9 + 7 + 3 + 1、18 + 9 + 7 + 4 + 1、1
 8 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 9 + 8 + 1、18 + 9 + 8 + 3 + 1、18 + 9 + 8 + 4
 + 1、18 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、18 + 10 + 1、18 + 10 + 3 + 1、18 + 10 +
 4 + 1、18 + 10 + 4 + 3 + 1、18 + 10 + 5 + 1、18 + 10 + 5 + 3 + 1、18
 + 10 + 5 + 4 + 1、18 + 10 + 5 + 4 + 3 + 1、18 + 10 + 7 + 1、18 + 10 +
 7 + 3 + 1、18 + 10 + 7 + 4 + 1、18 + 10 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 10 + 8 +
 1、18 + 10 + 8 + 3 + 1、18 + 10 + 8 + 4 + 1、18 + 10 + 8 + 4 + 3 + 1、
 18 + 11 + 1、18 + 11 + 3 + 1、18 + 11 + 4 + 1、18 + 11 + 4 + 3 + 1、
 18 + 11 + 5 + 1、18 + 11 + 5 + 3 + 1、18 + 11 + 5 + 4 + 1、18 + 11 +
 5 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 7 + 1、18 + 11 + 7 + 3 + 1、18 + 11 + 7 + 4 +
 1、18 + 11 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 8 + 1、18 + 11 + 8 + 3 + 1、18
 + 11 + 8 + 4 + 1、18 + 11 + 8 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 9 + 1、18 + 11 +
 9 + 3 + 1、18 + 11 + 9 + 4 + 1、18 + 11 + 9 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 9 +
 5 + 1、18 + 11 + 9 + 5 + 3 + 1、18 + 11 + 9 + 5 + 4 + 1、18 + 11 + 9 +
 5 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 9 + 7 + 1、18 + 11 + 9 + 7 + 3 + 1、18 + 11 +
 9 + 7 + 4 + 1、18 + 11 + 9 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 9 + 8 + 1、18 + 1
 1 + 9 + 8 + 3 + 1、18 + 11 + 9 + 8 + 4 + 1、18 + 11 + 9 + 8 + 4 + 3 + 1、
 18 + 11 + 10 + 1、18 + 11 + 10 + 3 + 1、18 + 11 + 10 + 4 + 1、18 +
 11 + 10 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 10 + 5 + 1、18 + 11 + 10 + 5 + 3 + 1、
 18 + 11 + 10 + 5 + 4 + 1、18 + 11 + 10 + 5 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 10
 + 7 + 1、18 + 11 + 10 + 7 + 3 + 1、18 + 11 + 10 + 7 + 4 + 1、18 + 11
 + 10 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 11 + 10 + 8 + 1、18 + 11 + 10 + 8 + 3 + 1、
 18 + 11 + 10 + 8 + 4 + 1、18 + 11 + 10 + 8 + 4 + 3 + 1、
 18 + 12 + 1、18 + 12 + 3 + 1、18 + 12 + 4 + 1、18 + 12 + 4 + 3 + 1、
 18 + 12 + 5 + 1、18 + 12 + 5 + 3 + 1、18 + 12 + 5 + 4 + 1、18 + 12 +
 5 + 4 + 3 + 1、18 + 12 + 7 + 1、18 + 12 + 7 + 3 + 1、18 + 12 + 7 + 4 +
 1、18 + 12 + 7 + 4 + 3 + 1、18 + 12 + 8 + 1、18 + 12 + 8 + 3 + 1、18
 + 12 + 8 + 4 + 1、18 + 12 + 8 + 4 + 3 + 1、18 + 12 + 9 + 1、18 + 12 +
 9 + 3 + 1、18 + 12 + 9 + 4 + 1、18 + 12 + 9 + 4 + 3 + 1、18 + 12 + 9 +
 5 + 1、18 + 12 + 9 + 5 + 3 + 1、18 + 12 + 9 + 5 + 4 + 1、18 + 12 + 9 +
 5 + 4 + 3 + 1、18 + 12 + 9 + 7 + 1、18 + 12 + 9 + 7 + 3 + 1、18 + 12 +

9+7+4+1、18+12+9+7+4+3+1、18+12+9+8+1、18+1
 2+9+8+3+1、18+12+9+8+4+1、18+12+9+8+4+3+1、
 18+12+10+1、18+12+10+3+1、18+12+10+4+1、18+
 12+10+4+3+1、18+12+10+5+1、18+12+10+5+3+1、
 18+12+10+5+4+1、18+12+10+5+4+3+1、18+12+10
 +7+1、18+12+10+7+3+1、18+12+10+7+4+1、18+12
 +10+7+4+3+1、18+12+10+8+1、18+12+10+8+3+1、
 18+12+10+8+4+1、18+12+10+8+4+3+1、18+13+1、
 18+13+3+1、18+13+4+1、18+13+4+3+1、18+13+5+
 1、18+13+5+3+1、18+13+5+4+1、18+13+5+4+3+1、 10
 18+13+7+1、18+13+7+3+1、18+13+7+4+1、18+13+
 7+4+3+1、18+13+8+1、18+13+8+3+1、18+13+8+4+
 1、18+13+8+4+3+1、18+13+9+1、18+13+9+3+1、18
 +13+9+4+1、18+13+9+4+3+1、18+13+9+5+1、18+1
 3+9+5+3+1、18+13+9+5+4+1、18+13+9+5+4+3+1、
 18+13+9+7+1、18+13+9+7+3+1、18+13+9+7+4+1、
 18+13+9+7+4+3+1、18+13+9+8+1、18+13+9+8+3+
 1、18+13+9+8+4+1、18+13+9+8+4+3+1、18+13+10
 +1、18+13+10+3+1、18+13+10+4+1、18+13+10+4+
 3+1、18+13+10+5+1、18+13+10+5+3+1、18+13+10 20
 +5+4+1、18+13+10+5+4+3+1、18+13+10+7+1、18+
 13+10+7+3+1、18+13+10+7+4+1、18+13+10+7+4+
 3+1、18+13+10+8+1、18+13+10+8+3+1、18+13+10
 +8+4+1、18+13+10+8+4+3+1、
 18+14+1、18+14+3+1、18+14+4+1、18+14+4+3+1、
 18+14+5+1、18+14+5+3+1、18+14+5+4+1、18+14+
 5+4+3+1、18+14+7+1、18+14+7+3+1、18+14+7+4+
 1、18+14+7+4+3+1、18+14+8+1、18+14+8+3+1、18
 +14+8+4+1、18+14+8+4+3+1、18+14+9+1、18+14+
 9+3+1、18+14+9+4+1、18+14+9+4+3+1、18+14+9+ 30
 5+1、18+14+9+5+3+1、18+14+9+5+4+1、18+14+9+
 5+4+3+1、18+14+9+7+1、18+14+9+7+3+1、18+14+
 9+7+4+1、18+14+9+7+4+3+1、18+14+9+8+1、18+1
 4+9+8+3+1、18+14+9+8+4+1、18+14+9+8+4+3+1、
 18+14+10+1、18+14+10+3+1、18+14+10+4+1、18+
 14+10+4+3+1、18+14+10+5+1、18+14+10+5+3+1、
 18+14+10+5+4+1、18+14+10+5+4+3+1、18+14+10
 +7+1、18+14+10+7+3+1、18+14+10+7+4+1、18+14
 +10+7+4+3+1、18+14+10+8+1、18+14+10+8+3+1、
 18+14+10+8+4+1、18+14+10+8+4+3+1、18+15+1、 40
 18+15+3+1、18+15+4+1、18+15+4+3+1、18+15+5+
 1、18+15+5+3+1、18+15+5+4+1、18+15+5+4+3+1、
 18+15+7+1、18+15+7+3+1、18+15+7+4+1、18+15+
 7+4+3+1、18+15+8+1、18+15+8+3+1、18+15+8+4+
 1、18+15+8+4+3+1、18+15+9+1、18+15+9+3+1、18
 +15+9+4+1、18+15+9+4+3+1、18+15+9+5+1、18+1
 5+9+5+3+1、18+15+9+5+4+1、18+15+9+5+4+3+1、
 18+15+9+7+1、18+15+9+7+3+1、18+15+9+7+4+1、
 18+15+9+7+4+3+1、18+15+9+8+1、18+15+9+8+3+
 1、18+15+9+8+4+1、18+15+9+8+4+3+1、18+15+10 50

+ 1、18+15+10+3+1、18+15+10+4+1、18+15+10+4+3+1、18+15+10+5+1、18+15+10+5+3+1、18+15+10+5+4+1、18+15+10+5+4+3+1、18+15+10+7+1、18+15+10+7+3+1、18+15+10+7+4+1、18+15+10+7+4+3+1、18+15+10+8+1、18+15+10+8+3+1、18+15+10+8+4+1、18+15+10+8+4+3+1、
 19+1、19+3+1、19+4+1、19+4+3+1、19+5+1、19+5+3+1、19+5+4+1、19+5+4+3+1、19+7+1、19+7+3+1、19+7+4+1、19+7+4+3+1、19+8+1、19+8+3+1、19+8+4+1、19+8+4+3+1、19+9+1、19+9+3+1、19+9+4+1、19+9+4+3+1、19+9+5+1、19+9+5+3+1、19+9+5+4+1、19+9+5+4+3+1、19+9+7+1、19+9+7+3+1、19+9+7+4+1、19+9+7+4+3+1、19+9+8+1、19+9+8+3+1、19+9+8+4+1、19+9+8+4+3+1、19+10+1、19+10+3+1、19+10+4+1、19+10+4+3+1、19+10+5+1、19+10+5+3+1、19+10+5+4+1、19+10+5+4+3+1、19+10+7+1、19+10+7+3+1、19+10+7+4+1、19+10+7+4+3+1、19+10+8+1、19+10+8+3+1、19+10+8+4+1、19+10+8+4+3+1、19+11+1、19+11+3+1、19+11+4+1、19+11+4+3+1、19+11+5+1、19+11+5+3+1、19+11+5+4+1、19+11+5+4+3+1、19+11+7+1、19+11+7+3+1、19+11+7+4+1、19+11+7+4+3+1、19+11+8+1、19+11+8+3+1、19+11+8+4+1、19+11+8+4+3+1、19+11+9+1、19+11+9+3+1、19+11+9+4+1、19+11+9+4+3+1、19+11+9+5+1、19+11+9+5+3+1、19+11+9+5+4+1、19+11+9+5+4+3+1、19+11+9+7+1、19+11+9+7+3+1、19+11+9+7+4+1、19+11+9+7+4+3+1、19+11+9+8+1、19+11+9+8+3+1、19+11+9+8+4+1、19+11+9+8+4+3+1、19+11+10+1、19+11+10+3+1、19+11+10+4+1、19+11+10+4+3+1、19+11+10+5+1、19+11+10+5+3+1、19+11+10+5+4+1、19+11+10+5+4+3+1、19+11+10+7+1、19+11+10+7+3+1、19+11+10+7+4+1、19+11+10+7+4+3+1、19+11+10+8+1、19+11+10+8+3+1、19+11+10+8+4+1、19+11+10+8+4+3+1、19+12+1、19+12+3+1、19+12+4+1、19+12+4+3+1、19+12+5+1、19+12+5+3+1、19+12+5+4+1、19+12+5+4+3+1、19+12+7+1、19+12+7+3+1、19+12+7+4+1、19+12+7+4+3+1、19+12+8+1、19+12+8+3+1、19+12+8+4+1、19+12+8+4+3+1、19+12+9+1、19+12+9+3+1、19+12+9+4+1、19+12+9+4+3+1、19+12+9+5+1、19+12+9+5+3+1、19+12+9+5+4+1、19+12+9+5+4+3+1、19+12+9+7+1、19+12+9+7+3+1、19+12+9+7+4+1、19+12+9+7+4+3+1、19+12+9+8+1、19+12+9+8+3+1、19+12+9+8+4+1、19+12+9+8+4+3+1、19+12+10+1、19+12+10+3+1、19+12+10+4+1、19+12+10+4+3+1、19+12+10+5+1、19+12+10+5+3+1、19+12+10+5+4+1、19+12+10+5+4+3+1、19+12+10+7+1、19+12+10+7+3+1、19+12+10+7+4+1、19+12+10+7+4+3+1、19+12+10+8+1、19+12+10+8+3+1、19+12+10+8+4+1、19+12+10+8+4+3+1、

19+13+1、19+13+3+1、19+13+4+1、19+13+4+3+1、
 19+13+5+1、19+13+5+3+1、19+13+5+4+1、19+13+
 5+4+3+1、19+13+7+1、19+13+7+3+1、19+13+7+4+
 1、19+13+7+4+3+1、19+13+8+1、19+13+8+3+1、19
 +13+8+4+1、19+13+8+4+3+1、19+13+9+1、19+13+
 9+3+1、19+13+9+4+1、19+13+9+4+3+1、19+13+9+
 5+1、19+13+9+5+3+1、19+13+9+5+4+1、19+13+9+
 5+4+3+1、19+13+9+7+1、19+13+9+7+3+1、19+13+
 9+7+4+1、19+13+9+7+4+3+1、19+13+9+8+1、19+1
 3+9+8+3+1、19+13+9+8+4+1、19+13+9+8+4+3+1、 10
 19+13+10+1、19+13+10+3+1、19+13+10+4+1、19+
 13+10+4+3+1、19+13+10+5+1、19+13+10+5+3+1、
 19+13+10+5+4+1、19+13+10+5+4+3+1、19+13+10
 +7+1、19+13+10+7+3+1、19+13+10+7+4+1、19+13
 +10+7+4+3+1、19+13+10+8+1、19+13+10+8+3+1、
 19+13+10+8+4+1、19+13+10+8+4+3+1、19+14+1、
 19+14+3+1、19+14+4+1、19+14+4+3+1、19+14+5+
 1、19+14+5+3+1、19+14+5+4+1、19+14+5+4+3+1、
 19+14+7+1、19+14+7+3+1、19+14+7+4+1、19+14+
 7+4+3+1、19+14+8+1、19+14+8+3+1、19+14+8+4+ 20
 1、19+14+8+4+3+1、19+14+9+1、19+14+9+3+1、19
 +14+9+4+1、19+14+9+4+3+1、19+14+9+5+1、19+1
 4+9+5+3+1、19+14+9+5+4+1、19+14+9+5+4+3+1、
 19+14+9+7+1、19+14+9+7+3+1、19+14+9+7+4+1、
 19+14+9+7+4+3+1、19+14+9+8+1、19+14+9+8+3+
 1、19+14+9+8+4+1、19+14+9+8+4+3+1、19+14+10
 +1、19+14+10+3+1、19+14+10+4+1、19+14+10+4+
 3+1、19+14+10+5+1、19+14+10+5+3+1、19+14+10
 +5+4+1、19+14+10+5+4+3+1、19+14+10+7+1、19+
 14+10+7+3+1、19+14+10+7+4+1、19+14+10+7+4+ 30
 3+1、19+14+10+8+1、19+14+10+8+3+1、19+14+10
 +8+4+1、19+14+10+8+4+3+1、
 19+15+1、19+15+3+1、19+15+4+1、19+15+4+3+1、
 19+15+5+1、19+15+5+3+1、19+15+5+4+1、19+15+
 5+4+3+1、19+15+7+1、19+15+7+3+1、19+15+7+4+
 1、19+15+7+4+3+1、19+15+8+1、19+15+8+3+1、19
 +15+8+4+1、19+15+8+4+3+1、19+15+9+1、19+15+
 9+3+1、19+15+9+4+1、19+15+9+4+3+1、19+15+9+
 5+1、19+15+9+5+3+1、19+15+9+5+4+1、19+15+9+
 5+4+3+1、19+15+9+7+1、19+15+9+7+3+1、19+15+ 40
 9+7+4+1、19+15+9+7+4+3+1、19+15+9+8+1、19+1
 5+9+8+3+1、19+15+9+8+4+1、19+15+9+8+4+3+1、
 19+15+10+1、19+15+10+3+1、19+15+10+4+1、19+
 15+10+4+3+1、19+15+10+5+1、19+15+10+5+3+1、
 19+15+10+5+4+1、19+15+10+5+4+3+1、19+15+10
 +7+1、19+15+10+7+3+1、19+15+10+7+4+1、19+15
 +10+7+4+3+1、19+15+10+8+1、19+15+10+8+3+1、
 19+15+10+8+4+1、19+15+10+8+4+3+1。

【0104】

上記の表中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様への従属関係

を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「18+14+8+1」は、態様18)であって、態様14)に従属し、態様8)に従属し、態様1)に従属することを意味し、すなわち、態様「18+14+8+1」は、態様8)、14)及び18)のすべての特徴によりさらに限定された態様1)に従う式(I)の化合物に相当する。

【0105】

21) 別の態様は、下記の化合物から選択される態様1)に従う化合物に関する：

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；

10

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；

20

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
シクロペンチルアミド；

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド；

30

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(2-メトキシ-エチル)-アミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
イソブチル-アミド；

40

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
イソプロピルアミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
ジメチルアミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
メチルアミド；

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル

50

ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-フルオロエチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 エチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 シクロプロピル-メチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 カルバモイルメチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-ヒドロキシエチル) - アミド;
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R
 , 4R) - 1-シクロヘキシル-3-(モルフォリン-4-カルボニル) - ピペリジ
 ン-4-イル] - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 イソプロピル-メチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-ジメチルアミノエチル) - メチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-エトキシエチル) - メチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (5-メチルチアゾール-2-イルメチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-メトキシエチル) - メチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-ジメチルアミノエチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 エチル-メチル-アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (ピリジン-2-イルメチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2, 2-ジフルオロエチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (3-メトキシプロピル) - メチル-アミド;

10

20

30

40

50

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-メチル-イソオキサゾール-5-イルメチル)-アミド;

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メチル-チアゾール-4-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリミジン-2-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (4-メチル-チアゾール-5-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリミジン-4-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (オキサゾール-5-イルメチル)-アミド;

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-トリフルオロメトキシエチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-オキセタン-3-イルメチル-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-エチル]-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

- (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド；
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド；
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (3-エチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 メチル-フェネチル-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (チアゾール-2-イルメチル)-アミド；
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-イソプロピル-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-オトリル-エチル)-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 [2-(2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド；
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [2-(2-クロロフェニル)-エチル] - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [2-(4-フルオロフェニル)-エチル] - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-フェニルプロピル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 10
 ((1R*, 2S*) - 2-フェニルシクロプロピル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ((1S*, 2R*) - 2-フェニルシクロプロピル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-p-トリル-エチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-(ピリジン-4-イル)-エチル) - アミド; 20
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 フェニルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2-m-トリル-エチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 30
 ピリジン-3-イルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (4-メチルチアゾール-2-イルメチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (2,2,2-トリフルオロ-1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド;
 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-3-(3-フェニルピロリジン-1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド; 40
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリジン-2-イルシクロプロピル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル) - アミド; 50

- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2, 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - シクロブチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - フルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(3, 3, 3 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - プロピル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - メタンスルフォニル - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - フルオロ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - エトキシ - 1 - メチル - エチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(3 - メチル - テトラヒドロフラン - 3 - イル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[1 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - エチル] - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[1 - (3, 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド ;
- 5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 [(3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 3 - (3 - ピリジン - 2 - イル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミド ;
- (3 R *, 4 R *) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル)

ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R) - 1-ピラジン-2-イル-エチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R) - 1-シクロブチル-エチル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [(R) - 1- (3-フルオロ-ピリジン-2-イル) - エチル] - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 10
 ((R) - 1, 2, 2-トリメチル-プロピル) - アミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニ
 ル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [(R) - 1- (5-フルオロ-ピリミジン-2-イル) - エチル] - アミド;
 (3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-
 カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロヘキシル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3- 20
 カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニ
 ル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-
 3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-
 フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ} - ピペリ
 ジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2
 , 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ} - 1- (2-メチル-シクロペンチル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ- 30
 フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボ
 ン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフル
 オロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-
 カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1- (2-メチル-シクロペンチル) - 4- { [5- (2, 4, 6
 -トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリ
 ジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロ-フェニ 40
 ル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;
 (3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロ-フェニ
 ル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;
 1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カル
 ボン酸 [(3R*, 4R*) - 3- (アゼチジン-1-カルボニル) - 1-シクロヘキ
 シル-ピペリジン-4-イル] - アミド;
 5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [50
 (3R*, 4R*) - 3- (アゼチジン-1-カルボニル) - 1-シクロヘキシル-ピペ
 リジン-4-イル] - アミド;

5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル]-アミド;

5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-4-イル]-アミド;

5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-(2-メチル-シクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-

10

20

30

40

50

- カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-(2-メチル-シクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

50

(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジ

50

- ン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド;
 (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-

50

ン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピラジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリダジン-3-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 ピラジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 ピリダジン-3-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3 R*, 4 R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-
 (4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド；
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメ
 チルアミド；
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 R)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 R)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
 (3 S, 4 S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 S)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
 (3 R, 4 R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(
 S)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
 (3 R*, 4 R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール

10

20

30

40

50

ル-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド);

(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(1-オキシピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3R*, 4R*)-1-(1-シクロプロピル-エチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-エチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2, 2-ジメチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

10

20

30

40

50

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3, 3-ジメチル-シクロペンチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R, 4 R) - 1 - シクロペンチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (2, 2-ジメチル-プロピル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3-メチル-ブチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (2-メチル-シクロペンチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (2-メチル-シクロペンチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3, 3-ジメチル-シクロヘキシル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - スピロ [3. 3] ヘプタ-2-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (4-フルオロ-シクロヘキシル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - (4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - シクロブチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - シクロペンチルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3, 3-ジメチル-シクロブチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3-メトキシ-シクロヘキシル) - ピペリジン

10

20

30

40

50

ー 3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-メトキシシクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (1-メチルシクロプロピルメチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (1-メチルシクロブチルメチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-1-シクロペンタ-1-エン y 1メチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-1-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-1-シクロブチルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-1- (2-シクロプロピルエチル) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-フルオロシクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R, 4 R)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R, 4 R)-1- (1-シクロプロピルエチル) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R, 4 R)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-スピロ [2. 4] ヘプタ-4-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル) -ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1- (2-ヒドロキシエチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド；

(3 R*, 4 R*)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール

10

20

30

40

50

ル-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

10

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1, 1, 2, 2, 2-d₅-エチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

20

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

30

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

40

(3R*, 4R*)-4-{[5-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

50

50

- (5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメ
 チルアミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 - メチル-シクロブチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル-エチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1
 - (5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - エチル] - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)
 - 1-シクロブチル-エチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)
 - 1-フェニル-エチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)
 - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ベン
 ジルアミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (2
 - ヒドロキシ-1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)
 - 1-シクロブチル-エチル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 t e
 r t - ブチルアミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 - メチル-シクロブチル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 アミ
 ド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 - メチル-シクロプロピル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (シ
 アノ-ジメチル-メチル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)
 - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル) - アミド;
 (3 R, 4 R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)

- イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル) -アミド;
 (3R, 4R) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-フェニル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (2H-ピラゾール-3-イル) -エチル] -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-ピリジン-3-イル-エチル) -アミド;
 (3R, 4R) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [1-メチル-1- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -エチル] -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [1-メチル-1- (5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -エチル] -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ビシクロプロピル-1-イルアミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [1

- (テトラヒドロフラン-2-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (1 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-プロパ-2-イニル) - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-イソオキサゾール-3-イル-エチル) - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (2 H-ピラゾール-3-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-3-イル-エチル) - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-メチル-1- (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-メチル-1- (5-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ビシクロプロピル-1-イルアミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (テトラヒドロフラン-2-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (1 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - エチル] - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-プロパ-2-イニル) - アミド ;
 (3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-イソオキサゾール-3-イル-エチル) - アミド ;
 (3 R *, 4 R *) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド ; 及び
 (3 R *, 4 R *) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド ;

22) 態様21)の化合物に加えて、態様1)に従うさらなる化合物は下記の化合物から選択される :

(3 R *, 4 R *) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジクロロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

10

20

30

40

50

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロブチル) - アミド ;

(3 R*, 4 R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-メトキシフェニル)-シクロプロピル]-アミド;

(3 R*, 4 R*) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 R *, 4 R *) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボニル酸 「 1 - (1 - オキシピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル 」 - アミド ;

(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
[1-(1-オキシピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド；

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1
- (1 - オキシピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3 R *, 4 R *) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - シアノシクロブチル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチルメチル - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - (1 - ジフルオロメチル - シクロプロピルメチル) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド
 ;

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (4 - フルオロベンジル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - イソブチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - イソ

オキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチル-メチル-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-(2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(3-フルオロプロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R*, 4R*)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-アリル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-プロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

10

20

30

40

50

(3 S, 4 S) - 1 - (3, 3-ジフルオロ-シクロブチルメチル) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1-スピロ [2. 3] ヘキサ-5-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロブチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール-2-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] チア
ジアゾール-2-カルボニル] - アミノ } - 1 - (1-フルオロ-シクロプロピルメチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - (シクロプロピル-(d₂-メチル)) - 4 - { [5 - (2, 4-
ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン
- 3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [4-フルオロ-5 - (4-フ
ルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3
-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 R*, 4 R*) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-
フェニル) - 4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジ
ン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - 4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-
3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - 4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-
3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸
[1 - (1-オキシ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-
3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (1-フルオロ-シクロプロピルメチル) - ピペリジ
ン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-フェニル-シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸
[1 - (3-フルオロ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-4-イル-シクロプロピル) - アミド ;

1 - [((3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオ
ロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カ
ルボニル) - アミノ] - シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-フェニル-シクロブチル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェ

10

20

30

40

50

ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
ベンジル- (2-フルオロ-エチル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (3-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-フルオロ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[2- (2-クロロ-フェニル) - エチル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((R) - 2-フェニル-アゼチジン-1-
カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((S) - 2-フェニル-アゼチジン-1-
カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (3-クロロ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (4-メチル-チアゾール-2-イル) - シクロブチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-メトキシ-フェニル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[(R) - 1- (3-ブromo-フェニル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-ヒドロキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (1-オキシ-ピリミジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- (2-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-
1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((R) - 2-ピリミジン-2-イル-アゼ
チジン-1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((S) - 2-ピリミジン-2-イル-アゼ
チジン-1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

10

20

30

40

50

50

ルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド; 及び

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド。

【0106】

23) 別の態様は、下記の化合物から選択される、態様1)に従う好ましい化合物に関する:

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-

10

20

30

40

50

- イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピ
 リジン-2-イルメチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピ
 リジン-2-イルメチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 1S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2
 -(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2
 -(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-エチル]-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチ
 ル-フェネチル-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチ
 ル-フェネチル-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (チ
 アゾール-2-イルメチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (チ
 アゾール-2-イルメチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2
 -オートリル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2
 -オートリル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2
 -(2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2
 -(2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2
 -(2-クロロフェニル)-エチル]-アミド;

50

[illegible]

(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-((1S, 2S)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-((1R, 2S)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-((1S, 2R)-2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

10

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カル
ボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

20

(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

30

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カル
ボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カル
ボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン
-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

40

(3S, 4S)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン
-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((
R)-1-ピリジン-2-イルエチル)-アミド;

50

50

50

- (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピラジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピラジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (シアノ-ジメチル-メチル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
[1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド；
- (3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド；
- (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド；
- (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
- (3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド；
- (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
((1 S) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ;

50

10

20

30

40

50

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール -

50

3-カルボニル]-アミノ}-1-((1R)-3, 3-ジメチル-シクロヘキシル)-
 ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S)-3, 3-ジメチル-シクロヘキシル)-
 ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-((1R)-3, 3-ジメチル-シクロヘキシル)-
 ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S)-3, 3-ジメチル-シクロヘキシル)-
 ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

10

(3R, 4R)-1-シクロブチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチ
 ルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチ
 ルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

20

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロペンチルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-ピペリジン
 -3-カルボン酸 ジメチルアミド;

30

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-ピペリジン
 -3-カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロブチルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

40

(3R, 4R)-1-(2-シクロプロピル-エチル)-4-{ [5-(2, 4-ジフル
 オロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
 カルボン酸 ジメチルアミド;

(3S, 4S)-1-(2-シクロプロピル-エチル)-4-{ [5-(2, 4-ジフル
 オロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-
 カルボン酸 ジメチルアミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 ジメチルアミド;

50

50

50

) - ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1, 1, 2, 2, 2-d₅-エチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

((3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

((3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド;

((3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

((3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

- ルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R)-1-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S)-1-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1R)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1S)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-

- イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-メチル-1-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R)-1-イソオキサゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S)-1-イソオキサゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1R)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1S)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド; 及び
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-メチル-1-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-エチル]-アミド。

【0107】

24) 態様23)の化合物に加えて、態様1)に従うさらなる好ましい化合物は下記の化合物から選択される:

- (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ

- ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリジン-2-イル-シクロブチル) - アミド;
(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリジン-2-イル-シクロブチル) - アミド;
(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (2-メトキシフェニル) - シクロプロピル] - アミド;
(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 10
[1- (2-メトキシフェニル) - シクロプロピル] - アミド;
(3R, 4R) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3R, 4R) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3R, 4R) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール- 20
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3R, 4R) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール- 30
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1R, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1R, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1S, 2R) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール- 40
3-カルボニル] - アミノ} - 1- ((1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロヘキシル
) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - ア
ミド;
(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (1-オキシピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;
(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1- (1-オキシピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;
(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル) 50

- イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1
 - (1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 -シアノ-シクロブチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1
 -シアノ-シクロブチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 10
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-(1-ジフルオロメチル-シクロプロピルメチル)-4-{[5-
 (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
 ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド
 ;
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-3-カル
 ボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-(2, 2-ジメチル-プロピル)-ピペリジン-3- 20
 カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-イソブチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピ
 リミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-ベンジル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソ
 オキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリ
 ミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロブチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニ
 ル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド; 30
 (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-
 3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチ
 ル-メチル-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) 40
 -イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチ
 ル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
 メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-(1R)-2, 2-ジフルオロ-シクロプロピルメチル-4-
 {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-ア
 ミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)
 -アミド;
 (3S, 4S)-1-(1S)-2, 2-ジフルオロ-シクロプロピルメチル-4- 50

{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(3-フルオロプロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロブチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド; 10

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{ [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド; 20

(3S, 4S)-1-アリル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサ-3-イル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-プロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド; 30

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-(3, 3-ジフルオロシクロブチルメチル)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-スピロ[2. 3]ヘキサ-5-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド; 40

(3S, 4S)-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-1-(1-フルオロシクロプロピルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3S, 4S)-1-(シクロプロピル-(d₂-メチル))-4-{ [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [4-フルオロ-5-(4-フルオ 50

ローフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [4-フルオロ-5- (4-フルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3 R, 4 R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (1-オキシ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;

(3 S, 4 S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - 1- (1-フルオロ-シクロプロピルメチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-フェニル-シクロプロピル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (3-フルオロ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-4-イル-シクロプロピル) - アミド;

1- [((3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボニル) - アミノ] - シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-フェニル-シクロブチル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 ベンジル- (2-フルオロ-エチル) - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (3-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (2-フルオロ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド;

(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [2- (2-クロロ-フェニル) - エチル] - アミド;

5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3 S, 4 S) - 1-シクロプロピルメチル-3- ((R) - 2-フェニル-アゼチジン-1-カルボニル) - ピペリジン-4-イル] - アミド;

10

20

30

40

50

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((S)-2-フェニルアゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-クロロフェニル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4-メチルチアゾール-2-イル)-シクロブチル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(S)-1-(2-メトキシフェニル)-エチル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-メトキシフェニル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-ブロモフェニル)-エチル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシフェニル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((R)-2-ピリミジン-2-イルピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((S)-2-ピリミジン-2-イルピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((R)-2-ピリミジン-2-イルアゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-((S)-2-ピリミジン-2-イルアゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリミジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-1-ピリミジン-2-イルエチル)-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;

(3S, 4S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-

10

20

30

40

50

- メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド；
- (3 R, 4 R)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-ベンジル-オキセタン-3-イル)-アミド；
- (3 R, 4 R)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-オキセタン-3-イルメチル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
- (3 S, 4 S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [3-(3-クロロフェニル)-オキセタン-3-イル]-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(S)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド；
- (3 R, 4 R)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3 R, 4 R)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー1)；
- (3 S, 4 S)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー1)；
- (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
- (3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；

ル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロ-フェ
 ニル) -イソオキサゾール-5-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸
 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
 ニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-
 3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [4- (2, 4-ジフルオロ-フェ
 ニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
 ニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド; 及び
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェ
 ニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-
 1-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド。

10

【0108】

25) 別の態様は、下記の化合物から選択される、態様1) に従う特に好ましい化合
 物に関する:

20

(3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-
 1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-
 フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カル
 ボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 -1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-
 カルボン酸 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 -1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-
 カルボン酸 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェ
 ニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェ
 ニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-
 フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カル
 ボン酸 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)
 -イソオキサゾール-5-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((
 R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド;
 (3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェ
 ニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸
 ((R) -1-ピラジン-2-イル-エチル) -アミド;

30

40

50

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
((R) - 1 - シクロブチル - エチル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
((R) - 1 - シクロブチル - エチル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 5 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピラジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピラジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[1 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[1 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド ;

(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸
[(R) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド ;

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - エチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸
(1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (1, 1, 2, 2, 2 - d₅ - エチル) - ピペリジン

- 3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R)-1-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S)-1-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-フェニル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ベンジルアミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1R)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1S)-1-(2H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド;
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ

ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1
-メチル-1-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル) - エチル]
- アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 ((
1R) - 1-イソオキサゾール-3-イル-エチル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 ((
1S) - 1-イソオキサゾール-3-イル-エチル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [(
1R) - 1-(2H-ピラゾール-3-イル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [(
1S) - 1-(2H-ピラゾール-3-イル) - エチル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 ((
R) - 1-ピリジン-3-イル-エチル) - アミド; 及び

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
[1-メチル-1-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル) - エ
チル] - アミド。

【0109】

26) 態様25)の化合物に加えて、態様1)に従うさらなる特に好ましい化合物は
下記の化合物から選択される:

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジクロロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 3, 4-トリフルオ
ロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カル
ボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)
- イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 [1
-(1-オキシ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド;

(3S, 4S) - 1-シクロペンチルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェ
ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド;

(3S, 4S) - 1-(1-ジフルオロメチル-シクロプロピルメチル) - 4- { [5-
(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} -
ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド
;

10

20

30

40

50

(3S, 4S) - 1 - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

50

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - プロピル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロペンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチルメチル) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - スピロ [2. 3] ヘキサ - 5 - イル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (1 - フルオロシクロプロピルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - (シクロプロピル - (d₂ - メチル)) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロ - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (1 - フルオロシクロプロピルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロプロピル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 4 - イル - シクロプロピル) - アミド ;

1 - [((3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - フェニル - シクロブチル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ベンジル - (2 - フルオロ - エチル) - アミド ;

(3 S, 4 S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸

10

20

30

40

50

ニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(3-メトキシフェニル)-シクロプロピル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(2-フルオロフェニル)-シクロプロピル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [2-(2-クロロフェニル)-エチル] - アミド;
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
 , 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R)-2-フェニルアゼチジン-1-
 カルボニル]-ピペリジン-4-イル] - アミド;
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
 , 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(S)-2-フェニルアゼチジン-1-
 カルボニル]-ピペリジン-4-イル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(3-クロロフェニル)-シクロプロピル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(4-メチルチアゾール-2-イル)-シクロブチル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [(R)-1-(2-メトキシフェニル)-エチル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [(S)-1-(2-メトキシフェニル)-エチル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(2-メトキシフェニル)-シクロプロピル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [(R)-1-(3-ブromoフェニル)-エチル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(2-ヒドロキシフェニル)-シクロプロピル] - アミド;
 (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
 [1-(1-オキシピリミジン-2-イル)-シクロプロピル] - アミド;
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
 , 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R)-2-ピリミジン-2-イルピロ
 リジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル] - アミド;
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
 , 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(S)-2-ピリミジン-2-イルピロ
 リジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル] - アミド;
 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S
 , 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R)-2-ピリミジン-2-イルアゼ
 チジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル] - アミド;

10

20

30

40

50

5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-3- ((S)-2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1- (3-フルオロピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1- (6-メチルピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3 S, 4 S)-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [3- (3-クロロフェニル)-オキセタン-3-イル]-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1- (3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(S)-1- (3-フルオロピリジン-2-イル)-エチル]-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [4-フルオロ-5- (4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド;

(3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

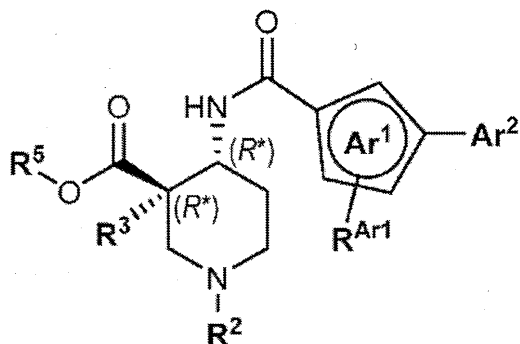
(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド；及び
 (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド。

【0110】

27) 本発明のさらなる側面は、式(I I)の新規なピペリジン誘導体に関する；

【0111】

【化7】



式(I I)

【0112】

式中、

ピペリジン環の2個の置換基：R¹-CO-及び-NH-CO-Ar¹-Ar²は相対的トランス配置にあり（すなわち、ピペリジン環の3及び4位における2個の不斉炭素原子の相対配置は(3R*, 4R*)であり）；

Ar¹は5員のヘテロアリーレン基（特に、それぞれが酸素及び窒素から独立に選択される1個から最大で3個までのヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレン；とりわけ、オキサゾール-ジイル、イソオキサゾール-ジイル、オキサジアゾール-ジイル又はトリアゾール-ジイル）を表し、-NH-CO-基とAr²は、Ar¹の環原子にメタ配置で結合し；前記5員のヘテロアリーレンは、未置換であるか又は1個のR^{Ar1}により置換され；R^{Ar1}は、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロゲン、(C₁₋₃)フルオロアルキル又は(C₁₋₃)フルオロアルコキシを表し（特に、前記5員のヘテロアリーレンは未置換であり）；

Ar²は1、2又は3個の置換基により置換されたフェニルを表し、前記置換基は、独立に、フルオロ又はクロロであり（特に、Ar²は1、2又は3個のフルオロにより置換されたフェニルを表し）；

R⁵は(C₁₋₆)アルキルを表し；

R²は、

－ 水素；

－ (C₁₋₆)アルキル（特に、エチル、イソプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル、3, 3-ジメチルブチル）；

— 1 個の (C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) 又はヒドロキシにより置換された (C_{2-6}) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル) ;

— (C_{2-3}) フルオロアルキル ;

— (C_{3-8}) シクロアルキル— (C_{0-3}) アルキルであって、前記 (C_{3-8}) シクロアルキル基が任意に 1 個の環酸素原子を有してもよく ; (C_{3-8}) シクロアルキルが、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され、前記置換基が、(C_{1-3}) アルキル (特にメチル)、フルオロ、ヒドロキシ、ヒドロキシ— (C_{1-3}) アルキル (特にヒドロキシメチル) 又は (C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) から独立に選択される、上記 (C_{3-8}) シクロアルキル— (C_{0-3}) アルキル ; (特に、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、2, 2-ジメチルシクロブチル、3, 3-ジメチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ [2. 4] ヘプター-4-イル、スピロ [3. 3] ヘプター-2-イル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-イル、2-メチルシクロペンチル、2- (ヒドロキシメチル) —シクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロペンチル、2-エチルシクロペンチル、3, 3-ジメチルシクロヘキシル、2-フルオロシクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、2-ヒドロキシシクロヘキシル、2-メトキシシクロヘキシル、3-メトキシシクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピル—エチル、(1-メチル—シクロプロピル) —メチル、(1-メチル—シクロブチル) —メチル、2-シクロプロピル—エチル) ; 又は、

— (C_{3-8}) シクロアルケニル— (C_{1-3}) アルキル (特にシクロペンテン-1-イル—メチル) ;

を表し ;

R^3 は、水素又はメチル (特に水素) を表す。

【0113】

式 (I I) の化合物は、下記の反応スキーム A に記載した式 (I) の化合物の製造に適した重要な中間体である。加えて、そのような式 (I I) の化合物もまた CXCR7 受容体アンタゴニストとして作用し、従って、CXCL12 受容体及び／又は CXCL11 受容体の活性化に応答する疾患、特に癌の予防又は治療に有用であろう。

【0114】

態様 2) ~ 10) 及び 15) ~ 19) の特徴、特に態様 20) に記載した特徴は、式 (I I) の化合物に対しても必要な変更を加えて適用されるものとする。

【0115】

態様 1) ~ 26) に従う式 (I) の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(特に経口等の) 経腸又は (局所的適用又は吸入を含む) 非経口投与のための医薬組成物の形態で使用する事ができる。

【0116】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた様式で (例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, 「Pharmaceutical Manufacturing」 [Lippincott Williams & Wilkins により出版] 参照。)、既述の式 (I) 又は (I I) の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

【0117】

本発明はまた、薬学的に活性な量の態様 1) ~ 26) のいずれか 1 つに定義する式 (I) の化合物を対象に投与することを有する、本明細書に記載した疾患又は障害の予防又は治療方法にも関する。

【0118】

本発明の好ましい態様において、投与量は、1 mg から 1 0 0 0 mg / 日の間、特に 5 mg から 5 0 0 mg / 日の間、さらに 2 5 mg から 4 0 0 mg / 日の間、とりわけ 5 0 mg から 2 0 0 mg / 日の間に含まれる。

【0119】

数値の範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれるものとする。これは、例えば、温度範囲が 4 0 °C から 8 0 °C の間であると記述される場合、末端の点である 4 0 °C と 8 0 °C はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が 1 から 4 の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の 1、2、3 又は 4 であることを意味する。

【0120】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X - 10\% X$ から $X + 10\% X$ の間、好ましくは $X - 5\% X$ から $X + 5\% X$ の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、 $Y - 10^{\circ}\text{C}$ から $Y + 10^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $Y - 5^{\circ}\text{C}$ から $Y + 5^{\circ}\text{C}$ の間を表す。

【0121】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のための医薬の製造における使用に適している。

【0122】

態様 1) ~ 2 6) のいずれか 1 つに定義する式 (I) の化合物は、C X C R 7 受容体又はそのリガンドに関連する障害、特に、C X C R 7 受容体の機能不全又は C X C R 7 を介してシグナル伝達するリガンドの機能不全又はそれらの他の受容体 (C X C R 4 及び C X C R 3) を介してシグナル伝達する C X C R 7 リガンド (C X C L 1 2 及び C X C L 1 1) の機能不全に関連する障害の予防又は治療に有用である。

【0123】

C X C R 7 受容体又はそのリガンドに関連する疾患又は障害は、特に下記からなる群より選択される：

— 癌 (特に、悪性神経膠腫、多形膠芽腫を含む脳腫瘍；髄芽腫；膵臓腺癌／膵管腺癌を含む膵臓癌；結腸癌、肝細胞癌を含む消化器癌；カポジ肉腫；成人 T 細胞白血病を含む白血病；リンパ腫；肺癌；乳癌；横紋筋肉腫；前立腺癌；食道扁平上皮癌；口腔扁平上皮癌；子宮体癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；転移性癌；肺転移；黒色腫及び転移性黒色腫を含む皮膚癌；膀胱癌；多発性骨髄腫；骨肉腫；頭頸部癌；及び腎明細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌) ；

— 炎症性疾患 (特に、慢性鼻炎 (c h r o n i c r h i n u s i t i s) 、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化、心筋炎及びサルコイドーシス；特に慢性鼻炎、喘息及びアテローム性動脈硬化) ；

— 自己免疫異常 (特に、(炎症性) 脱髄疾患；多発性硬化症 (M S) ；ギラン＝バレー症候群；関節リウマチ (R A) ；炎症性腸疾患 (I B D ；特にクローン病及び潰瘍性大腸炎を含む。) ；全身性エリテマトーデス (S L E) ；ループス腎炎；間質性膀胱炎；セリアック病；自己免疫性脳脊髄炎；骨関節炎；及び I 型糖尿病；とりわけ、(炎症性) 脱髄疾患、多発性硬化症、ギラン＝バレー症候群、関節リウマチ、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎及び自己免疫性脳脊髄炎等の炎症相を有する自己免疫異常) ；

— 移植拒絶 (特に、腎同種移植片拒絶、心同種移植片拒絶及び造血幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病) ；及び

— 線維症 (特に、肝線維症、肝硬変、肺線維症、とりわけ特発性肺線維症) 。

【0124】

特に、C X C R 7 受容体又はそのリガンドに関連するそのような疾患又は障害は、癌、自己免疫異常 (とりわけ、炎症相を有する自己免疫異常) 及び線維症である。

【0125】

加えて、CXCR7受容体又はそのリガンドに関連するさらなる疾患又は障害は、CXCR7及び／又はCXCL12及び／又はCXCL11介在転移、走化性、細胞接着、経内皮遊走、細胞増殖及び／又は生存が関与する疾患である。

【0126】

加えて、CXCR7受容体又はそのリガンドに関連するさらなる具体的な疾患又は障害は、増殖性糖尿病網膜症；ウエストナイルウイルス脳炎；肺血管疾患；急性腎不全；脳虚血を含む虚血；急性冠症候群；損傷中枢神経系；高血圧；肺高血圧症；滋賀毒素関連溶血性尿毒症症候群；子癇前症；血管損傷；HIV/AIDS；血管新生；及び（アルツハイマー病の炎症相等の）脳及び神経機能障害；（不安障害、うつ病及び外傷後ストレス障害等のストレス関連障害）；並びにオピオイド受容体関連疾患である。副態様において、CXCR7受容体又はそのリガンドに関連するそのようなさらなる具体的な疾患又は障害は、特に肺高血圧症である。

10

【0127】

「癌」という用語は、癌腫；腺癌；白血病；肉腫；リンパ腫；骨髄腫；転移性癌；脳腫瘍；神経芽細胞腫；膵臓癌；消化器癌；肺癌；乳癌；前立腺癌；子宮体癌；皮膚癌；膀胱癌；頭頸部癌；神経内分泌腫瘍；卵巣癌；子宮頸部癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌；及びウイルス誘発性腫瘍等のすべての種類の癌を意味する。

【0128】

特に、この用語は、脳転移、悪性神経膠腫、多形膠芽腫、髄芽腫、髄膜腫を含む脳腫瘍；神経芽細胞腫；膵臓腺癌／膵管腺癌を含む膵臓癌；結腸癌、大腸腺腫、大腸腺癌、転移性大腸癌、家族性大腸腺腫症（FAP）、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、肝細胞癌を含む消化器癌；カポジ肉腫；急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病を含む白血病；パーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、MALTリンパ腫及び原発性眼内B細胞リンパ腫を含むリンパ腫；非小細胞性肺癌を含む肺癌；トリプル・ネガティブ乳癌を含む乳癌；横紋筋肉腫；去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌；食道扁平上皮癌；（口腔）扁平上皮癌；子宮体癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；転移性癌；肺転移；黒色腫及び転移性黒色腫を含む皮膚癌；膀胱癌（urinary bladder cancer）、尿路上皮癌を含む膀胱癌；多発性骨髄腫；骨肉腫；頭頸部癌；及び腎細胞癌、腎明細胞癌、転移性腎細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌；並びに神経内分泌腫瘍；卵巣癌；子宮頸部癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌；絨毛癌；ユーイング肉腫；及びウイルス誘発性腫瘍を意味する。

20

30

【0129】

特に、「癌」という用語は、悪性神経膠腫、とりわけ多形膠芽腫、神経芽細胞腫；膵臓癌、とりわけ膵管腺癌；カポジ肉腫；成人T細胞白血病、リンパ腫；肺癌；乳癌；横紋筋肉腫；前立腺癌；食道扁平上皮癌；（口腔）扁平上皮癌；子宮体癌；甲状腺乳頭癌；転移性癌；肺転移；黒色腫；膀胱癌；多発性骨髄腫；骨肉腫；消化器癌、とりわけ結腸癌、肝細胞癌；頭頸部癌；及び腎明細胞癌を意味する。好ましくは、「癌」という用語は、悪性神経膠腫、特に多形膠芽腫；膵臓癌、特に膵管腺癌；甲状腺乳頭癌；肝細胞癌；肺癌；乳癌；転移性癌；肺転移；黒色腫；結腸癌；及び頭頸部癌を意味する。

【0130】

態様1）～26）のいずれか1つに定義する式（I）の化合物は、前記部分で定義した癌の予防又は治療のための治療剤として特に有用であり、上記癌は転移性癌／転移を形成する癌である。

40

【0131】

態様1）～26）のいずれか1つに定義する式（I）の化合物は、癌の予防又は治療のための治療剤として特に有用である。それらは、単一の治療剤として、あるいは1又は2種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて使用することができる。副態様において、式（I）の化合物を、1又は2以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせて癌の予防又は治療に使用する場合、そのような癌は、特に悪性神経膠腫、とりわけ多形膠芽腫；膵臓癌、とりわけ膵管腺癌；甲状

50

腺乳頭癌；肺転移；黒色腫；肺癌；転移性癌；肝細胞癌；乳癌；大腸癌；又は頭頸部癌である。そのような組み合わせ治療は、同時に、別々に又はある期間に渡って行われてもよい。

【0132】

従って、本発明は、薬学的に許容される担体物質と：

- － 態様1)～26)のいずれか1つに定義する式(I)の化合物；
- － 及び1又は2種以上の細胞毒性化学療法剤；

とを含む医薬組成物にも関する。

【0133】

従って、本発明は、さらに、

- － 薬学的に許容される担体物質及び態様1)～26)のいずれか1つに定義する式(I)の化合物を含む医薬組成物と；
- － 化学療法及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせた、癌の（特に悪性神経膠腫、とりわけ多形膠芽腫の）予防又は治療のための前記医薬組成物の使用方法の指示書；

とを含むキットにも関する。

【0134】

「放射線療法」(「radiotherapy」又は「radiation therapy」又は「radiation oncology」)という用語は、癌の予防(補助療法)及び／又は治療における電離放射線の医学的使用を意味し；外部及び内部放射線療法を含む。

【0135】

「標的療法」という用語は、特定のタイプの癌細胞又はストロマ細胞を攻撃する低分子又は抗体等の1又は2種以上の抗新生物剤を用いた、癌の予防(補助療法)及び／又は治療を意味する。ある種の標的療法は、癌細胞の増殖や拡散に関わるある種の酵素、タンパク質又はその他の分子の作用をブロックする。他のタイプの標的療法は、免疫系が癌細胞を殺すのを助け(免疫療法)；又は癌細胞に毒性物質を直接送り込んで殺す。本発明の化合物と組み合わせるのに特に適した標的療法の例は、免疫療法、特にプログラム細胞死受容体1(PD-1受容体)又はそのリガンドPD-L1(Feig Cら、PNAS 2013)を標的とする免疫療法である。

【0136】

式(I)の化合物と組み合わせて使用する場合、「標的療法」という用語は特に以下のような薬剤を意味する：

a) 上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤又はブロッキング抗体(例えば、ゲフィチニブ(Gefitinib)、エルロチニブ(Erlotinib)、アファチニブ(Afatinib)、イコチニブ(Icotinib)、ラパチニブ(Lapatinib)、パニツムマブ(Panitumumab)、ザルツムマブ(Zalutumab)、ニモツズマブ(Nimotuzumab)、マツズマブ(Matuzumab)及びセツキシマブ(Cetuximab))；

b) B-RAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブ(Vemurafenib)、ソラフェニブ(Sorafenib)、ダブラフェニブ(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818)；

c) アロマトーゼ阻害剤(例えば、エキセメスタン(Exemestane)、レトロゾール(Letrozole)、アナストロゾール(Anastrozole)、ボロゾール(Vorozole)、フォルメスタン(Formestane)、ファドロゾール(Fadrozole))；

d) 免疫チェックポイント阻害剤(例えば、ペムブロリズマブ(Pembrolizumab)(ランブロリズマブ(Lambrolizumab)、MK-3475)、ニボルマブ(Nivolumab)、ピディリズマブ(Pidilizumab)等の抗PD1抗体；例えば、WO2015/033299、WO2015/044900及びWO

10

20

30

40

50

2015/034820に開示される化合物等の低分子抗PD1剤；BMS-936559、アテゾリズマブ（atezolizumab）（MPDL3280A）、MED14736、アベルマブ（avelumab）（MSB0010718C）等の抗PD1L抗体；AMP224等の抗PDL2；イピリムマブ（ipilimumab）、tremilumab等の抗CTLA-4抗体。）；

d) ワクチン療法的アプローチ（例えば、樹状細胞ワクチン療法、（例えば、gp100ペプチド又はMAGE-A3ペプチドを用いた）ペプチド又はタンパク質ワクチン療法；

f) 顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）遺伝子トランスフェクト腫瘍細胞ワクチン（GVAX）又はFms-関連チロシンキナーゼ3（Flt-3）リガンド遺伝子トランスフェクト腫瘍細胞ワクチン（FVAX）又はToll様受容体増強GM-CSF腫瘍ベースワクチン（TEGVAX）等の免疫調節因子を分泌するように遺伝的に修飾された患者由来又は同種（allogenic）（非自己）癌細胞の再導入；

g) キメラ抗原レセプター（CAR）改変T細胞（例えばCTL019）等のT細胞ベース養子免疫療法；

h) サイトカイン又は免疫サイトカインベース治療（例えば、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、インターロイキン2、インターロイキン15）；

i) Toll様レセプター（TLR）アゴニスト（例えば、レシキモド（resiquimod）、イミクイモド（imiquimod）、グルコピラノシル脂質A、CpGオリゴデオキシヌクレオチド）；

j) サリドマイドアナログ（例えば、レナリドマイド（Lenalidomide）、ポマリドミド（Pomalidomide））；

k) インドールアミン-2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）及び／又はトリプトファン-2，3-ジオキシゲナーゼ（TDO）阻害剤（例えば、NLG919/Indoximod、1MT（1-メチルトリプトファン）、INCB024360）；

l) T細胞共刺激受容体の活性化剤（例えば、（BMS-986016等の）抗リンパ球活性化遺伝子3（LAG-3）抗体；抗T細胞免疫グロブリン ムチン-3（TIM-3）抗体、抗CD137/4-1BB抗体（例えば、BMS-663513/ウレルマブ（urelumab））、抗キラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）、例えばリリルマブ（Lirilumab）（IPH2102/BMS-986015）；抗OX40/CD134（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー4）、抗OX40-リガンド/CD252；（TRX518等の）抗グルココルチコイド誘発TNFRファミリー関連遺伝子（GITR）、（CP-870，893等の）抗CD40（TNF受容体スーパーファミリーメンバー5）抗体；（BG9588等の）抗CD40-リガンド抗体；抗CD28抗体）；

m) 二重特異性抗体又は抗体フラグメント、抗体模倣タンパク質（antibody mimetic proteins）等の腫瘍特異性抗原並びにT細胞表面マーカーに結合する分子（例えば、設計アンキリン反復配列タンパク質（designed ankyrin repeat proteins）（DARPINS）、二重特異性T細胞engager（BITE、例えばAMG103、AMG330））；

n) コロニー刺激因子-1受容体（CSF-1R）を標的とする抗体又は低分子量阻害剤（例えば、RG7155又はPLX3397）。

【0137】

式（I）の化合物と組み合わせて使用する場合、d）に挙げたもの等の免疫チェックポイント阻害剤及び、特に、プログラム細胞死受容体1（PD-1受容体）又はそのリガンドPD-L1を標的とするものが好ましい。

【0138】

「化学療法」という用語は、1又は2種以上の細胞毒性抗新生物剤（「細胞毒性化学療法剤」）による癌の治療を意味する。化学療法は、しばしば放射線療法又は外科手術等の

10

20

30

40

50

他の癌治療と併用される。この用語は特に、分裂の早い（これは大抵の癌細胞の主な特性の1つである。）細胞を殺すことで作用する従来の化学療法剤を意味する。化学療法では、一度に1種の薬物（単剤化学療法）又は一度に数種の薬物（併用化学療法又は多剤化学療法）を用いる。光への暴露によってのみ細胞毒性活性へと変化する薬物を用いる化学療法は、光化学療法又は光力学療法と呼ばれる。

【0139】

本明細書で使用する「細胞毒性化学療法剤」又は「化学療法剤」という用語は、細胞死又は細胞壊死を引き起こす活性な抗新生物剤を意味する。式（I）の化合物と組み合わせて使用する場合、この用語は特に、下記のような従来の細胞毒性化学療法剤を意味する：

a) アルキル化剤（例えば、メクロレタミン（*mechlorethamine*）、クロラムブシル（*chlorambucil*）、シクロホスファミド（*cyclophosphamide*）、イホスファミド（*ifosfamide*）、ストレプトゾシン（*streptozocin*）、カルムスチン（*carmustine*）、ロムスチン（*lomustine*）、メルファラン（*melphalan*）、ブスルファン（*busulfan*）、ダカルバジン（*dacarbazine*）、テモゾロミド、チオテパ（*thiotepa*）又はアルトレタミン（*altretamine*）、特にテモゾロミド）；

b) プラチナ製剤（例えば、シスプラチン（*cisplatin*）、カルボプラチン（*carboplatin*）又はオキサリプラチン（*oxaliplatin*））；

c) 代謝拮抗薬（例えば、5-フルオロウラシル（*5-fluorouracil*）、カペシタビン（*capecitabine*）、6-メルカプトプリン（*6-mercaptopurine*）、メトトレキサート（*methotrexate*）、ゲムシタビン（*gemcitabine*）、シタラビン（*cytarabine*）、フルダラビン（*fludarabine*）又はペメトレキセド（*pemetrexed*））；

d) 抗腫瘍抗生物質（例えば、ダウノルビシン（*daunorubicin*）、ドキソルビシン（*doxorubicin*）、エピルビシン（*epirubicin*）、イダルビシン（*idarubicin*）、アクチノマイシン-D（*actinomycin-D*）、ブレオマイシン（*bleomycin*）、マイトマイシン-C（*mitomycin-C*）又はミトキサントロン（*mitoxantrone*））；

e) 有糸分裂阻害物質（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル（*docetaxel*）、イクサベピロン（*ixabepilone*）、ビンブラスチン（*vinblastine*）、ビンクリスチン（*vincristine*）、ビノレルビン（*vinorelbine*）、ビンデシン（*vindesine*）又はエストラムスチン（*estramustine*））；又は

f) トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド（*etoposide*）、テニポシド（*teniposide*）、トポテカン（*topotecan*）、イリノテカン（*irinotecan*）、ジフロモテカン（*diflomotecan*）又はエロモテカン（*elomotecan*））。

【0140】

式（I）の化合物と組み合わせて使用する場合、好ましい細胞毒性化学療法剤は、上記のアルキル化剤（特に、メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、ストレプトゾシン、カルムスチン、ロムスチン、メルファラン、ブスルファン、ダカルバジン、3-メチルー（*トリアゼン-1-イル*）イミダゾール-4-カルボキサミド（*MTIC*）及び、特にテモゾロミド、チオテパ、アルトレタミン等のそのプロドラッグ；又はこれらの化合物の薬学的に許容される塩；とりわけテモゾロミド）；及び有糸分裂阻害物質（特に、パクリタキセル、ドセタキセル、イクサベピロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、エストラムスチン；又はこれらの化合物の薬学的に許容される塩；とりわけパクリタキセル）である。式（I）の化合物と組み合わせて使用する最も好ましい細胞毒性化学療法剤は、多形膠芽腫の治療に通常用いられるもの、特にテモゾロミドである。放射線療法もまた、同じく好ましい。

【0141】

化学療法は、治療目的で施されても、あるいは延命又は症状の改善を狙ったものでもよい。

【0142】

－ 集学的 (Combined modality) 化学療法は、放射線療法又は外科手術等の他の癌治療と共に行う、薬物の使用である。

【0143】

－ 導入 (Induction) 化学療法は、化学治療薬による癌の一次治療である。この種の化学療法は、治療目的で用いられる。

【0144】

－ 強化 (Consolidation) 化学療法は、寛解後に、全無病期間を延長し及び全生存を改善する目的で施される。投与される薬剤は、寛解をもたらした薬剤と同じものである。

【0145】

－ 強化 (Intensification) 化学療法は、強化 (consolidation) 化学療法と同一であるが、導入化学療法とは異なる薬剤が用いられる。

【0146】

－ 併用 (Combination) 化学療法は、患者を同時に多くの異なる薬剤で治療するものである。これらの薬剤は、メカニズム及び副作用が異なる。最も大きな利点は、いずれか1種類の薬剤に対して耐性を獲得する機会が最小化されることである。また、より少ない用量で薬剤が使用されることが多く、毒性が低減される。

【0147】

－ 術前補助 (Neoadjuvant) 化学療法は、外科手術等の局所治療に先立って施され、原発腫瘍を縮小することを目的としている。微小転移性病態のリスクが高い癌に対しても施される。

【0148】

－ 補助 (Adjuvant) 化学療法は、局所治療 (放射線療法又は外科手術) の後に施される。癌の存在を示す証拠はほとんど無いが、再発の危険がある場合に用いることができる。また、身体その他の箇所に広がったあらゆる癌性細胞を殺すのにも有用である。これらの微小転移は、補助化学療法で治療することができ、これらの播種性細胞による再発率を下げることができる。

【0149】

－ 維持 (Maintenance) 化学療法は、寛解を延長するために繰り返される低用量治療である。

【0150】

－ 救済 (Salvage) 化学療法又は緩和 (palliative) 化学療法は、治療を目的とせず、単に腫瘍負荷を減少させ、期待余命を伸ばすために施される。こうした養生法に対しては、毒性プロファイルがより優れていることが一般に求められる。

【0151】

式 (I) の化合物と組み合わせる場合、a)、b)、c)、d)、e)、そして特に上記 g) 及び／又は h) に挙げるような予防的又は治療的な形態の化学療法 (又は適宜準用して：放射線療法) が好ましい。

【0152】

投与形態に関連する場合の、「同時に」という用語は、本特許出願において、該当する投与形態が、2種又はより多くの活性成分及び／又は治療のほぼ同時投与であることを意味し；同時投与により、対象は2種又はより多くの活性成分及び／又は治療に同時に暴露されることになるものと理解される。同時に投与される場合、当該2種又はより多くの活性成分は、多剤混合薬 (a fixed dose combination) として、又は、(例えば、同じ投与経路によりほぼ同時に投与されるべき2種又はより多くの異なる薬学的組成物を使用することにより) 同等の非多剤混合薬 (a non-fixed dose combination) として、又は、2種又はより多くの異なる投与経路

10

20

30

40

50

を用いる非多剤混合薬により投与されてもよく、当該投与により、対象は2種又はより多くの活性成分及び／又は治療に本質的に同時に暴露されることになる。

【0153】

「多剤混合薬」は、投与形態を意味する場合、本出願においては、該当する投与形態が、2種又はより多くの活性成分を有する1種の薬学的組成物の投与であることを意味する。

【0154】

投与形態に関連する場合の、「別々に」という用語は、本特許出願において、該当する投与形態が、2種又はより多くの活性成分及び／又は治療の異なる時点における投与であることを意味し；別々の投与は、対象が2種又はより多くの活性成分及び／又は治療に同時に暴露される治療相（例えば、少なくとも1時間、特に少なくとも6時間、とりわけ少なくとも12時間）に導くが、そのような「別々の投与」は、特定の状況下において、対象が一定の時間の間（例えば、少なくとも12時間、特に少なくとも1日）、2種又はより多くの活性成分及び／又は治療の1つにのみ暴露される治療相をも包含してよいものと理解される。従って、別々の投与は、特に、活性成分及び／又は治療の1種を、例えば、1日に1回与え、別のものを、例えば、1日に2回、1日に3回、隔日で与え、そのような投与形態の結果として、本質的に全治療期間の間、対象が2種又はより多くの活性成分及び／又は治療に同時に暴露される状況を意味する。別々の投与はまた、活性成分及び／又は治療の少なくとも1種を（1日に1回又は2回等の）連日投与よりも実質的に長い周期で与える状況（例えば、活性成分及び／又は治療の1種を1日に1回又は2回与え、別のものを1週間に1回与える。）をも意味する。例えば、（例えば、毎週の又は2週間に1回の）放射線療法と組み合わせて使用する場合、本発明のCXCR7調節剤は、場合によって「別々に」使用されるであろう。

【0155】

「ある期間に渡る」投与は、本特許出願において、2種又はより多くの活性成分及び／又は治療を異なる時に続けて投与することを意味する。この用語は、特に、1種の活性成分及び／又は治療の全投与が完結した後に、1又は2種以上の他方の投与を開始する投与方法を意味する。この場合、活性成分及び／又は治療の一方を数カ月間投与した後に、他方の又は他の活性成分及び／又は治療を投与することが可能である。

【0156】

「ある期間に渡る」投与はまた、式（I）又は（II）のCXCR7調節剤が、最初の化学療法又は放射線療法治療又は標的療法（例えば、導入化学療法）の後に開始する治療において、任意で、さらなる／進行中の化学療法又は放射線療法治療又は標的療法と組み合わせて（例えば、強化（consolidation）化学療法、強化（intensification）化学療法、補助化学療法若しくは維持化学療法；又はそれと同等の放射線療法と組み合わせて）使用される状況を包含し；そのようなさらなる／進行中の化学療法又は放射線療法治療又は標的療法は、CXCR7調節剤を用いた治療と同時に又は別々に行われる。

【0157】

自己免疫異常は、（炎症性）脱髄疾患；多発性硬化症（MS）；ギラン・バレー症候群；関節リウマチ（RA）；炎症性腸疾患（IBD；特にクローン病及び潰瘍性大腸炎を含む。）；全身性エリテマトーデス（SLE）；ループス腎炎；間質性膀胱炎；セリアック病；自己免疫性脳脊髄炎；骨関節炎；及びI型糖尿病を含むものとして定義してよい。加えて、自己免疫疾患はさらに、乾癬；乾癬性関節炎；抗リン脂質抗体症候群；橋本甲状腺炎等の甲状腺炎；リンパ球性甲状腺炎；重症筋無力症；ブドウ膜炎；上強膜炎；強膜炎；川崎病；網膜ブドウ膜炎；後部ブドウ膜炎；ベーチェット病関連ブドウ膜炎；ブドウ膜髄膜炎症候群；アレルギー性脳脊髄炎；鼻炎、結膜炎、皮膚炎等のアトピー性疾患；並びにリウマチ熱及び感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患等の障害を含む。副態様において、自己免疫異常は、特に、炎症相を有する自己免疫異常を意味し、具体例は、（炎症性）脱髄疾患、多発性硬化症（MS）、ギラン・バレー症候群、関節リウマチ（RA）、

炎症性腸疾患（IBD；特にクローン病及び潰瘍性大腸炎を含む。）、全身性エリテマトーデス（SLE）、ループス腎炎及び自己免疫性脳脊髄炎である。

【0158】

炎症性疾患は、特に、慢性鼻炎並びに喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化、心筋炎、眼球乾燥疾患、サルコイドーシス、炎症性ミオパチー及び急性肺損傷を含むものとして定義してよい。

【0159】

移植拒絶は、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、角膜及び皮膚等の移植された器官の拒絶；造血幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；慢性同種移植片拒絶並びに慢性同種移植片血管症を含むものとして定義してよい。

10

【0160】

線維症は、特に、肝線維症、肝硬変、肺線維症、特発性肺線維症、腎線維症、心内膜心筋線維症及び関節線維症を含むものと定義してよい。

【0161】

態様1)～31)に従う式(I)の化合物は、腫瘍の予防又は治療方法であって、有効量の式(I)の化合物を投与することを有し、前記有効量は、腫瘍の特性に変化をもたらす、その変化は、CXCL11/CXCL12受容体経路の調節により実現される、方法にも有用であり；前記予防又は治療は、任意で従来の化学療法又は放射線療法と組み合わせて行ってもよい（この場合、腫瘍は、特に悪性神経膠腫、とりわけ多形膠芽腫である。）。そのような組み合わせ治療は、同時に、別々に及び/又はある期間に渡って行われてもよい。

20

【0162】

式(I)の化合物は、免疫応答を調節する方法であって、有効量の式(I)の化合物を投与することを有し、前記有効量は炎症性疾患を調節する量であり、前記応答は、CXCL11/CXCL12受容体経路を介するものである、方法にも有用である。

【0163】

式(I)の化合物の製造

式(I)の化合物は、以下の方法によって、下記の実験の項に示された方法によって、又は類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物又は溶媒によって変わるが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。下記のスキームにおいて、包括的な基 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{Ar^1} 、 R^{N^1} 、 R^{N^2} は、式(I)の化合物について定義した通りである。場合によっては、包括的な基 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{Ar^1} 、 R^{N^1} 、 R^{N^2} は、スキームに図示した製法に適合しないかもしれず、保護基(PG)の使用が必要となるだろう。保護基の使用は、当技術分野において周知である（例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999参照）。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて適切に導入されているものと仮定する。場合によっては、最終生成物をさらに改変してもよく、例えば、置換基を操作することにより新たな最終生成物が得られる。こうした操作は、当業者に周知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含むが、これらに限定されるものではない。得られた化合物は、それ自体知られた方法により、塩、特に薬学的に許容される塩に変換してもよい。

30

40

【0164】

本発明の式(I)の化合物は、以下に概説した一般的反応シーケンスに従って製造することができる。

【0165】

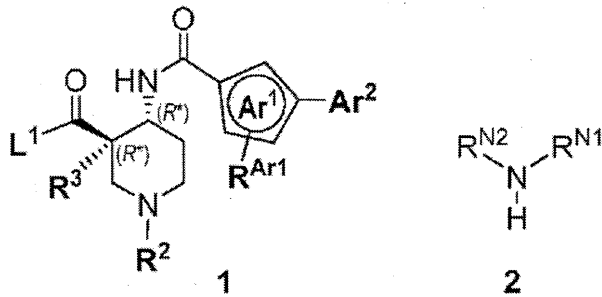
式(I)の化合物は、TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、 T_3P 又はPyBOP等のアミドカップリング試薬及びDIPEA又はTEA等の塩基の存在下、DCM、MeCN又はDMF等の溶媒中、構造1の酸($L^1=OH$)又はそのナトリウム若し

50

くはリチウム塩等の塩を構造 2 のアミンと反応させることにより製造される。

【0166】

【化 8】



10

【0167】

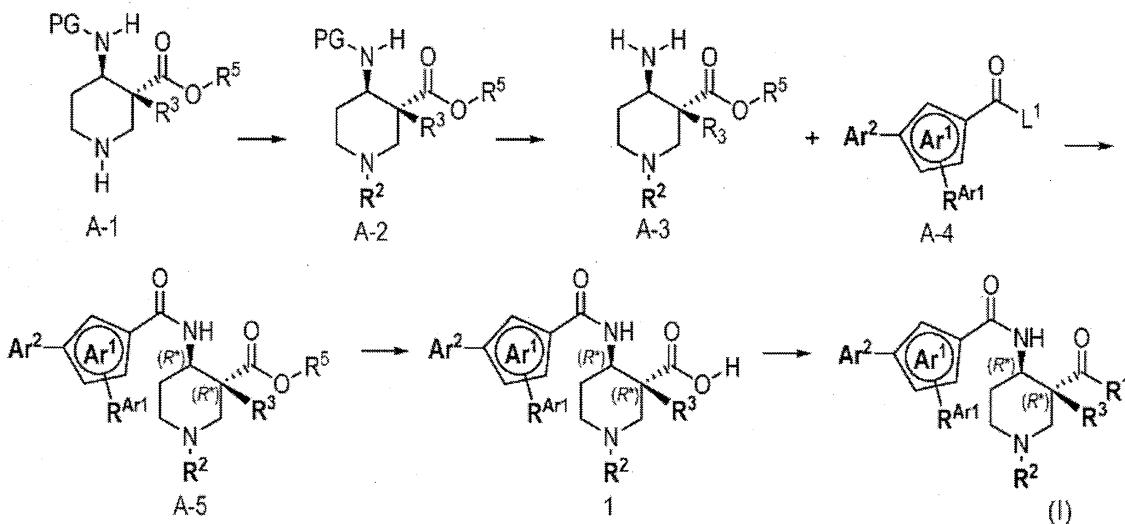
構造 1 の化合物は、下記の合成経路の 1 つにより製造してもよい。

構造 1 の化合物は、反応スキーム A に図示した手順により製造してもよい。市販のアルキル (3R*, 4R*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-3-カルボキシレート A-1 (R⁵=アルキル) を、NaBH₄、NaBH₃CN、NaBH(OAc)₃ 等の還元剤の存在下、DCM、MeOH、THF 等の溶媒中；又は、TiCl₄ 又はオルトチタン酸テトライソプロピル等のチタン塩の存在下、アルデヒド又はケトンで処理することにより N-アルキル化して、3 級アミン A-2 を得る。中間体 A-2 を、酸、好ましくはジキサン中の 4M HCl 又は DCM 中の TFA で処理することにより Boc 脱保護して、対応するアミン A-3 を得る。アミン A-3 は、TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P 又は PyBOP 等のアミドカップリング試薬及び DIPEA 又は TEA 等の塩基の存在下、DCM、MeCN 又は DMF 等の溶媒中、酸 A-4 との反応によりアシル化することができる。メタノール、エタノール又は水/THF 等の溶媒中、RT から 60℃ の間の温度にて、エステル A-5 を NaOH 又は LiOH 等の塩基で処理することにより加水分解して、対応する構造 1 の酸を得る。

20

【0168】

【化 9】



30

反応スキーム A

40

【0169】

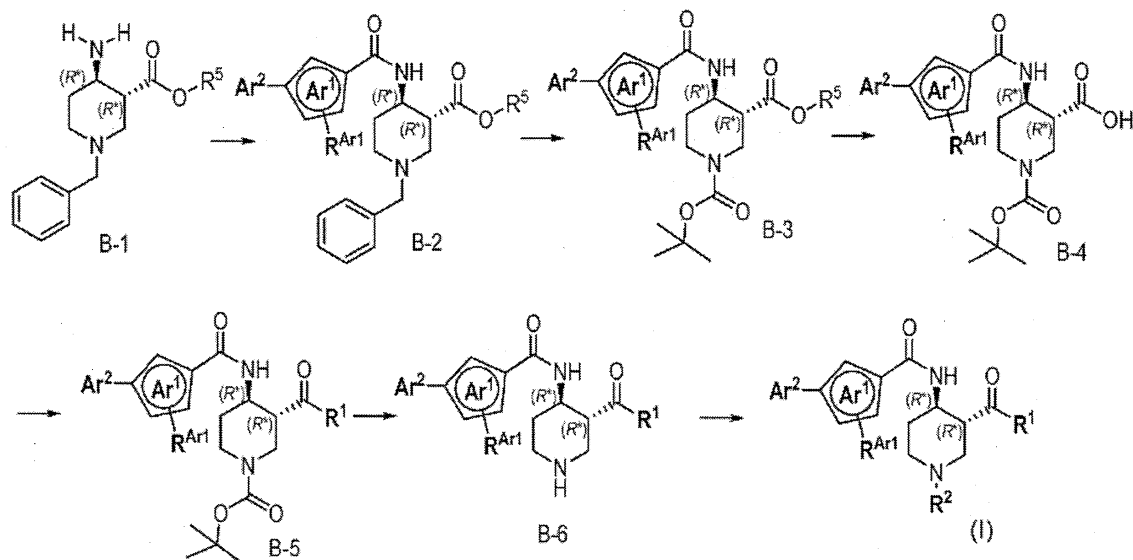
あるいは、式 (I) の化合物は反応スキーム B に図示した通りに製造してもよい。市販のアルキル (3R*, 4R*)-4-アミノ-1-ベンジルピペリジン-3-カルボキシレート B-1 を、TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P 又は PyBOP 等のアミドカップリング試薬及び DIPEA 又は TEA 等の塩基の存在下、DCM、

50

MeCN又はDMF等の溶媒中；又は、対応する塩化アシル ($L^1 = Cl$) 及びDIPEA又はTEA等の塩基の存在下、DCM等の溶媒中、構造A-4の酸 ($L^1 = OH$) でアミド化することにより、対応するアミドB-2を得る。Pd炭素の存在下、AcOEt等の溶媒中、好ましくは大気圧の水素下、二炭酸ジ-tert-ブチルの存在下、N-ベンジル保護基を触媒の水素化により除き、Boc-N-保護誘導体B-3を得る。メタノール、エタノール又は水/THF等の溶媒中、RTから60℃の間の温度にて、NaOH又はLiOH等の塩基で処理することにより、B-3のエステル基を加水分解して、対応する酸B-4を得る。TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P又はPyBOP等のアミドカップリング試薬及びDIPEA又はTEA等の塩基の存在下、DCM、MeCN又はDMF等の溶媒中、B-4を構造2のアミンでアミド化することにより、タイプB-5の3-ピペリジんカルボキサミドを得る。カーバメートB-5を前記の通りにBoc-脱保護してピペリジンB-6を得る。NaBH₄、NaBH₃CN、NaBH(OAc)₃等の還元剤の存在下、DCM、MeOH、THF、DMF等の溶媒中；R^{3a} = アルキルの場合には、TiCl₄又はオルトチタン酸テトライソプロピル等のチタン塩の存在下、アルデヒド又はケトンで処理することによりB-6をN-アルキル化して、式(I)の化合物を得る。あるいは、式(I)の化合物は、DIPEA、TEA又はK₂CO₃等の塩基の存在下、DMF、MeCN又はEtOH等の溶媒中、中間体B-6をアルキルハロゲニド又はアルキルスルホネートでアルキル化することにより製造することができる。R²が、(C₁-6)アルキル又は1個のヒドロキシ基で置換された(C₃-8)シクロアルキルを表す場合には、式(I)の化合物は、MeCN等の極性非プロトン性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸カルシウムの存在下、RTにて、又は、水中、RTから還流温度の間の温度にて、構造B-6のアミンと1又は2個の置換基により置換されたエポキシドを縮合させることにより得ることができる。

【0170】

【化10】



反応スキームB

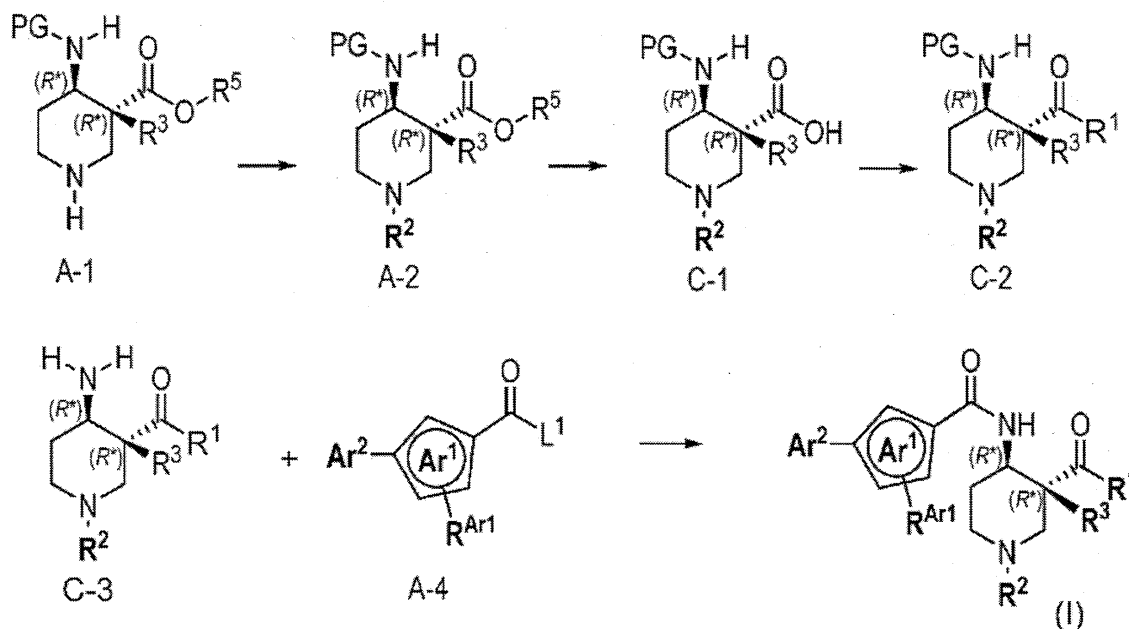
【0171】

あるいは、式(I)の化合物は反応スキームCに図示した通りに製造してもよい。市販のアルキル (3R*, 4R*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-3-カルボキシレートA-1 (R⁵ = アルキル)を、B-6について前記したようにアルデヒド又はケトンで処理することによりN-アルキル化して、3級アミンA-2を得る。N-置換アルキル、(3R*, 4R*)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-3-カルボキシレートA-2は、メタノール、エタノール又は水/THF混合物等の溶媒中、RTから60℃の間の温度にて、NaOH又はLiOH

等の塩基で処理することにより、酸C-1に加水分解することができる。ピペリジニルカルボキサミドC-2は、TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P又はPyBOP等のアミドカップリング試薬及びDIPEA又はTEA等の塩基の存在下、DCM、MeCN又はDMF等の溶媒中、構造2のアミンを縮合させることにより製造される。中間体C-2を前記の通りにBoc-脱保護することにより、対応するアミンC-3を得る。4-アミノ-3-カルボキサミドC-3のアシル化は、トルエン、DCM又はDCE等の溶媒中、RTから還流の範囲の温度にて、*in situ*で製造された4-ジメチルアルミニウムアミドで処理し、次いで、エステル又はカルボン酸A-4（L1=O-アルキル又はOH）で縮合することによって行ってもよく、式（I）の化合物を与える。4-ジメチルアルミニウムアミドは、トリメチルアルミニウム等のトリアルキルアルミニウム化合物とC-3との反応により生じる。

【0172】

【化11】



反応スキームC

【0173】

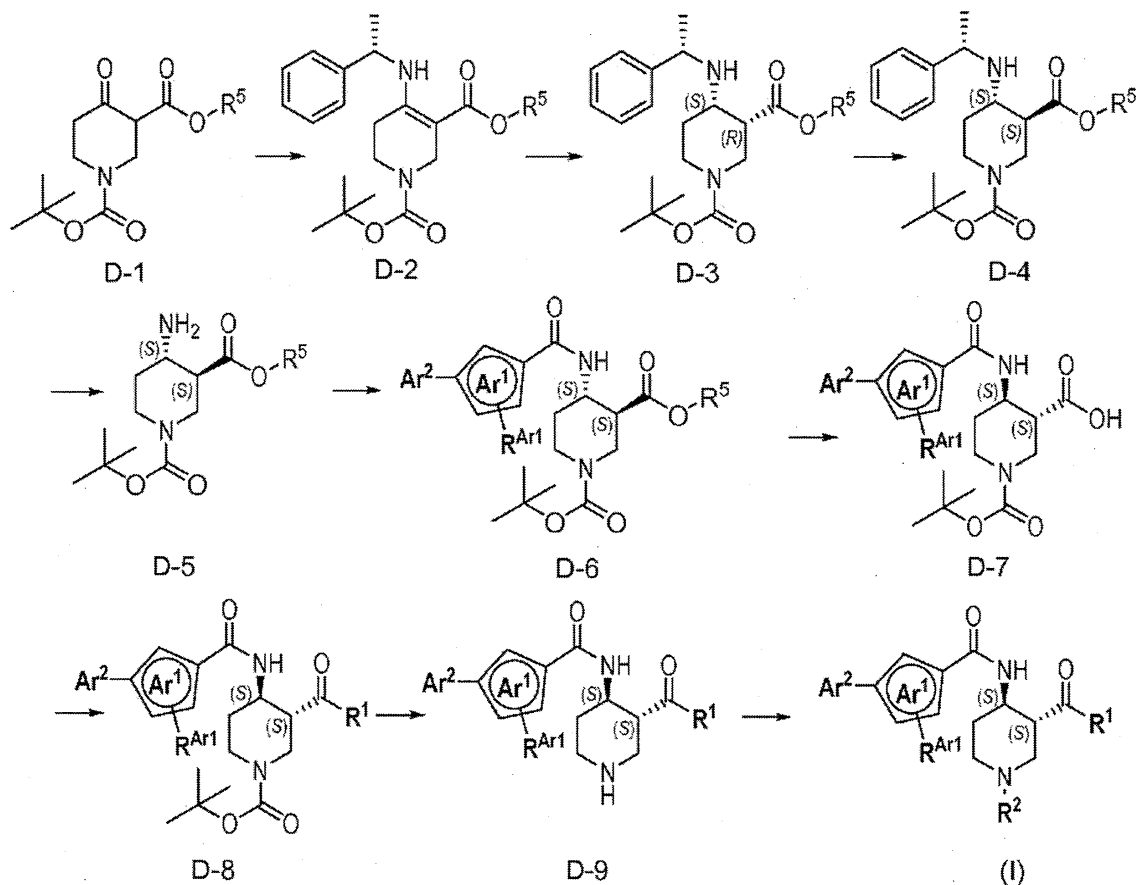
〔S, S〕3, 4-二置換ピペリジンの合成については、スキームDに示したシーケンス、次いでS. Gellmanら、Eur. J. Org. Chem. 2003、721により記述された手順を用いることができる。N-Boc保護4-ケトピペリジンD-1のエナミンD-2は、触媒量のp-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、トルエン中で、(S)-(−)-α-メチルベンジルアミンをDean-Starkトラップを用いて加熱することにより製造することができる。トルエン、THF又はジオキサン中、−78℃からRTの間の温度にて、エナミンD-2を、ナトリウムトリイソブチロキシボロヒドリド(sodium triisobutyroxyborohydride)、ナトリウムトリフルオロアセトキシボロヒドリド等の還元剤又はナトリウムトリアセトキシボロヒドリドで還元することにより、cis-アミノエステルD-3が優勢に得られる。trans-アミノエステルD-4へのエピマー化は、EtOH、MeOH、t-BuOH等の溶媒中、酢酸エチル、酢酸メチル又は酢酸t-ブチルの存在下、0℃から還流の間の温度にて、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド又はカリウムt-ブトキシド等の塩基で処理することにより行うことができる。Pd炭素又は水酸化Pdの存在下、AcOEt、EtOH又はMeOH等の溶媒中、好ましくは大気圧の水素下にて、触媒的水素化によりベンジル基を水素化分解することにより、trans-アミノエステルD-5が得られる。TBTU、HATU、COMU、EDC、DCC、T₃P又はPyBOP等のア

ミドカップリング試薬及びD I P E A又はT E A等の塩基の存在下、DCM、MeCN又はDMF等の溶媒中；又は対応する塩化アシル（ $L^1 = Cl$ ）及びD I P E A又はT E A等の塩基の存在下、DCM等の溶媒中、構造A-4の酸（ $L^1 = OH$ ）でアミド化することにより、対応するアミドD-6を与える。スキームBに記載のエステル加水分解、アミド形成、Boc基の開裂及びN-アルキル化のシークエンスに従うことにより、スキームBの中間体B-3に対応する[S, S] trans-アミドエステルD-6を目的の式(I)の化合物に変換することができる。キラル補助剤として(R) - (+) - α -メチルベンジルアミンを出発物質として、同じシークエンスを[R, R] 3, 4-二置換ピペリジンの合成に使用することができる。

【0174】

【化12】

10



20

30

反応スキームD

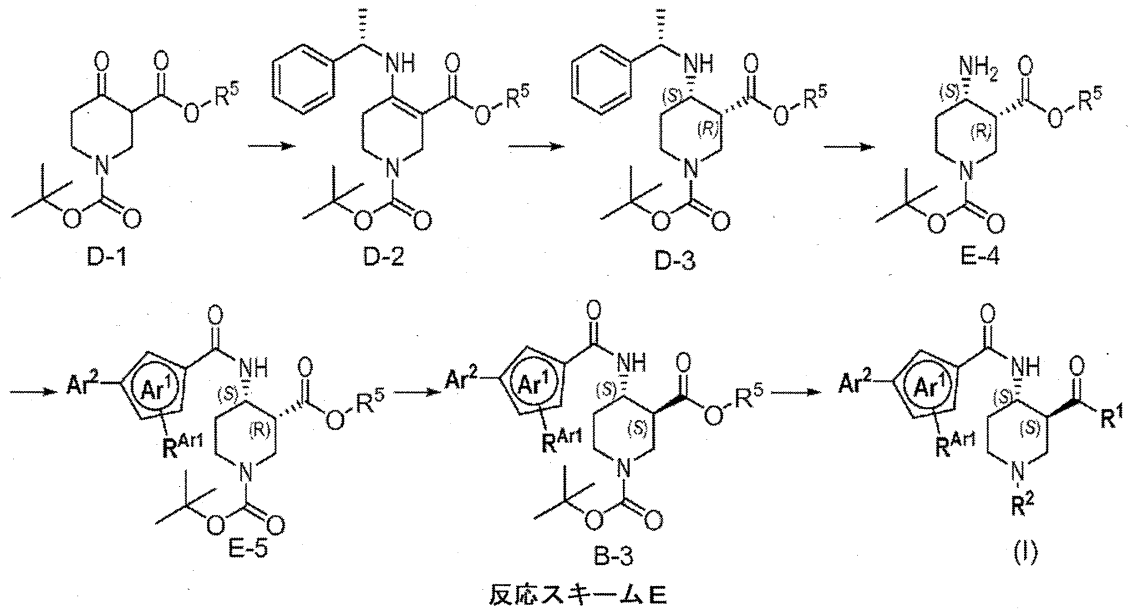
【0175】

あるいは、[S, S] 3, 4-二置換ピペリジンは、スキームDに示した反応シークエンスを変えることにより、反応スキームEに図示した通りに製造してもよい。主としてcis-アミノエステルD-3を前記の通りに製造することができる。前記の通りにベンジル基を水素化分解することにより、cis-アミノエステルE-4を優勢に与える。前記の条件を用いて、構造A-4の酸（ $L^1 = OH$ ）又は対応する塩化アシル（ $L^1 = Cl$ ）によりアミド化することにより、対応するcisアミドエステルE-5が優勢に得られる。trans-アミドエステルB-3へのエピマー化は前記の条件を用いて行うことができる。スキームBに記載の通りにtrans-アミドエステルB-3を目的の式(I)の化合物に変換することができる。キラル補助剤として(R) - (+) - α -メチルベンジルアミンを出発物質として、同じシークエンスを[R, R] 3, 4-二置換ピペリジンの合成に使用することができる。

40

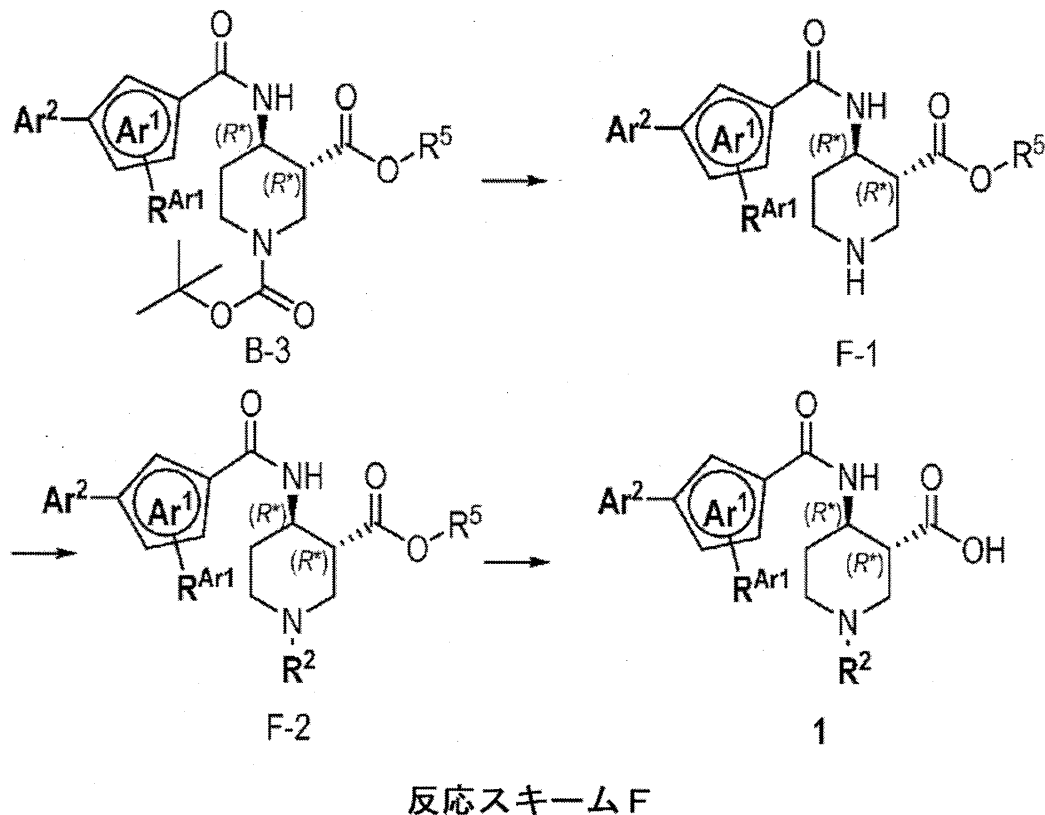
【0176】

【化 1 3】



【 0 1 7 7 】

【化 1 4】



【 0 1 7 8 】

あるいは、構造 1 の化合物は *trans* アミドエステル B-3 から製造してもよい。中間体 B-3 を前記の通りに Boc 脱保護することにより、対応するアミン F-1 が得られ、それを A-2 について記載したように N-アルキル化することにより、N-アルキルピペリジン F-2 を与える。N-置換アルキル (3 R*, 4 R*)-4-アミド-ピペリジン-3-カルボキシレートエステル F-2 は、C-1 について前記したように、塩基で処理することにより、酸 1 に加水分解される。

【 0 1 7 9 】

10

20

30

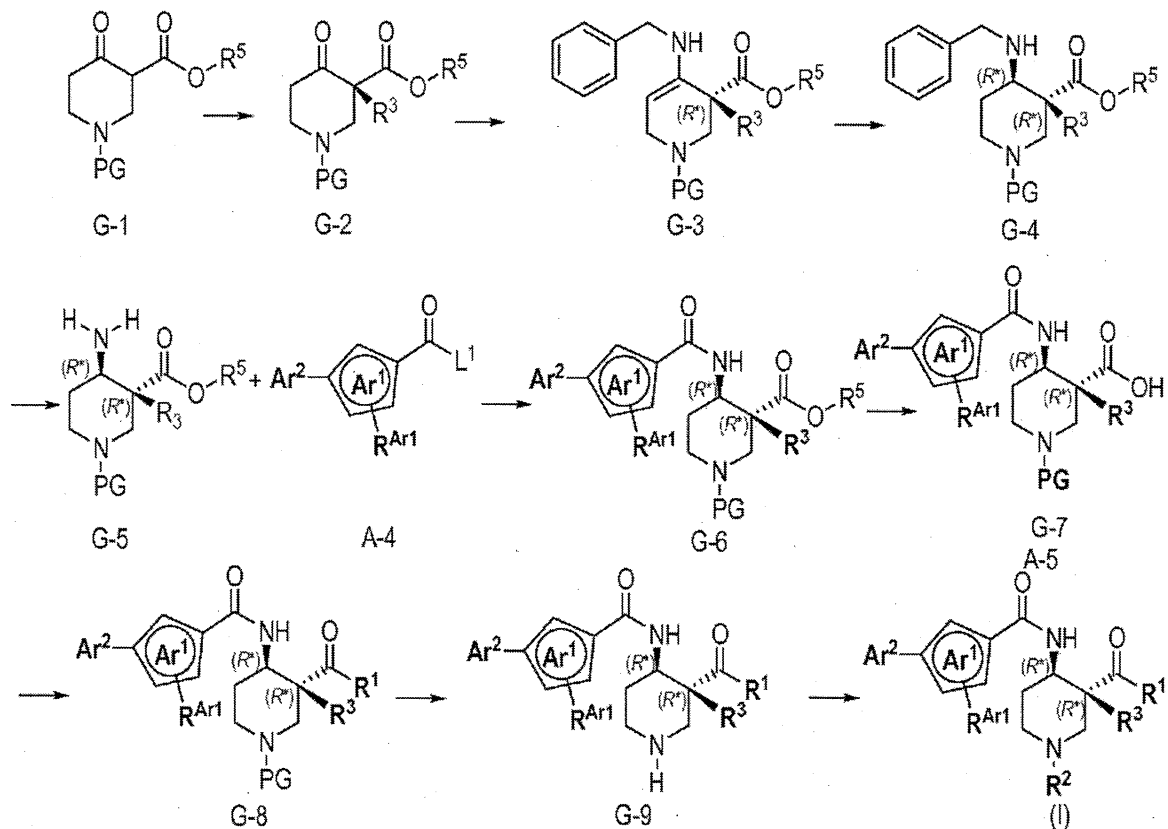
40

50

あるいは、式 (I) の化合物は反応スキーム G に図示した通りに製造してもよい。市販のアルキル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-3-カルボキシレート G-1 は、炭酸カリウム等の塩基の存在下、アセトン等の溶媒中、0℃から還流までの範囲の温度にて、アルキルハロゲン化物で処理することにより、3 位にて C-アルキル化され、ケトエステル G-2 を与える。エナミン G-3 は前記の通りに製造することができる。エナミン G-3 を前記の通りに還元することにより、trans-アミノエステル G-4 が得られる。ベンジル基を前記の通りに水素化分解することにより、trans-アミノエステル G-5 が得られる。構造 A-4 の酸 ($L^1 = OH$) ; 又は対応する塩化アシル ($L^1 = Cl$) で前記の通りにアミド化することにより、対応するアミド G-6 が得られ、この化合物は、スキーム B に記載のシーケンスに従うことにより、目的の式 (I) の化合物に変換することができる。エステル G-6 はけん化により酸 G-7 となり、アミン 2 と縮合する。得られるビスアミド G-8 を脱保護することによりピペリジン G-9 が得られ、最後にこれを N-アルキル化することにより、式 (I) の化合物が得られる。

【0180】

【化15】



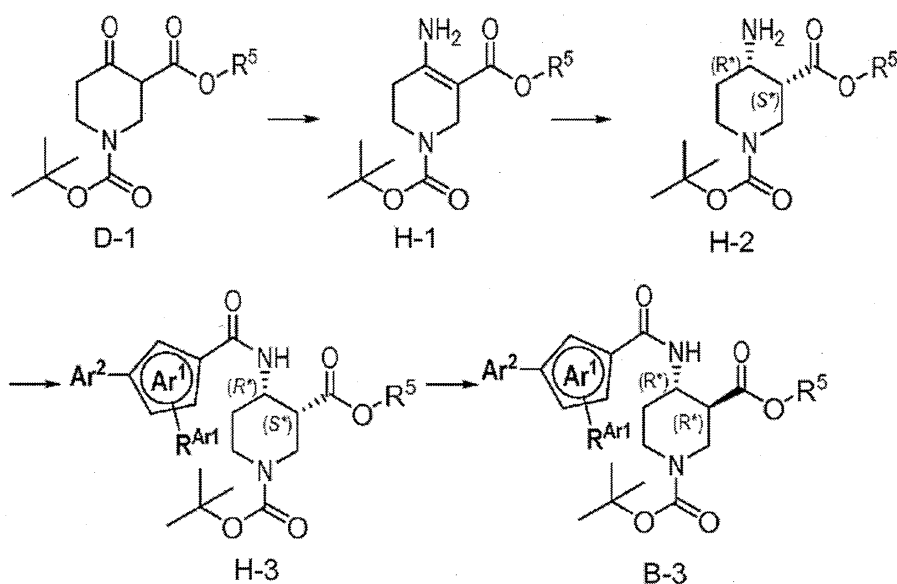
反応スキーム G

【0181】

あるいは、trans-アミドエステル中間体 B-3 は、ケトエステル D-1 をアンモニア又は酢酸アンモニウムとともに、MeOH 中で、RT から還流の間の温度にて加熱することにより製造することができる。前記の通りにエナミン H-1 を還元することにより、アミノエステル H-2 が cis/trans 混合物として得られる。前記の通りに、H-2 を構造 A-4 の酸 ($L^1 = OH$) ; 又は対応する塩化アシル ($L^1 = Cl$) でアミド化することにより、対応するアミド H-3 が cis/trans 混合物として得られる。trans-アミドエステル B-3 へのエピマー化は、前記の通りに H-3 を塩基で処理することにより行うことができる。スキーム B に記載のシーケンスに従うことにより、trans-アミドエステル B-3 を目的の式 (I) の化合物に変換することができる。

【0182】

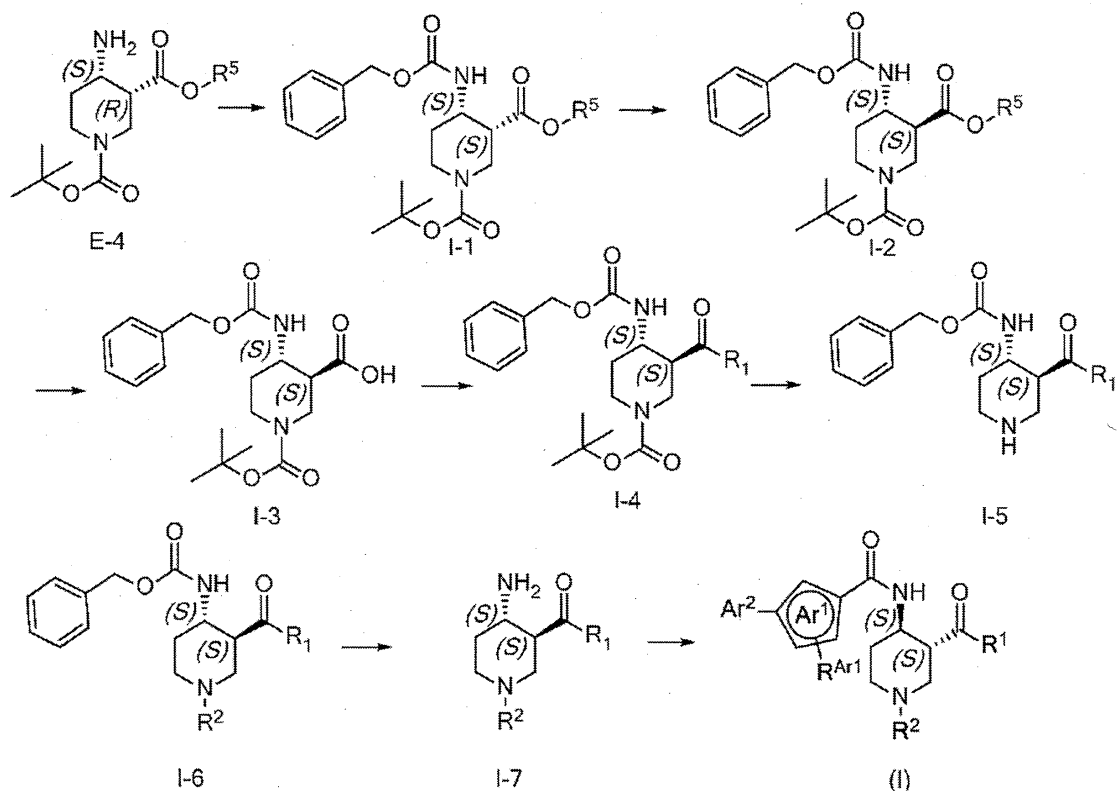
【化16】



反応スキームH

【0183】

【化17】



反応スキームI

【0184】

あるいは、[S, S] 3, 4-二置換ピペリジンは反応スキーム I に図示した通りに製造してもよい。cis-アミノエステル E-4 は、THF 又は DCM 中で N-(ベンジロキシカルボニルオキシ) スクシンイミドにより処理することにより、対応する cis 4-ベンジルカーバメート誘導体 I-1 に変換することができる。trans-アミドエステル I-2 へのエピマー化は前記の条件を用いて行うことができる。I-2 は、スキ-

10

20

30

40

50

ムBに記載の加水分解、アミド形成、Boc基の開裂及びN-アルキル化のシーケンスに従うことにより、中間体I-6に変換することができる。ベンジルカーバメート保護基は、Pd炭素又は水酸化Pdの存在下、AcOEt、EtOH又はMeOH等の溶媒中、好ましくは大気圧の水素下、触媒的水素化により除くことができ、4-trans-アミノ-3-カルボキサミドI-7を生成する。前記の条件を用いて、構造A-4の酸($L^1 = OH$)又は対応する塩化アシル($L^1 = Cl$)によりI-7をアミド化することにより、スキームBに記載のように目的の式(I)の化合物が得られる。キラル補助剤として(R)-(+)- α -メチルベンジルアミンを出発物質として、同じシーケンスを[R, R] 3, 4-二置換ピペリジンの合成に使用することができる。

【0185】

10

式(I)の化合物がエナンチオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、エナンチオマーは、当業者に知られた方法；例えばジアステレオマー塩の形成及び分離、又はRegis Wheelk-O1(R, R)(10 μ m)カラム、Daicel Chiral Cel OD-H(5-10 μ m)カラム、又はDaicel Chiral Pak IA(10 μ m)、IA、IB、IC、IE若しくはIF(5 μ m)又はAD-H(5 μ m)カラム等のキラル固定相のHPLCを用いて分離することができる。キラルHPLCの典型的な条件は、0.8から150mL/分の流速における、溶出液A(EtOH。トリエチルアミン又はジエチルアミン等のアミンの存在下又は非存在下)及び溶出液B(ヘプタン)の無勾配混合物である。

【0186】

20

下記の実施例は、本発明を説明する目的で記載される。これらの実施例は、説明のためのものに過ぎず、いかなる形においても本発明を限定するものとは解釈されない。

【0187】

実験の部

I. 化学

温度はすべて $^{\circ}C$ で示す。市販の出発物質は、さらに精製を行うことなく、入手した状態で使用した。別段の記載が無い限り、すべての反応は、窒素又はアルゴン雰囲気下、オーブンで乾燥したガラス製の器具内で行った。すべての化合物は、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー又は分取用HPLCで精製した。本発明に記載した化合物は、以下に記載した条件を用いて、LC-MSデータで特徴を明らかにする(保持時間 t_R はmin.で示す；質量分析から得られた分子量はg/molで示す。)。本発明の化合物が、配座異性体(conformational isomers)の混合物である場合、特にそれら異性体がLC-MSスペクトルとして表れる場合は、最も量の多い異性体の保持時間を示す。

30

【0188】

NMR分光分析：

400MHz(^1H) Ultrashield(登録商標) Magnet及びBBO 5mmプローブヘッド又はPAXTI 1mmプローブヘッドを備えたBruker Avance II分光計又はBruker Avance III HD Ascend 500MHz(^1H)、DCH cryoprobeを装着したマグネット。化学シフト(δ)は、NMR溶媒の不完全な重水素化から得られるプロトン共鳴に関連して百万分の一(ppm)で報告され、例えばジメチルスルホキシドに関しては $\delta(H)$ 2.49 ppmであり、クロロホルムに関しては $\delta(H)$ 7.24 ppmである。略語s、d、t、q及びmは、一重項、二重項、三重項、四重項、多重項を意味し、brは広域をそれぞれ意味する。結合定数JはHzで報告される。NMRスペクトルが、1mm Microprobe(登録商標)チューブ及びPAXTI 1mmプローブヘッドを用いて測定される場合には、化合物は、非重水素化DMSO中に溶解される。従って、スペクトルは、DMSO及び H_2O のピークを抑制するために二重照射によって測定される。この場合、化合物の代表的なNMRピークのみが選択的に得られる。

40

【0189】

50

品質管理 (QC) 分析 LC-MS :

機器及び条件

ポンプ : Waters の Acquity Binary、Solvent Manager、MS : Waters SQ Detector、DAD : Acquity UPLC PDA Detector、ELSD : Acquity UPLC ELSD。カラム : Waters 製 Acquity UPLC CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm 又は Acquity UPLC HSS T3 C18 1.8 μ m 2.1 x 50 mm、Acquity UPLC Column Manager 内にて 60 $^{\circ}$ C に温度制御。溶出液 : A1 : H₂O + 0.05 % FA ; B1 : AcCN + 0.045 % FA。方法 : 勾配 : 2.0 min にわたって 2 % B、98 % B。流速 : 1.0 mL/min。検出 : UV 214 nm 及び ELSD、並びに MS、 t_R は min で示す。

10

【0190】

分析用 LC-MS

機器 :

質量分析検出器 (シングル四重極質量分析計、Thermo Finnigan MSQ Plus 又は等価のもの) を備えた Binary 勾配ポンプ、Agilent G4220A 又は等価のもの。

【0191】

条件 :

方法 A (酸性条件) : カラム : Zorbax SB-aq (3.5 μ m、4.6 x 50 mm)。条件 : MeCN [溶出液 A] ; 水 + 0.04 % TFA [溶出液 B] ; 勾配 : 1.5 min にわたって 95 % B から 5 % B へ (流速 : 4.5 mL/min)。検出 : UV/VIS + MS。

20

【0192】

方法 B (酸性条件) : カラム : Waters XBridge C18 (2.5 μ m、4.6 x 30 mm)。条件 : MeCN [溶出液 A] ; 水 + 0.04 % TFA [溶出液 B] ; 勾配 : 1.5 min にわたって 95 % B から 5 % B へ (流速 : 4.5 mL/min)。検出 : UV/VIS + MS。

【0193】

方法 C (酸性条件) : カラム : Waters BEH C18 (2.5 μ m、3.0 x 50 mm) ; 条件 : MeCN [溶出液 A] ; 水 + 0.04 % TFA [溶出液 B] ; 勾配 : 1.5 min にわたって 95 % B から 5 % B へ (流速 : 4.5 mL/min)。検出 : UV/VIS + MS。

30

【0194】

方法 D (塩基性条件) : カラム : Waters BEH C18 (2.5 μ m、3.0 x 50 mm ; 条件 : MeCN [溶出液 A] ; H₂O + 0.05 % NH₄OH [溶出液 B] ; 勾配 : 1.9 min にわたって 95 % B から 5 % B へ (流速 1.6 mL/min)、検出 : UV/VIS + MS。

【0195】

分取用 LC-MS

40

機器 :

質量分析検出器 (シングル四重極質量分析計、Thermo Finnigan MSQ Plus 又は等価のもの) を備えた Binary 勾配ポンプ、Gilson 333/334 又は等価のもの。

【0196】

条件 :

方法 E (塩基性条件) : カラム : Waters XBridge C18 (10 μ m、30 x 75 mm)。条件 : MeCN [溶出液 A] ; 水 + 0.5 % NH₄OH (25 % 水溶液) [溶出液 B] ; 勾配 : 6.5 min にわたって 95 % B から 5 % B へ (流速 : 75 mL/min)。検出 : UV/VIS + MS。

50

【0197】

方法F（酸性条件）：カラム：Waters XBridge C18（10 μ m、30 $\times$ 75mm）。条件：MeCN〔溶出液A〕；水+0.5%ギ酸〔溶出液B〕；勾配：6.5minにわたって95%Bから5%Bへ（流速：75mL/min）。検出：UV/VIS+MS。

【0198】

キラル分析用クロマトグラフィー

機器：

HPLC：Dionex DAD-3000UV検出器を備えたDionex HPG-3200SDポンプ。

SFC：CO₂供給：Aurora Fusion A5 Evolution；ポンプ：Agilent G4302A；UV検出器：Agilent G1315C。

【0199】

条件：

HPLC：カラム：ChiralPak AY-H、5 μ m、250 $\times$ 4.6mm又はRegis（R,R）Whealk-O1 250 $\times$ 4.6mm、5 μ m；溶出液：A：Hept、0.05%DEA、B：エタノール、0.05%DEA、流速0.8から1.2mL/min。

SFCカラム：Regis（R,R）Whealk-O1、4.6 $\times$ 250mm、5 μ M；溶出液：A：60%CO₂、B：40%DCM/EtOH/DEA 50：50：0.1。

【0200】

キラル分取用クロマトグラフィー

機器：

HPLC：Dionex DAD-3000UV検出器を備えた2 Varian SD1 ポンプ。SFC：CO₂供給：Maximator DLE15-GG-C；ポンプ：2 SSI HF CP 300；UV検出器：Dionex DAD-3000。

【0201】

条件：

HPLC：カラム：ChiralPak IA、IB、IC、IE若しくはIF、5 μ m、20 $\times$ 250mm又はRegis（R,R）Whealk-O1、21.1 $\times$ 250mm、5 μ m；溶出液：A（0%から90%のHept）とB（10%から100%のEtOH、0.1%DEA）の適宜な混合物、流速：16、23又は34mL/minの適宜な流速。

SFC：カラム：Regis（R,R）Whealk-O1、30 $\times$ 250mm、5 μ m又はChiralPak IC、30 $\times$ 250mm、5 μ m；溶出液：A（60%から70%のCO₂）とB（30%から40%のDCM/EtOH/DEA 50：50：0.1）の適宜な混合物、流速160mL/min。

【0202】

（明細書の上記又は下記の部分において使用される）略語：

aq.	水溶液
atm	雰囲気
BSA	ウシ血清アルブミン
Boc	ブチルオキシカルボニル
BB	構成要素
CDI	カルボニルジイミダゾール
COMU	1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)
ジメチルアミノ-モルホリノーカルベニウム	ヘキサフルオロホスフェート
d	日
dba	ジベンジリデンアセトン

10

20

30

40

50

D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン	
D E A	ジエチルアミン	
D I P E A	ジイソプロピル-エチルアミン、H u e n i g 塩基、エチル-ジイ	
ソプロピルアミン		
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルフォキシド	
E D C	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチル-カルボジイ	
ミド		10
e q.	当量	
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
E x.	実施例	
h	時間	
H A T U	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1	
, 3, 3-テトラメチルウロニウム	ヘキサフルオロリン酸塩	
H B T U	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テ	
トラメチルウロニウム	ヘキサフルオロホスフェート	20
h e p t	ヘプタン	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H O A T	7-アザ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H V	高真空条件	
ⁱ B u	イソブチル	
ⁱ P r	イソプロピル	
K O ^t B u	カリウム t e r t -ブトキシド	
L C -M S	液体クロマトグラフィー-質量分析	
L i H M D S	リチウム ビス(トリメチルシリル) アミド	30
L i t.	文献	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m L	ミリリットル	
M T B E	メチル- t e r t -ブチルエーテル	
m i n	分	
N r	番号	
N a O A c	酢酸ナトリウム	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	40
N M P	N-メチルピロリドン	
ⁿ P r	n-プロピル	
O A c	アセテート	
P h	フェニル	
P P h ₃	トリフェニルホスフィン	
P O C l ₃	オキシ塩化リン(V)	
p r e p.	分取用	
P y B O P	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノー	
ホスホニウム	ヘキサフルオロ-ホスフェート	
r a c	ラセミ体	50

R T	室温
s	秒
s a t .	飽和
S e l e c t f l u o r	(登録商標) 1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン ビス (テトラフルオロボレート)
S F C :	超臨界流体クロマトグラフィー
s o l n .	溶液
t B u	t e r t -ブチル=3級ブチル
T B T U	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 2, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
T ₃ P	プロピルホスホン酸無水物
t _R	保持時間

構成要素 1. 07~1. 17 及び実施例 3. 001~3. 022 の合成に使用される構造 A-4 のエステル及びカルボン酸の製造

A-4. 01: 5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 01a: 5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

ニトロ酢酸エチル (1. 36 mL、12 mmol)、2-エチニル-1, 3, 5-トリフルオロベンゼン (312 mg、2 mmol) 及び 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (0. 156 mL、1. 4 mmol) を NMP (1. 2 mL) 中に溶解した溶液を 65℃ にて一晩攪拌することにより、表題化合物 A-4. 01a を、Eur. J. Org. Chem. 2006、4852-4860 に記載の手順と同様に製造する。溶媒を蒸発させ、生成物をさらに精製することなく次の工程で使用する。LC-MS 法 A: t_R = 1. 07 min.

【0203】

A-4. 01: 5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

エステル A-4. 01a (542 mg、2 mmol) を THF (4 mL) 中に溶解したものに、10 mL の水に溶解した LiOH·H₂O (12 mmol) を添加する。64 h 攪拌した後、HCl の 4M 溶液 (10 mmol)、次いで水 (1. 5 mL) を添加する。沈殿した生成物をろ過し、水 (2 x 2. 5 mL) と DCM (2 x 2. 5 mL) で洗浄し、HV 下で乾燥する。表題化合物を白色の粉末として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0. 83 min; [M+H]⁺ = 407. 05; ¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ: 1. 4, 3 (bs、1H)、7. 54 (t、J = 9. 3 Hz、2H)、7. 19 (s、1H)。

【0204】

A-4. 02: 5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 02a: 5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル:

表題化合物を、2-クロロ-1-エチニル-4-フルオロベンゼンを出発物質として、手順 A-4. 01a に従って製造する; LC-MS 法 A: t_R = 1. 15 min.

【0205】

A-4. 02: 5-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

10

20

30

40

50

表題化合物を、エステル A-4. 02 aを出発物質として、手順A-4. 01 bに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.9 \text{ min}$ ； ^1H NMR（500 MHz、DMSO） δ ：8.00（m、1H）、7.73（m、1H）、7.45（m、1H）、7.14（s、1H）。

【0206】

A-4. 03： 5-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 03 a： 5-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル；

表題化合物を、4-クロロ-1-エチニル-2-フルオロベンゼンを出発物質として、手順A-4. 01 aに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 1.18 \text{ min}$ 。

10

【0207】

A-4. 03： 5-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、エステル A-4. 03 aを出発物質として、手順A-4. 01 bに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.93 \text{ min}$ ； ^1H NMR（500 MHz、DMSO） δ ：8.03（m、1H）、7.77（m、1H）、7.52-7.54（m、1H）、7.18-7.19（m、1H）。

【0208】

A-4. 04： 5-（2, 6-ジフルオロフェニル）-イソオキサゾール-3-カルボン酸

20

A-4. 04 a： 5-（2, 6-ジフルオロフェニル）-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、2-エチニル-1, 3-ジフルオロベンゼンを出発物質として、手順A-4. 01 aに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 1.06 \text{ min}$ 。

【0209】

A-4. 04： 5-（2, 6-ジフルオロフェニル）-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、エステル A-4. 04 aを出発物質として、手順A-4. 01 bに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.84 \text{ min}$ ； ^1H NMR（500 MHz、DMSO） δ ：7.65（m、1H）、7.35（m、2H）、6.91（s、1H）。

30

【0210】

A-4. 05： 3-（2, 4-ジフルオロフェニル）-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、ChemMedChem 2012、7、1020-1030に記載された手順と同様に製造する。THF（5 mL）中に溶解した2, 4-ジフルオロベンゾアミドオキシム（344 mg、2 mmol）の溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル（0.279 mL、2.5 mmol）、次いでDIPEA（0.437 mL、2.5 mmol）を添加する。反応混合物を75℃にて3 h 攪拌する。次いで、混合物を水（25 mL）でクエンチし、EtOAc（25 mL）で抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を黄色の固体として得る。LC-MS法C： $t_R = 1.01 \text{ min}$ 。 ^1H NMR（400 MHz、DMSO） δ ：8.15（m、1H）、7.62（m、1H）、7.37（m、1H）、4.49（q、J=7.1 Hz、2H）、1.39（t、J=7.2 Hz、3H）。

40

【0211】

A-4. 06： 5-（2, 4-ジフルオロフェニル）-オキサゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

表題化合物を、ChemMedChem 2012、7、1020-1030に記載された手順と同様に製造する。

【0212】

50

A-4. 06a: エチル 2-((2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソアセテート

2, 4-ジフルオロフェナシルアミン塩酸塩 (415 mg, 2 mmol) を DCM (8 mL) 及び TEA (0.591 mL, 4.2 mmol) 中に溶解した 0℃ に冷却した溶液に、クロロオキソ酢酸エチル (0.226 mL, 2.02 mmol) を添加する。反応混合物を 0℃ にて 1 h 30 攪拌し、次いで、水 (10 mL) でクエンチし、DCM で 2 回抽出する (2 x 10 mL)。有機層を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、表題化合物を茶色のオイルとして得る。LC-MS 法 C: t_R = 0.82 min; [M+H]⁺ = 272.20。

【0213】

A-4. 06b: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸 エチルエステル

POCl₃ (0.52 mL, 5.58 mmol) を、トルエン (5 mL) に溶解した A-4. 06a (480 mg, 1.77 mmol) の溶液に滴下する。混合物を 110℃ にて一晩攪拌する。溶液を 0℃ に冷却後、水 (2 mL) の滴下によりクエンチし、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、DCM (20 mL) で抽出する。有機層を蒸発させ、生成物を prep. LC-MS 法 F で精製する。LC-MS 法 D: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 253.98。

【0214】

A-4. 06: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

エステル A-4. 06b (574 mg, 2.13 mmol) を THF (10 mL) 中に溶解したものに、1 M LiOH 水溶液 (6.4 mL, mg, 6.4 mmol) を添加する。1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物をベージュ色の粉末として得る。LC-MS 法 D: t_R = 0.65 min; [M+H]⁺ = 226.30。

【0215】

A-4. 07: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

A-4. 07a: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、ChemMedChem 2012、7、1020-1030 に記載された手順と同様に製造する。

2, 4-ジフルオロ安息香酸ヒドラジド (2.65 g, 15.4 mmol) を 50 mL の DCM 中に溶解したものに、TEA (9.67 mL, 69.4 mmol) を添加する。混合物を 0℃ に冷却し、クロロオキソ酢酸エチル (2.44 mL, 21.2 mmol) を添加する。混合物を 0℃ にて 2 h 攪拌する。次いで、トルエン-4-スルフォニルクロリド (4.40 g, 23.1 mmol) を添加し、攪拌を RT にて一晩継続する。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を添加し、反応混合物を DCM で 2 回抽出する (2 x 50 mL)。有機層を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。残渣を、溶出液である ヘプタン/AcOEt (9:1 から 4:1 へ) の勾配を用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、明黄色の固体を得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.80 min; [M+H]⁺ = 255.13、[M+H+MeCN]⁺ = 296.10。

【0216】

A-4. 07: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

エステル A-4. 07a (25.4 mg, 0.1 mmol) を THF (0.2 mL) 中に溶解したものに、水 (0.2 mL) に溶解した LiOH 水和物 (5 mg, 0.1 mmol) を添加する。1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を白色の粉末として得る。LC-MS 法 D: t_R = 0.41 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.07 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.34 (m, 1H)

10

20

30

40

50

。

【0217】

A-4.08: 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸

A-4.08a: 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

(Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(4), 1044-1051に記載の手順に従って得られた)エチル 2-ジアゾ-3-オキソプロパノエート(1.6g, 8.85mmol)をEtOH(3.15mL)中に溶解したものに、氷酢酸(1.27mL, 22.1mmol)、次いで2,4-ジフルオロアニリン(1.22g, 9.47mmol)を添加する。一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣を冷水(40mL)で希釈する。沈殿物をろ過し、冷水(10mL)で洗浄し、HV下で乾燥して、表題化合物をベージュ色の固体として得る。LC-MS法A: $t_R = 0.8 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 254.12$ 。

10

【0218】

A-4.08: 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸

エステル A-4.08a(1.93g, 7.62mmol)をTHF(16mL)中に溶解したものに、水(16mL)に溶解したLiOH水和物(11.4mmol)を添加する。45min攪拌した後、THFを蒸発させ、水性残渣0℃に冷却する。1M HCl溶液をpH=2になるまで添加する。沈殿した生成物をろ過し、水(15mL)で洗浄し、HV下で乾燥する。表題化合物をベージュ色の粉末として得る。LC-MS法A: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 225.96$, $[M+H+MeCN]^+ = 267.10$ 。

20

【0219】

A-4.09: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸

A-4.09a: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物をWO2012/168315に記載のものと同様の手順に従って製造する。2,6-ジメチルピリジン(5.88mL, 50mmol)中に溶解したエチル 2-アミノ(ヒドロキシイミノ)アセテート(2.27g, 16.7mmol)を、2,4-ジフルオロ塩化ベンゾイル(1.39mL, 11.1mmol)をDCM(30mL)中に溶解した溶液で滴下処理する。反応混合物を一晩攪拌する。ベージュ色の懸濁液をDCM(150mL)で溶解し、水(50mL)、次いで1M HCl(50mL)及び塩水(brine)(50mL)で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。次いで、中間体である白色の粉末、エチル 2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)-2-(ヒドロキシイミノ)アセテートをDry Syn金属ブロック(metal block)(Asynt Ltd.製)内で200℃にて1h加熱する。冷却後、表題化合物を、溶出液として、n-ヘプタン中の2%から20%へのEtOAcの勾配を用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。LC-MS法A: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 255.02$ 。

30

40

【0220】

A-4.09: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸

THF(25mL)と水(25mL)中に溶解した化合物A-4.09a(3.84g, 14.1mmol)に、LiOH・H₂O(799mg, 19mmol)を添加し、混合物を1h攪拌する。THFを蒸発させ、水相を水(50mL)で希釈し、0℃に冷却し、1M HCl水溶液でpH2-3に酸性化する。沈殿した生成物をろ過し、水(20mL)で洗浄し、HV下で乾燥する。LC-MS法A: $t_R = 0.57$; ¹H NMR(40

50

0 MHz、DMSO) δ : 8.27 (m, 1H)、7.67 (m, 1H)、7.41 (m, 1H)。

【0221】

A-4.10: 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボン酸

A-4.10a: 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18(2008)、4521-4524に記載の製造と同様に製造する。

(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、20(2010)、1272-1277に記載の手順に従って製造した) 2,4-ジフルオロベンゾアルデヒド オキシム (4.25g、24.4mmol) を THF (50 mL) 中に溶解する。次いで、ピリジン (2.46 mL、30.5mmol) を添加する。混合物を 60℃まで加熱し、N-クロロスクシンイミド (3.58g、26.8mmol) を添加する。反応混合物を 60℃にて 45min 攪拌し、次いで、TEA (4.11 mL、29.2mmol) 及びプロピオン酸エチル (2.72 mL、26.8mmol) を添加する。反応混合物を 60℃にて一晩攪拌し、次いで、HV 下で濃縮する。残渣を DCM (100 mL) 中に取り、aq. 1M HCl (100 mL) で希釈する。分離した有機相を水 (100 mL) で洗浄する。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を HV 下で蒸発させる。粗製物を、n-ヘプタン/EtOAc 9/1 を溶出液として用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.92 min。

【0222】

A-4.10: 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボン酸

表題化合物を、構成要素 A-4.10a を出発物質として、手順 A-4.09 に従って製造する。LC-MS 法 A: t_R = 0.68 min。1H NMR (400 MHz、DMSO) δ : 14.48 (bs, 1H)、7.99-8.05 (m, 1H)、7.50-7.56 (m, 2H)、7.30 (m, 1H)。

【0223】

A-4.11: 4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4.11a: 4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 メチルエステル

メチル 5-(4-フルオロフェニル) イソオキサゾール-3-カルボキシレート (246 mg、1.11 mmol) を テトラメチレンスルホン (4 mL、41.6 mmol) 中に溶解したものに、Selectfluor (登録商標) (498 mg、1.33 mmol) を添加する。反応混合物を 150℃にて一晩攪拌する。DCM (20 mL) 及び水 (20 mL) を添加する。層を分離した後、水相を DCM (20 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを水 (3 x 20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、溶出液として n-ヘプタンから n-ヘプタン/酢酸エチル (7:3) を用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る。LC-MS 法 A: t_R = 1.01 min。

【0224】

A-4.11: 4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素 A-4.11a を出発物質として、手順 A-4.09 に従って製造する。LC-MS 法 A: t_R = 0.79 min。

【0225】

10

20

30

40

50

A-4. 12: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロイソキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 12a: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロイソキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを出発物質として、手順A-4. 11に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.01 \text{ min}$ 。

【0226】

A-4. 12: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロイソキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 12aを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.76 \text{ min}$ 。

【0227】

A-4. 13: 5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 13a: 2,4-ジオキソ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-酪酸 エチルエステル

ナトリウムエトキシドの溶液(EtOH中21%) (2.16 mL、5.79 mmol)に、RTにて、シュウ酸ジエチル(0.929 mL、6.84 mmol)を一度に添加する。2-(トリフルオロメチル)アセトフェノン(0.797 mL、5.26 mmol)をTHF(3 mL)中に溶解した溶液を、反応混合物に滴下する。茶色のRMをRTにて1 h攪拌する。1M HCl(8 mL)の滴下により反応をゆっくりとクエンチする。THFを蒸発させる。残渣をDCM(10 mL)とsat. NaHCO₃溶液(10 mL)の間で分画し、水相をDCMで抽出し(2x10 mL)、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、表題化合物をオレンジ色のオイルとして得る; LC-MS法A: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 289.16。

【0228】

A-4. 13b: 5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

ヒドロキシアミン塩酸塩(0.372 mL、5.46 mmol)を、2,4-ジオキソ-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-酪酸 エチルエステル(1500 mg、5.2 mmol)をEtOH(20 mL)中に溶解した溶液に添加する。混合物を70℃に一晩加熱する。熱混合物に水(10 mL)を滴下する。添加後、混合物をRTに冷ます。DCM(10 mL)及びsat. NaHCO₃溶液(10 mL)を添加し、水相をDCM(2x10 mL)で抽出し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物をLC-MS法Eで精製する。LC-MS法A: $t_R = 1.01 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 286.17。

【0229】

A-4. 13: 5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 13bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.80 \text{ min}$ 。[M+H+MeCN]⁺ = 299.13。

【0230】

A-4. 14: 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 14a: 4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエステル

表題化合物を、1-(2,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オンを出発物質として、手順A-4. 13aに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.00 \text{ min}$ 。

【0231】

A-4. 14b: 5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、構成要素A-4. 14aを出発物質として、手順A-4. 13bに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.97 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 254.20。

【0232】

A-4. 14: 5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 14bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.74 \text{ min}$ 。[M+H+MeCN]⁺ = 267.14。 10

【0233】

A-4. 15: 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 15a: 2, 4-ジオキソ-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-酪酸 エチルエステル

表題化合物を、1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オンを出発物質として、手順A-4. 13aに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 288.96。 20

【0234】

A-4. 15b: 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、構成要素A-4. 15aを出発物質として、手順A-4. 13bに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。[M+H+MeCN]⁺ = 327.06。 20

【0235】

A-4. 15: 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 15bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.85 \text{ min}$ 。 30

【0236】

A-4. 16: 5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 16a: 2, 4-ジオキソ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-酪酸 エチルエステル

表題化合物を、1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オンを出発物質として、手順A-4. 13aに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 289.17。 30

【0237】

A-4. 16b: 5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、構成要素A-4. 16aを出発物質として、手順A-4. 13bに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.05 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 286.18。 40

【0238】

A-4. 16: 5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 16bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.85 \text{ min}$ 。 50

【0239】

A-4. 17: 5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-

3-カルボン酸

A-4. 17a: 2, 4-ジオキソ-4-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-
酪酸 エチルエステル

表題化合物を、1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)エタン-1-オンを出発物質として、手順A-4. 13aに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.04 \text{ min}$ 。
[M+H]⁺ = 275.17。

【0240】

A-4. 17b: 5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、構成要素A-4. 17aを出発物質として、手順A-4. 13bに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 1.02 \text{ min}$ 。

10

【0241】

A-4. 17: 5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 17bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.79 \text{ min}$ 。

【0242】

A-4. 18: 5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

A-4. 18a: 4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2, 4-ジオキソ-酪酸 エチルエステル

20

表題化合物を、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オンを出発物質として、手順A-4. 13aに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.89 \text{ min}$ 。
[M+H]⁺ = 240.25。

【0243】

A-4. 18b: 5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、構成要素A-4. 18aを出発物質として、手順A-4. 13bに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.85 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 237.28。

【0244】

30

A-4. 18: 5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 18bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.59 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 209.37。

【0245】

A-4. 19: 4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸

A-4. 19a: 4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸 エチルエステル

2-アセトキシ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノン (200mg、0.934mmol) をp-キシレン (10mL) 中に溶解する。オキサミン酸エチル (437mg、3.74mmol) 及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0.248mL、0.934mmol) を添加する。反応混合物を150℃に20h加熱する。

40

反応混合物をEtOAc (40mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ 溶液 (20mL) で洗浄する。層を分離した後、水層をEtOAcで抽出する (2 x 20mL)。有機層を合わせたものをMgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物をLC-MS法Eで精製する。LC-MS法A: $t_R = 0.96 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 254.11。

【0246】

A-4. 19: 4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-オキサゾール-2-カルボン酸

50

表題化合物を、構成要素A-4. 19bを出発物質として、手順A-4. 09に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.69 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 226.23。

【0247】

A-4. 20: 1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボン酸

A-4. 20a: 1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を、エチル 2-ジアゾ-3-オキソプロパノエート及び2, 4, 6-トリフルオロアニリンを出発物質として、手順A-4. 08aに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.84 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 272.29。

10

【0248】

A-4. 20: 1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボン酸

表題化合物を、構成要素A-4. 20aを出発物質として、手順A-4. 08に従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.65 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 244.24。

【0249】

A-4. 21: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソチアゾール-3-カルボン酸

A-4. 21a: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチルイソチアゾール Pd(PPh₃)₄ (892 mg、0.77 mmol) を、5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール (1446 mg、7.72 mmol)、2, 4, ジフルオロフェニル硼酸 (1462 mg、9.26 mmol) 及びK₃PO₄ (8355 mg、748 mmol) を、ジオキサン (64 mL) 及び水 (10 mL) 中に溶解した脱気した溶液に添加する。得られた溶液を、アルゴン下、90℃にて24 h 攪拌する。得られた混合物をDCM (100 mL) で希釈し、H₂O (100 mL) で洗浄する。有機層を分離し、水相をDCMで2回抽出する (2 x 100 mL)。有機層を合わせたものを無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過する。得られた混合物を真空下で濃縮する。粗製物を、n-ヘプタンからn-ヘプタン/EtOAc 85:15を溶出液として用いて、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色の粉末として得る。LC-MS法A: $t_R = 1.01 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 212.19。

20

30

【0250】

A-4. 21b: 3-ブロモメチル-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソチアゾール

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチルイソチアゾール (1042 mg、4.93 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (966 mg、5.43 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (119 mg、0.49 mmol) を、トリフルオロトルエン (40 mL) 中に混合したものを、30 h 還流する。NBS (500 mg、2.8 mmol)、過酸化ベンゾイル (80 mg、0.33 mmol) をさらに添加し、次いで、混合物を2 h 還流する。DCM (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈する。有機層を分離し、水層をDCM (100 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、DCM/n-ヘプタン 1:1を溶出液として用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を粘性性のオイルとして得る。LC-MS法A: $t_R = 1.06 \text{ min}$ 。[M+H]⁺ = 292.09。

40

【0251】

A-4. 21c: 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソチアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

3-ブロモメチル-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソチアゾール (1150 mg、3.96 mmol) を水 (10 mL) 中に懸濁したものを、還流下、少量の過マンガン酸カリウム (860 mg、5.39 mmol) で30分にわたって処理する。反応混合物を5 h 攪拌する。この間に、紫色の色合いが黒色に懸濁した無色の液体に変わり、こ

50

れをWhatmann GF/Aフィルターを通してろ過し、蒸発させる。粗製物を、DCM (25 mL) 及び sat. HCl 1 N (25 mL) で希釈し、水相を DCM で 3 回抽出する (3 x 25 mL)。有機抽出物を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮する。粗製物は主として出発物質を含む。黒色残渣をエタノール (200 mL) で希釈し、ジオキサン中の 4 N HCl (25 mL) を添加する。反応混合物を一晩還流する。黒色のスラリーが透明な溶液に変化し、対応するエステルが形成された。溶液を真空濃縮する。粗製物を、n-ヘプタンから n-ヘプタン/EtOAc 95:5 を溶出液として用いて、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を白色の粉末として得る。LC-MS 法 A: t_R = 1.06 min。[M+H]⁺ = 270.17。

10

【0252】

A-4. 21: 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソチアゾール-3-カルボン酸

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソチアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル (216 mg, 0.8 mmol) を EtOH/1 N aq. NaOH (4 mL) 中に溶解した溶液を、RT にて 24 h 攪拌する。反応混合物を EtOAc (10 mL) で洗浄する。水相を 1 N HCl (5 mL) で酸性化し、次いで、DCM で 5 回抽出する (5 x 10 mL)。抽出物を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物を白色の粉末として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.84 min。[M+H]⁺ = 241.83。

20

【0253】

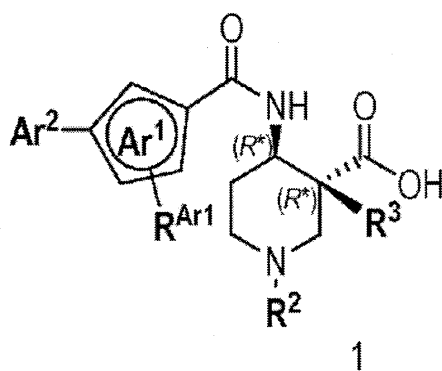
式 (I) の化合物の合成の一般的方法 A

構成要素:

構造 1 の構成要素の製造。

【0254】

【化18】



30

【0255】

BB1.01: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

40

1.01a: rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (3.0 g, 11.3 mmol) を DCM (56.4 mL) 中に溶解したものに、RT にて、シクロヘキサノン (1.42 mL, 13.5 mmol)、次いで酢酸 (0.966 mL, 16.9 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.39 g, 15.2 mmol) を添加する。5 h 攪拌した後、シクロヘキサノン (0.23 mL, 2.3 mmol)、酢酸 (0.17 mL, 2.8 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (590 mg, 2.8 mmol) をさらに添加

50

する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物をDCM (200 mL) で希釈し、aq. sat. NaHCO₃ (250 mL) で処理する。有機相をMgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製の表題化合物をさらに精製することなく次の工程で使用する；LC-MS法 D t_R = 1.09 min；[M+H]⁺ = 341.19。

【0256】

1.01b: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 1.01a (3.85 g、11.3 mmol) をMeOH (56.5 mL) 中に溶解する。HClをジオキサン中に溶解した4M溶液 (56.5 mL、226 mmol) を添加し、反応液を1h攪拌する。反応混合物を濃縮し、DCM (250 mL) 中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃ (200 mL) で処理する。有機層を分離し、水相をDCM (150 mL) で抽出する。有機層を合わせたものをMgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製の表題化合物を黄色のオイルとして得る；LC-MS法 D t_R = 0.79 min；[M+H]⁺ = 241.20。

【0257】

1.01c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 1.01b (2.64 g、10.4 mmol) をDMF (56.7 mL) 中に溶解したものに、RTにて、5-(2, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-3-カルボン酸 (2.42 g、10.4 mmol) を添加する。DIPEA (5.83 mL、33.4 mmol)、次いでHATU (4.16 g、10.9 mmol) を添加する。反応混合物を一晩攪拌する (17 h)。反応混合物を濃縮し、DCM (300 mL) 中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃ (225 mL) で処理する。有機層をMgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製残渣を、塩基性条件下、prep. LC-MSで精製する (方法E)。表題化合物を白色の粉末として得る；LC-MS法 D t_R = 1.15 min；[M+H]⁺ = 448.19。

【0258】

1.01: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 1.01c (2.24 g、5 mmol) を、RTにて、THF (30.6 mL) 中に溶解する。次いで、1M NaOH水溶液 (15 mL、15 mmol) を添加し、混合物を6.5 h攪拌する。反応混合物を2M HCl溶液 (7.75 mL) でpH = 3付近に酸性化し、蒸発させる。得られた懸濁液をろ過し、水で2回洗浄し (2 x 4 mL)、HV下で乾燥する。表題化合物を白色の粉末として得る；LC-MS法 D t_R = 0.61 min；[M+H]⁺ = 433.89。

【0259】

実施例 1.001~1.199の製造において中間体として使用する構造1の構成要素の製造

下記の間体をBB1.01と同様に製造する：

BB1.02: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

1.02c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-

アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 01b及び構成要素A-4. 08を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 448.15$ 。

【0260】

1. 02: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 02cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.54 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 433.88$ 。

10

【0261】

BB1. 03: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

1. 03a: rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル及びシクロペンタノンを出発物質として、手順1. 01aに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.0 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 327.18$ 。

20

【0262】

1. 03b: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロペンチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 03aを出発物質として、手順1. 01bに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 227.18$ 。

【0263】

1. 03c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 03b及び構成要素A-4. 08を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 433.9$ 。

30

【0264】

1. 03: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 03cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.49 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.07$ 。

【0265】

BB1. 04: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

40

1. 04a: rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル及びシクロプロパンカルバルデヒドを出発物質として、手順1. 01aに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 313.18$ 。

【0266】

1. 04b: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル

50

ーピペリジンー3ーカルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04 aを出発物質として、手順1. 01 bに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.64 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 213.21$ 。

【0267】

1. 04 c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル：

表題化合物を、構成要素1. 04 b及び構成要素A-4. 08を出発物質として、手順1. 01 cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.89 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.1$ 。

【0268】

1. 04： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

表題化合物を、構成要素1. 04 cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.48 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 406.09$ 。

【0269】

BB1. 05： rac-(3R*, 4R*)-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸：

1. 05 a： rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル及び2-メチル-シクロペンタノンを出发物質として、手順1. 01 aに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 1.16 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 341.2$ 。

【0270】

1. 05 b： rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-(2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 05 aを出発物質として、手順1. 01 bに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.83 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 241.19$ 。

【0271】

1. 05 c： rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチル-シクロペンチル)-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル：

表題化合物を、構成要素1. 05 b及び構成要素A-4. 08を出発物質として、手順1. 01 cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 1.08 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.15$ 。

【0272】

1. 05： rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチル-シクロペンチル)-4-{[1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

表題化合物を、構成要素1. 05 cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.53 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.82$ 。

【0273】

BB1. 06： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

1. 06 c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2,

10

20

30

40

50

4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 03b及び構成要素A-4. 01を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.06 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 452.13$ 。

【0274】

1. 06: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 06cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 438.1$ 。

10

【0275】

BB1. 07: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸:

1. 07c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 01を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.0 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 438.11$ 。

20

【0276】

1. 07: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミ
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 07cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.53 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 424.09$ 。

【0277】

BB1. 08: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カル
ボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

30

1. 08c: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボ
ニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 05b及び構成要素A-4. 01を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.09 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 448.14$ 。

【0278】

1. 08: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボ
ニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

40

表題化合物を、構成要素1. 08cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.53 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 433.82$ 。

【0279】

BB1. 09: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸

1. 09c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミ
ノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

50

表題化合物を、構成要素1. 01b及び構成要素A-4. 10を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 1.11 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.14$ 。

【0280】

1. 09： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

表題化合物を、構成要素1. 09cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.58 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.88$ 。

【0281】

BB1. 10： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 10c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル：

表題化合物を、構成要素1. 03b及び構成要素A-4. 10を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 1.03 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.88$ 。

【0282】

1. 10： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

表題化合物を、構成要素1. 10cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.54 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.12$ 。

【0283】

BB1. 11： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

1. 11c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル：

表題化合物を、構成要素1. 01b及び構成要素A-4. 01を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 1.14 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 465.9$ 。

【0284】

1. 11： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸：

表題化合物を、構成要素1. 11cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.59 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.1$ 。

【0285】

BB1. 12： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 12c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル：

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 10を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.98 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 4$

10

20

30

40

50

20. 11。

【0286】

1. 12: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 12cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；
LC-MS法D: $t_R = 0.52 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 406.07$ 。

【0287】

BB1. 13: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸

10

1. 13c: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 05b及び構成要素A-4. 10を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 1.15 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.14$ 。

【0288】

1. 13: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸:

20

表題化合物を、構成要素1. 13cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；
LC-MS法D: $t_R = 0.59 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 433.87$ 。

【0289】

BB1. 14: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸

1. 14c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

30

表題化合物を、構成要素1. 01b及び構成要素A-4. 09を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 1.07 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 449.03$ 。

【0290】

1. 14: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 14cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；
LC-MS法D: $t_R = 0.55 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 435.1$ 。

【0291】

BB1. 15: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸

40

1. 15c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 09を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 0.93 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 421.1$ 。

【0292】

50

1. 15: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 15cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 0.49 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 407.05$ 。

【0293】

BB1. 16: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 16c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 03b及び構成要素A-4. 09を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 0.99 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 435.1$ 。

【0294】

1. 16: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 16cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 0.51 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 421.1$ 。

【0295】

BB1. 17: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 17c: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル:

表題化合物を、構成要素1. 05b及び構成要素A-4. 09を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 1.12 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 449.02$ 。

【0296】

1. 17: rac-(3R*, 4R*)-1-(2-メチルシクロペンチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸:

表題化合物を、構成要素1. 17cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 0.56 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 435.1$ 。

【0297】

BB1. 18: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 01b及び構成要素A-4. 07を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法D: $t_R = 1.05 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 449.08$ 。

【0298】

BB1. 19: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 19c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピ

10

20

30

40

50

ペリジーン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 2-オキサゾール-3-カルボン酸を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.75 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 451.98$ 。

【0299】

1. 19： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1. 19cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.70 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.11$ 。

【0300】

BB1. 20： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸

1. 20c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 13を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.73 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.11$ 。

【0301】

1. 20： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1. 20cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.67 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.22$ 。

【0302】

BB1. 21： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸

1. 21c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 14を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.68 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 420.11$ 。

【0303】

1. 21： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1. 21cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.62 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 406.22$ 。

【0304】

BB1. 22： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸

1. 22c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジーン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 15を出発物質として、手順1

10

20

30

40

50

. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.75 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.07$ 。

【0305】

1. 22： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1. 22cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.70 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.25$ 。

【0306】

BB1. 23： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

10

1. 23c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 16を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.74 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.09$ 。

【0307】

1. 23： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

20

表題化合物を、構成要素1. 23cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.25$ 。

【0308】

BB1. 24： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 24c： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

30

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 17を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 438.16$ 。

【0309】

1. 24： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1. 24cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.66 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 424.15$ 。

40

【0310】

BB1. 25： rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

1. 25c： rac-(R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-カルボン酸を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 432.29$ 。

50

【0311】

1. 25: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1. 25cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A: $t_R = 0.67 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 418.07$ 。

【0312】

BB1. 26: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

10

1. 26c: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を、構成要素1. 04b及び構成要素A-4. 18を出発物質として、手順1. 01cに従って製造する；LC-MS法A: $t_R = 0.59 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 403.16$ 。

【0313】

1. 26: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

20

表題化合物を、構成要素1. 26cを出発物質として、手順1. 01に従って製造する；LC-MS法A: $t_R = 0.54 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 389.22$ 。

【0314】

実施例1. 001~1. 199の製造の一般的手順：

方法A：

それぞれのカルボン酸(BB1. 01~BB1. 26)(0.1mmol)を1mLのDMF中に溶解したものに、それぞれのアミン(市販)(0.12~0.15mmol)を添加する。DIP EA(0.3mmol；アミンが塩酸塩である場合には0.6mmol)、次いでHATU(0.105mmol)を添加する。反応混合物をRTにて一晩攪拌する。粗製の混合物を、方法Eを用いてprep. LC-MSで直接精製する。

30

【0315】

方法B：

それぞれのカルボン酸(BB1. 01~BB1. 26)(0.05mmol)をピリジン(1mL)中に溶解したものに、RTにて、それぞれの市販のアミン(0.1mmol)を添加する。次いで、POCl₃(0.1mmol)を添加し、混合物をRTにて2h攪拌する。水(50μL)を添加し、得られた溶液を蒸発させる。粗製残渣を、方法Eを用いてprep. LC-MSで精製する。

【0316】

方法C：

それぞれのカルボン酸(BB1. 01~BB1. 26)(0.07mmol)及び市販のアミン(0.067mmol)を2mLのDCM中に溶解したものに、TEA(0.29mmol)及びDCM中の50%T3P(0.08mL、0.135mmol)を添加する。混合物をRTにて24h攪拌し、次いで反応混合物をaq. sat. NaHCO₃及び水で洗浄する。有機溶媒を蒸発させ、残渣を、方法Eを用いてprep. HPLCで精製する。

40

【0317】

実施例1. 001: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド

50

rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸(43.3mg, 0.1mmol)をDMF(1mL)中に溶解したものに、2-(2-ピリジル)-2-プロピルアミン 二塩酸塩(41.8mg, 0.2mmol)を添加する。DIPEA(0.055mL, 0.32mmol)、次いでHATU(39.9mg, 0.105mmol)を添加する。反応混合物をRTにて一晩攪拌する。粗製の混合物を、方法Eを用いてprep. LC-MSで直接精製する。LC-MS法D: $t_R = 1.07 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 552.15$ 。

【0318】

上記の一般的手順A、B又はCの1つを、市販の構造2のアミンと組み合わせて構成要素BB-1.01~BB-1.26に適用することにより、下記の表1に記載の実施例1.001a~1.199の化合物を製造する。下記の表1中の質量分析の値は測定値である。

10

【0319】

エナンチオマーとして純粋な化合物を、上記のキラル分取用クロマトグラフ法の1つを用いることにより得る。

【0320】

【表1】

表1：実施例1. 001～1. 199

実施例 番号	物質名	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量分析 [M+H] ⁺
1.001	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド	0.65	552
1.001a	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (エナンチオマー1)	0.66	552.3
1.001b	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (エナンチオマー2)	0.66	552.2
1.002	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.64	551
1.002a	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー1)	0.64	551.2
1.002b	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー2)	0.64	551
1.003	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 シクロペンチルアミド	0.71	501.1
1.004	rac-5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.67	487.4
1.005	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミド	0.6	491.3
1.006	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド	0.61	491.1

【0321】

【表 2】

1.007	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 イソブチル-アミド	0.71	489.4
1.008	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 イソプロピルアミド	0.66	475.3
1.009	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.63	461.1
1.010	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 メチルアミド	0.58	447.3
1.011	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (2-フルオロ-エチル)-アミド	0.61	479.3
1.012	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 エチルアミド	0.62	461.3
1.013	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 シクロプロピル-メチル-アミド	0.68	487.3
1.014	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 カルバモイルメチル-アミド	0.54	490.1
1.015	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	0.56	477.3
1.016	rac-5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(モルフォリン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.63	503.1
1.017	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 イソプロピル-メチル-アミド	0.72	489.1
1.018	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミド	0.42	518.2

【0322】

【表 3】

1.019	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-エトキシ-エチル)-メチル-アミド	0.71	519.3
1.020	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (5-メチル-チアゾール-2-イルメチル)-アミド	0.66	544.1
1.021	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-メチル-アミド	0.67	505.1
1.022	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメチル)-アミド	0.65	528.3
1.023	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド	0.4	504.2
1.024	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチル-メチル-アミド	0.67	475.3
1.025	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミド	0.58	524.1
1.026	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (2, 2-ジフルオロ-エチル)-アミド	0.64	497.3
1.027	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-メトキシ-プロピル)-メチル-アミド	0.7	519.3
1.028	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-((3RS)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド (異性体の混合物)	0.58	503.3
1.029	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-メチル-イソオキサゾール-5-イルメチル)-アミド	0.63	528.3
1.030	rac-5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.62	473.3

【0323】

【表 4】

1.031	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-アミド	0.65	544.3
1.032	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリミジン-2-イルメチル)-アミド	0.58	525.3
1.033	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (4-メチルチアゾール-5-イルメチル)-アミド	0.61	544.1
1.034	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリミジン-4-イルメチル)-アミド	0.57	525.1
1.035	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (オキサゾール-5-イルメチル)-アミド	0.58	514.3
1.036	rac-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.63	491.3
1.037	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)-アミド	0.58	525.3
1.038	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-トリフルオロメトキシエチル)-アミド	0.71	545.3
1.039	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-オキセタン-3-イルメチル-アミド	0.62	517.1
1.040	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.62	539
1.041	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-エチル]-アミド	0.61	544
1.042	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド	0.61	527.2

【0324】

【表 5】

1.043	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド	0.39	513.1
1.044	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((2RS)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド (異性体の混合物)	0.64	517.1
1.045	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド	0.63	541.2
1.046a	(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド又は(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド又は(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド又は(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)-アミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.78	567.3
1.047	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3-エチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルメチル)-アミド	0.66	543.3
1.048	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド	0.5	524.1
1.049	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチル-アミド	0.82	551
1.050	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド	0.46	524.1

【0325】

【表 6】

1.051	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (チアゾール-2-イルメチル)-アミド	0.63	530.3
1.052	rac-5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.67	509.3
1.053	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 ((3RS)-テトラヒドロ-フラン-3-イルメチル)-アミド (異性体の混合物)	0.61	517.4
1.054	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミド	0.61	541.2
1.055	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-イソプロピル-アミド	0.46	563.2
1.056	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-オトリル-エチル)-アミド	0.8	551.2
1.057	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド	0.78	567.4
1.058	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド	0.81	571
1.059	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド	0.77	555.1
1.060	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 ((2RS)-2-フェニル-プロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.8	551.4

【0326】

10

20

30

40

【表 7】

1.061	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド及び(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.79	549.4
1.062	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-p-トリル-エチル)-アミド	0.82	551
1.063	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-(ピリミジン-4-イル)-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.59	539
1.064	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 フェニルアミド	0.74	509.3
1.065	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (4, 5-ジメチル-チアゾール-2-イル)-アミド	0.77	544.1
1.066	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-m-トリル-エチル)-アミド	0.81	551.2
1.067	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ピリジン-3-イルアミド	0.57	510.1
1.068	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (4-メチル-チアゾール-2-イルメチル)-アミド	0.66	544.1
1.069	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.73	592.3
1.070	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-((3RS)-3-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド (異性体の混合物)	0.81	563

10

20

30

40

【表 8】

1.071	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.63	550.2
1.072	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.69	553
1.073	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.69	553.3
1.074	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド	0.52	538.3
1.075	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル (2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド	0.57	552.2
1.076	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.58	491.1
1.077	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-2, 2-ジフルオロ-1-メチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.67	511.3
1.078	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.77	515.4
1.079	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-フルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.7	507
1.080	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (3, 3, 3-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-プロピル)-アミド	0.78	557.3
1.081	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メタンスルフォニル-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.63	567.1

【0328】

【表 9】

1.082	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS) -2-フルオロ-1-メチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.64	493.3
1.083	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS) -2-エトキシ-1-メチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.69	519.4
1.084	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ((3RS) -3-メチル-テトラヒドロフラン-3-イル)-アミド (異性体の混合物)	0.64	517.2
1.085	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 [(1RS) -1-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.62	543
1.086	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 [(1RS) -1-(3, 5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.74	574
1.087	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (3, 3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブチル)-アミド (異性体の混合物)	0.73	537.3
1.088	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.63	505.2
1.089	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-3-((3RS) -3-ピリジン-2-イル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-アミド (異性体の混合物)	0.64	564
1.090	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.61	539.4
1.091	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.77	515.4

10

20

30

40

【表 10】

1.092	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.72	556.4
1.093	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1, 2, 2-トリメチル-プロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.79	517.4
1.094	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.66	557
1.095	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.55	461.3
1.095a	(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド又は(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.55	461.3
1.096	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.5	447.2
1.097	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	1	433.3
1.098	(3R*, 4R*)-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.55	461.3
1.099	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.59	465.3
1.100	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.58	451.3

【0330】

【表 1 1】

1.101	(3R*, 4R*)-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.63	479.3
1.102	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.62	461
1.103	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.57	447
1.104	rac-1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.54	473.3
1.105	rac-5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.62	491
1.106	rac-5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.58	477.1
1.107	rac-5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-4-イル]-アミド	0.57	463.3
1.108	5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3R*, 4R*)-3-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-4-イル]-アミド (異性体の混合物)	0.62	491.3
1.109	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.6	505
1.110	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	1.1	491.3
1.111	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.71	537.3

【0 3 3 1】

10

20

30

40

【表 1 2】

1.111a	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド (エナンチオマー1)	0.71	537.3
1.111b	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド (エナンチオマー2)	0.71	537.2
1.112	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.68	523
1.113	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.67	509
1.113a	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド (エナンチオマー1)	0.67	509.1
1.113b	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド (エナンチオマー2)	0.67	509.3
1.114	(3R*, 4R*)-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.7	537
1.115	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.69	519
1.116	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.67	505.3
1.117	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピペリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.54	538.2

【0 3 3 2】

【表 1 3】

1.117a	(3S, 4S) - 1-シクロヘキシル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド又は (3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.54	538.1
1.118	(3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.5	524.2
1.118a	(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド又は (3R, 4R) - 1-シクロペンチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.51	524.1
1.119	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.49	510.1
1.120	(3R*, 4R*) - 4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - 1- ((1RS, 2RS) - 2-メチル-シクロペンチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.53	538.2
1.121	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.63	556.1
1.121a	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (エナンチオマー-1)	0.61	556.1
1.121b	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5- (2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド (エナンチオマー-2)	0.63	556.1

【表 1 4】

1.122	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.6	542.3
1.122a	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (エナンチオマー-1)	0.58	542.1
1.122b	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (エナンチオマー-2)	0.6	542.1
1.123	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.57	528.1
1.123a	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド又は(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.58	528
1.124	(3R*, 4R*)-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.62	556.1
1.125	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.61	538.2
1.125a	(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド又は(3R, 4R)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.62	538.2
1.126	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.58	524.1

【表 1 5】

1.127	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	1	539.1
1.128	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	1	525.1
1.129	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.6	557.2
1.129a	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (エナンチオマー1)	0.6	557.4
1.129b	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (エナンチオマー2)	0.63	557.2
1.130	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.59	543.3
1.131	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.59	529
1.132	(3R*, 4R*)-1-((1RS, 2RS)-2-メチルシクロペンチル)-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.62	557.3
1.133	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピラジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.59	539.3
1.134	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.69	515.4

【0 3 3 5】

【表 16】

1.135	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.66	501.4
1.136	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.64	487.3
1.137	(3R*, 4R*)-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.68	515.4
1.138	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.74	519.3
1.138a	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (エナンチオマー1)	0.73	519.2
1.138b	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (エナンチオマー2)	0.74	519.1
1.139	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.72	505.3
1.139a	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (エナンチオマー1)	0.71	505.1
1.139b	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (エナンチオマー2)	0.73	505.3
1.140	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.75	515.4
1.141	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.73	501.3

【表 17】

1.142	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.64	568.2	10
1.143	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.72	586.1	
1.144	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.68	558.3	
1.145	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド及び(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.72	549.4	20
1.146	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド及び(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.69	535.3	30
1.147	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド及び(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.77	549.4	40
1.148	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド及び(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.75	535.3	

【表 18】

1.149	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.56	433.2
1.150	(3R*, 4R*)-4-{ [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-1- -(1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.61	461.3
1.151	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.65	491.3
1.152	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{ [5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.65	520.2
1.153	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチル)-アミド	0.61	492.3
1.154	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [3- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.57	510
1.154a	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [3-(2, 4- ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド又は(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{ [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.58	510
1.155	(3R*, 4R*)-4-{ [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)- イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-1-(1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.61	538.2
1.156	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{ [5-(2, 4- ジフルオロフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.56	539.2

【0338】

【表 19】

1.156a	(3S, 4S) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド又は(3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.57	539.2
1.157	(3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (異性体の混合物)	0.53	525.1
1.158	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (異性体の混合物)	0.52	511.1
1.159	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピラジン-2-イル-エチル) -アミド (異性体の混合物)	0.55	510.9
1.160	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピラジン-2-イル-エチル) -アミド (異性体の混合物)	0.56	540.4
1.161	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-シクロブチル-エチル) -アミド (異性体の混合物)	0.71	487.3
1.162	(3R*, 4R*) - 4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] -アミノ} -1-((1RS, 2RS) - 2-メチル-シクロペンチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-シクロブチル-エチル) -アミド (異性体の混合物)	0.74	515.4
1.163	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) -シクロプロピル] -アミド	0.66	540.3

【0339】

10

20

30

40

【表 20】

1.164	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1S*, 2R*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド及び (3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-5-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1R*, 2S*)-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.73	521.3
1.165	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.55	550.2
1.165a	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー1)	0.54	550.2
1.165b	(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー2)	0.55	550.1
1.166	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.51	536.1
1.167	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.5	522
1.168	(3R*, 4R*)-4- { [1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (異性体の混合物)	0.54	550.2
1.169	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.65	568.3
1.170	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.6	554.1

10

20

30

40

【表 2 1】

1.170a	(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド又は (3R, 4R) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.6	554.1
1.171	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.59	540.1
1.171a	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (エナンチオマー-1)	0.58	540.1
1.171b	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (エナンチオマー-2)	0.59	540.1
1.172	(3R*, 4R*) - 1-((1RS, 2RS) - 2-メチル-シクロペンチル) - 4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (異性体の混合物)	0.62	568.1
1.173	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.59	536.3
1.174	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.57	522.1
1.175	(3R*, 4R*) - 4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-5-カルボニル] - アミノ } - 1-((1RS, 2RS) - 2-メチル-シクロペンチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (異性体の混合物)	0.61	550.2
1.176	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.62	555.3

10

20

30

40

【0341】

【表 2 2】

1.176a	(3S, 4S)-1-シクロベンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド又は(3R, 4R)-1-シクロベンチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.61	555.1
1.177	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.63	541.1
1.178	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.61	523.1
1.179	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピラジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.61	523
1.180	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリダジン-3-イル-シクロプロピル)-アミド	0.56	523
1.181	(3S, 4S)-1-シクロベンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピラジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.62	537.1
1.182	(3S, 4S)-1-シクロベンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリダジン-3-イル-シクロプロピル)-アミド	0.57	537.1
1.183	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (シアノ-ジメチル-メチル)-アミド	0.65	500.3
1.184	(3S, 4S)-1-シクロベンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.71	565.4
1.185	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.7	551.4

10

20

30

40

【0 3 4 2】

【表 2 3】

1.186	(3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.63	461.3
1.187a	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((S) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (エナンチオマー1)	0.63	538.4
1.187b	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((S) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (エナンチオマー2)	0.63	538.3
1.187c	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (エナンチオマー1)	0.63	538.3
1.187d	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド (エナンチオマー2)	0.62	538.2
1.188a	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(R) -1-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -エチル] -アミド (エナンチオマー1)	0.6	552.2
1.188b	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(R) -1-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -エチル] -アミド (エナンチオマー2)	0.59	552.2
1.188c	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(S) -1-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -エチル] -アミド (エナンチオマー1)	0.6	552.2
1.188.d	(3R*, 4R*) - 1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(S) -1-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -エチル] -アミド (エナンチオマー2)	0.59	552.2
1.189	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.70	555

【0 3 4 3】

【表 2 4】

1.189a	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジクロロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド又は (3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジクロロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.70	555.3
1.190	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.7	555.2
1.191	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 6-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.6	523.4
1.192	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(4-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.70	555.4
1.192a	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(4-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (エナンチオマー 1)	0.70	555.4
1.192b	(3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(4-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (エナンチオマー 2)	0.70	555.4
1.193	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(3-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.70	555
1.193a	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(3-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド又は (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(3-トリフルオロメチルフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (2番目に溶出したエナンチオマー)	0.70	555.2

【0 3 4 4】

10

20

30

40

【表 2 5】

1.194a	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 3, 4-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド又は (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 3, 4-トリフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.60	541
1.195	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	535.1
1.196	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.50	506
1.197	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.6	536.2
1.198	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド	0.8	551.2
1.199	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 3-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.6	523.2

【0345】

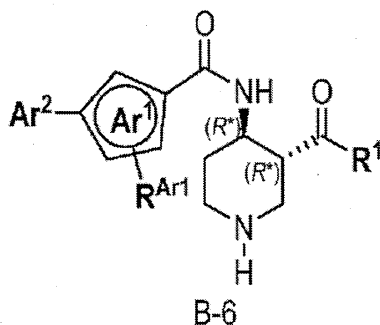
式 (I) の化合物の合成の一般的方法 B

構成要素:

構造 B-6 の構成要素の製造

【0346】

【化19】



【0347】

BB2. 01: rac - (3R*, 4R*) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

2. 01a: rac-(3R*, 4R*)-1-benzyl-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-3-carboxylic methyl ester

rac-(3R*, 4R*)-4-amino-1-benzylpiperidine-3-carboxylic methyl ester (10.00 g, 33.4 mmol) を DMF (200 mL) 中に溶解したものに、5-(2, 4-difluorophenyl) isoxazole-3-carboxylic acid (7.74 g, 33.4 mmol) を添加する。DIPEA (24.5 mL, 140 mmol)、次いで HATU (13.32 g, 35 mmol) を添加する。反応混合物を 1 h 攪拌する。反応混合物を濃縮し、DCM (750 mL) で希釈し、aq. sat. NaHCO₃ (600 mL) で処理する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製残渣を、塩基性条件下にて prep. LC-MS により精製して、表題化合物を得る；LC-MS 法 D_{tR} = 1.14 min；[M+H]⁺ = 456.18。

【0348】

2. 01b: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1, 3-dicarboxylic 1-tert-butyl ester 3-methyl ester

rac-(3R*, 4R*)-1-benzyl-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-3-carboxylic methyl ester 2. 01a (11.33 g, 24.9 mmol) を酢酸エチル (250 mL) 中に溶解したものに、アルゴン下、10% 湿潤化パラジウム活性炭素 (2.647 g, 2.49 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-butyl (6.03 g, 27.4 mmol) を添加する。反応フラスコを脱気した後、混合物を RT にて 5 h 水素化する。触媒をろ過し、EtOAc で洗浄し、溶媒を蒸発させる。粗製残渣を、塩基性条件を用いて prep. LC-MS により精製して、表題化合物を得る；LC-MS 法 D_{tR} = 1.11 min；[M+H]⁺ = 465.90。

【0349】

2. 01c: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1, 3-dicarboxylic 1-tert-butyl ester

rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1, 3-dicarboxylic 1-tert-butyl ester 3-methyl ester 2. 01b (8.71 g, 18.7 mmol) を THF (114 mL) 中に溶解する。次いで、1M NaOH 水溶液 (56.1 mL, 56.1 mmol) を添加し、混合物を RT にて 3 h 攪拌する。反応混合物を 2M HCl 水溶液 (30 mL) で pH = 3 付近に酸性化し、濃縮する。得られた懸濁液をろ過し、水で 2 回洗浄し (2 x 14 mL)、HV 下で乾燥する。表題化合物を白色の粉末として得る；LC-MS 法 D_{tR} = 0.66 min；[M+H]⁺ = 452.17。

【0350】

2. 01d: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-3-dimethylcarbamoyl-piperidine-1-carboxylic tert-butyl ester

rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1, 3-dicarboxylic 1-tert-butyl ester 2. 01c (5 g, 11 mmol) を DMF (58 mL) 中に溶解したものに、RT にて、ジメチルアミンを THF 中に溶解した 2M 溶液 (22 mL, 44 mmol) を添加する。DIPEA (6.15 mL, 35.2 mmol)、次いで HATU (4.4 g, 11.6 mmol) を添加する。反応混合物を RT にて 4 h 攪拌する。揮発性物質を蒸発させ、粗製の混合物を、塩基性条件を用いて prep. LC-MS により精製して、表題化合物を得る；LC-MS 法 D_{tR} = 1.01 min；[M+H]⁺ = 479.23。

10

20

30

40

50

【0351】

2.01: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸
ジメチルアミド

rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-ジメチルカルバモイル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 2.01d (4.53g, 9.47mmol) をRTにてMeOH (47.3mL) 中に溶解させる。ジオキサン中のHClの4M溶液 (47.3mL, 189mmol) を添加し、反応混合物をRTにて1h攪拌する。溶媒を蒸発させて表題化合物を得る; LC-MS法D $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 379.11$ 。

10

【0352】

実施例2.001~2.108の製造における中間体として使用する一般式(B-6)の構成要素の製造

下記の間接体をBB2.01と同様に製造する:

BB2.02: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド 塩酸塩

2.02b: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-(メチル-フェネチル-カルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

20

表題化合物を、構成要素2.01c及びN-メチル-2-フェニルエチルアミンを出発物質として、手順2.01dに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.17 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 569.14$ 。

【0353】

2.02: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド 塩酸塩:

表題化合物を、構成要素2.02bを出発物質として、手順2.01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 469.18$ 。

30

【0354】

BB2.03: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド 塩酸塩

2.03b: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-(1-ピリジン-2-イル-エチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

表題化合物を、構成要素2.01c及び1-(2-ピリジル)エチルアミンを出発物質として、手順2.01dに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 556.13$ 。

40

【0355】

2.03: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド 塩酸塩:

表題化合物を、構成要素2.03bを出発物質として、手順2.01に従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 456.09$ 。

【0356】

BB2.04: (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド 塩酸塩

50

2. 04 a: (3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソ
オキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 -
tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル

カラムとして Chiral Pak IC、5 μ m、20 x 250 mm を用い；A (25 %
Hep t) と B (75 % Et OH、0.1 % DE A) の混合物を溶出液として用いて、3
4 mL / min の流速で、表題化合物を、rac - (3 R *, 4 R *) - 4 - { [5 - (2,
4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピ
ペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステルの
キラル分取用 HPLC により製造する。キラル HPLC : t_R = 7.3 min.

【0357】

2. 04 b: (3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イ
ソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1
- tert - ブチルエステル

表題化合物を、構成要素 2. 04 a を出発物質として、手順 2. 01 c に従って製造する
；LC-MS 法 A : t_R = 0.77 min ; [M+H]⁺ = 452.04.

【0358】

2. 04 c: (3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イ
ソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - シク
ロプロピルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル
表題化合物を、2. 04 b 及び 1 - (ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - アミ
ン 塩酸塩を出発物質として、手順 2. 01 d に従って製造する；LC-MS 法 A : t_R
= 0.94 min ; [M+H]⁺ = 569.19.

【0359】

2. 04 : (3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソ
オキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリ
ミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド 塩酸塩 :

表題化合物を、構成要素 2. 04 c を出発物質として、上記の手順 2. 01 に従って製造
する；LC-MS 法 A : t_R = 0.62 min ; [M+H]⁺ = 469.23.

【0360】

BB 2. 05: (3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イ
ソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメチ
ルアミド 塩酸塩

2. 05 a: (3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソ
オキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 -
tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル

カラムとして Chiral Pak IC、5 μ m、20 x 250 mm を用い；A (25 %
Hep t) と B (75 % Et OH、0.1 % DE A) の混合物を溶出液として用いて、3
4 mL / min の流速で、表題化合物を、rac - (3 R *, 4 R *) - 4 - { [5 - (2,
4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピ
ペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステルの
キラル分取用 HPLC により製造する。キラル HPLC : t_R = 5.9 min.

【0361】

2. 05 b: (3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イ
ソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1
- tert - ブチルエステル

表題化合物を、構成要素 2. 05 a を出発物質として、手順 2. 01 c に従って製造する
；LC-MS 法 D : t_R = 0.62 min ; [M+H]⁺ = 452.17.

【0362】

2. 05 c: (3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イ
ソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 3 - ジメチルカルバモイル - ピペリジン

10

20

30

40

50

－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル：

表題化合物を、2. 05b及びジメチルアミンをTHF中に溶解した2M溶液を出発物質として、手順2. 01dに従って製造する；LC－MS法D： $t_R = 1.00\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 479.16$ 。

【0363】

2. 05： (3R, 4R)－4－{[5－(2, 4－ジフルオロフェニル)－イソオキサゾール－3－カルボニル]－アミノ}－ピペリジン－3－カルボン酸 ジメチルアミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素2. 05cを出発物質として、上記の手順2. 01に従って製造する；LC－MS法D： $t_R = 0.75\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 379.15$ 。

10

【0364】

BB2. 06： rac－(3R*, 4R*)－4－{[5－(2, 4－ジフルオロフェニル)－イソオキサゾール－3－カルボニル]－アミノ}－ピペリジン－3－カルボン酸 [(R)－1－(1－オキシピリジン－2－イル)－エチル]－アミド 塩酸塩

2. 06b： rac－(3R*, 4R*)－4－{[5－(2, 4－ジフルオロフェニル)－イソオキサゾール－3－カルボニル]－アミノ}－3－(1－ピリジン－2－イル－エチルカルバモイル)－ピペリジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステル

表題化合物を、構成要素2. 01c及び(R)－1－(ピリジン－2－イル)エタンアミンを出発物質として、手順2. 01dに従って製造する；LC－MS法A： $t_R = 0.87\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 556.26$ 。

20

【0365】

2. 06c： 2－((R)－1－((3R*, 4R*)－1－(tert－ブトキシカルボニル)－4－(5－(2, 4－ジフルオロフェニル)イソオキサゾール－3－カルボキサミド)ピペリジン－3－カルボキサミド)エチル)ピリジン－1－オキシド

2. 06b (90mg, 0.162mmol)をDCM (3mL)中に溶解したものに、0℃にて、3－クロロ過安息香酸 (47.2mg, 0.211mmol)を少しずつ添加する。反応混合物をRTにて1h攪拌する。混合物をDCMで希釈し、aq. sat. NaHCO₃で洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を白色の粉末として得る；LC－MS法A： $t_R = 0.96\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 572.28$ 。

30

【0366】

2. 06： rac－(3R*, 4R*)－4－{[5－(2, 4－ジフルオロフェニル)－イソオキサゾール－3－カルボニル]－アミノ}－ピペリジン－3－カルボン酸 [(R)－1－(1－オキシピリジン－2－イル)－エチル]－アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素2. 06cを出発物質として、手順2. 01に従って製造する；LC－MS法A： $t_R = 0.63\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 472.19$ 。

【0367】

BB2. 07： rac－(3R*, 4R*)－4－{[5－(2, 4－ジフルオロフェニル)－イソオキサゾール－3－カルボニル]－アミノ}－ピペリジン－3－カルボン酸 [1－(1－オキシピリジン－2－イル)－シクロプロピル]－アミド 塩酸塩

40

【0368】

2. 07b： rac－tert－ブチル (3R*, 4R*)－4－(5－(2, 4－ジフルオロフェニル)イソオキサゾール－3－カルボキサミド)－3－((1－(ピリジン－2－イル)シクロプロピル)カルバモイル)ピペリジン－1－カルボキシレート

表題化合物を、構成要素2. 01c及び1－(ピリジン－2－イル)シクロプロパン－1－アミンを出発物質として、手順2. 01dに従って製造する；LC－MS法A： $t_R = 0.88\text{min}$ ； $[M+H]^+ = 568.26$ 。

【0369】

2. 07c： rac－2－(1－((3R*, 4R*)－1－(tert－ブトキシ

50

カルボニル) - 4 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド) ピペリジン - 3 - カルボキサミド) シクロプロピル) ピリジン 1 - オキシド

表題化合物を、構成要素 2. 07 b を出発物質として、手順 2. 06 c に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 0.91 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 584.27$ 。

【0370】

2. 07： (3R*, 4R*) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素 2. 07 c を出発物質として、手順 2. 01 に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 0.63 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 484.19$ 。

【0371】

BB 2. 08： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド 塩酸塩

2. 08 b： tert-ブチル (3S, 4S) - 4 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド) - 3 - (1 - (ピリジン - 2 - イル) シクロプロピル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

表題化合物を、構成要素 2. 04 b 及び 1 - (ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - アミンを出発物質として、手順 2. 01 d に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 0.82 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 568.02$ 。

【0372】

2. 08 c： 2 - (1 - ((3S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド) ピペリジン - 3 - カルボキサミド) シクロプロピル) ピリジン 1 - オキシド

表題化合物を、構成要素 2. 08 b を出発物質として、手順 2. 06 c に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 0.87 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 583.99$ 。

【0373】

2. 08： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - (1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素 2. 08 c を出発物質として、手順 2. 01 に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 0.58 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 484.06$ 。

【0374】

BB 2. 09： rac - (3R*, 4R*) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - シアノ - シクロブチル) - アミド 塩酸塩

2. 09 b： rac - (3R*, 4R*) - 3 - (1 - シアノ - シクロブチルカルバモイル) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、構成要素 2. 01 c 及び 1 アミノ - シクロブタン カルボニトリルを出発物質として、手順 2. 01 d に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 1.03 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 550.02$ 。

【0375】

2. 09： rac - (3R*, 4R*) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - シアノ - シクロブチル) - アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素 2. 09 b を出発物質として、手順 2. 01 に従って製造する； LC-MS 法 A： $t_R = 0.70 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 430.2$ 。

【0376】

10

20

30

40

50

BB2. 10: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド 塩酸塩

2. 10c: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル:

表題化合物を、2. 05b 及び 1 - (ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - アミン 塩酸塩を出発物質として、手順 2. 01d に従って製造する; LC - MS 法 A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 569.19$ 。

【0377】

10

2. 10: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド 塩酸塩:

表題化合物を、構成要素 2. 10c を出発物質として、上記の手順 2. 01 に従って製造する; LC - MS 法 A: $t_R = 0.61 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 469.19$ 。

【0378】

BB2. 11: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチル - メチル - アミド 塩酸塩

2. 11c: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (エチル - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

表題化合物を、2. 05b 及び N - エチルメチルアミンを出発物質として、手順 2. 01d に従って製造する; LC - MS 法 A: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 493.18$ 。

【0379】

2. 11: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチル - メチル - アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素 2. 11c を出発物質として、上記の手順 2. 01 に従って製造する; LC - MS 法 A: $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 393.18$ 。

30

【0380】

BB2. 12: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド 塩酸塩

2. 12c: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 3 - [メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - カルバモイル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

表題化合物を、2. 05b 及び N - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - アミンを出発物質として、手順 2. 01d に従って製造する; LC - MS 法 A: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 570.17$ 。

40

【0381】

2. 12: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素 2. 12c を出発物質として、上記の手順 2. 01 に従って製造する; LC - MS 法 A: $t_R = 0.57 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 470.18$ 。

【0382】

BB2. 13: (3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (2 -

50

ピリジン-2-イル-エチル)-アミド 塩酸塩

2. 13c: (3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソ
ソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-(2-ピリジン-2-イル-エチル
カルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、2. 05b及び2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-アミンを出発物
質として、手順2. 01dに従って製造する; LC-MS法A: $t_R = 0.76 \text{ min}$;
[M+H]⁺ = 557.15。

【0383】

2. 13: (3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソ
ソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ピリ
ジン-2-イル-エチル)-アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素2. 12cを出発物質として、上記の手順2. 01に従って製造
する; LC-MS法A: $t_R = 0.56 \text{ min}$; [M+H]⁺ = 456.18。

【0384】

BB2. 14: (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-
[1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボ
ン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド

2. 14a: (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1
, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1, 3-ジカル
ボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

(3R, 4S)-4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチ
ルエステル 3-エチルエステル 4. 06c (3.7g、13.6mmol)をDMF
(100mL)中に溶解したものに、5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3
, 4]チアジアゾール-2-カルボン酸 ナトリウム塩 (3.73g、14.1mmol
)を添加する。TEA (7.56mL、54.3mmol)、次いでHATU (6.2g
, 16.3mmol)を添加する。反応混合物を1h攪拌する。反応混合物を濃縮し、D
CM (250mL)で希釈し、aq. sat. NaHCO₃ (250mL)で処理する。
有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させる。粗製残渣を、n-ヘプタン/EtOAc
3:1を溶出液として用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(3R, 4S)
-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]チアジアゾール-2
-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチル
エステル 3-エチルエステルを白色の粉末として得る。この化合物をEtOH (40m
L)及びEtOAc (20mL)中に溶解する。95%のナトリウムエトキシド粉末 (3
.44g、48mmol)を一度に添加し、得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、RT
にて4d攪拌する。反応混合物をsat. aq. NH₄Cl (100mL)でクエンチし
、DCMで3回抽出する (3x100mL)。有機抽出物を合わせたものをMgSO₄
上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮する。粗製物を、塩基性条件下でprep-LC-MS (方
法E)により精製し、次いで、キラル分取用SFCで微量の[R, R]-異性体を除く (カ
ラム: Regis (R, R) Wheelk-O1, 30x250mm、5µm又はChiral Pak IC, 30x250mm、5µm; 溶出液: A (65%CO₂)とB (3
5%のDCM/EtOH/DEA 50:50:0.1)の混合物、流速160mL/min。 $t_R = 1.18 \text{ min}$ 。)。表題の生成物を白色の粉末として得る; LC-MS法
A: $t_R = 1.07 \text{ min}$; [M+H]⁺ = 496.96。

【0385】

2. 14b: (3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) 1,
3, 4-チアジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1, 3-ジカルボ
ン酸 1-tert-ブチルエステル

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-[1, 3, 4]チア
ジアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-t
ert-ブチルエステル 3-エチルエステルを水酸化ナトリウム、次いでHClで、手

10

20

30

40

50

順 2. 0 1 c に従って処理することにより、表題化合物を得る；LC-MS 法 A： $t_R = 0.94 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 468.88$ 。

【0386】

2. 14 c： $(3S, 4S) - 4 - \{ [5 - (2, 4\text{-ジフルオロフェニル}) - [1, 3, 4] \text{チアジアゾール} - 2\text{-カルボニル}] - \text{アミノ} \} - 3 - (1\text{-ピリミジン} - 2\text{-イル} - \text{シクロプロピルカルバモイル}) - \text{ピペリジン} - 1\text{-カルボン酸 tert-ブチルエステル}$

表題化合物を、2. 14 b 及び 1 - (ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - アミン 塩酸塩を出発物質として、手順 2. 0 1 d に従って製造する；LC-MS 法 D： $t_R = 0.94 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 585.34$ 。

10

【0387】

2. 14： $(3S, 4S) - 4 - \{ [5 - (2, 4\text{-ジフルオロフェニル}) - [1, 3, 4] \text{チアジアゾール} - 2\text{-カルボニル}] - \text{アミノ} \} - \text{ピペリジン} - 3\text{-カルボン酸} (1\text{-ピリミジン} - 2\text{-イル} - \text{シクロプロピル}) - \text{アミド}$

表題化合物を、構成要素 2. 14 c を出発物質として、上記の手順 2. 0 1 に従って製造する；LC-MS 法 A： $t_R = 0.67 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 486.24$ 。

【0388】

実施例 2. 0 0 1 ~ 2. 1 0 9 の製造の一般的手順：

方法 D：

それぞれのアミン (BB 2. 0 1 ~ BB 2. 14) (0. 1 mmol) を DCM (mL) 中に溶解したものに、市販のアルデヒド又はケトン (0. 12 ~ 1 mmol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 13 ~ 0. 4 mmol) を添加する。反応混合物を RT にて一晩攪拌する。次いで、反応混合物を DCM 又はクロロホルム (3 mL) で希釈し、aq. sat. NaHCO_3 (2 mL) で処理する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。粗製残渣を、方法 E を用いて prep. LC-MS で精製する。

20

【0389】

方法 E：

それぞれのアミン (BB 2. 0 1 ~ BB 2. 14) (0. 1 mmol) を DMF (mL) 中に溶解したものに、市販のアルデヒド又はケトン (0. 2 ~ 1 mmol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 23 mmol) を添加する。反応混合物を RT にて一晩攪拌する。150 μL の水を添加し、生成物を方法 E を用いて prep. LC-MS で精製する。

30

【0390】

方法 F：

それぞれのアミン (BB 2. 0 1 ~ BB 2. 14) (0. 5 mmol) 及び市販のケトン (0. 6 mmol) 及びチタン (IV) イソプロポキシド (1 mmol) を、アルゴン下、80℃にて 4. 5 h 攪拌する。メタノール (1. 18 mL)、次いで水素化ホウ素ナトリウム (1. 5 mmol) を一度に添加する。反応混合物を RT にて 1 h 攪拌する。水 (1. 2 mL) を添加する。得られた懸濁液をろ過し、9 mL の DCM/MeOH 3/1 で洗浄し、溶媒を蒸発させる。粗製残渣を方法 E を用いて prep. LC-MS で精製する。

40

【0391】

方法 G：

それぞれのアミン (BB 2. 0 1 ~ BB 2. 14) (0. 1 mmol) を水 (0. 7 mL) 中に溶解する。DIPEA (0. 3 mmol)、次いで市販のエポキシド (0. 4 mmol) を添加する。反応混合物を 100℃にて 17 h 攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗製の混合物を、1 mL の MeOH/DMF 中に溶解し、方法 E を用いて prep. LC-MS で精製する。

【0392】

50

方法H:

それぞれのアミン (BB 2. 01 ~ BB 2. 14) (0. 1 mmol) 及び K_2CO_3 (0. 2 mmol) をアセトン (5 mL) 中に溶解した氷冷溶液に、市販の臭化アルキル (0. 11 mmol) を添加する。混合物を RT にて 18 h 攪拌する。等量の臭化アルキルをさらに添加し、混合物を 50 °C にて 18 h 攪拌する。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣を方法 E を用いて *Prep HPLC* で精製する。

【0393】

実施例 2. 001 *rac*-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (BB 2. 01) (41. 5 mg, 0. 1 mmol) を DCM (0. 5 mL) 中に溶解したものに、アセトン (27. 8 mg, 0. 036 mL, 0. 48 mmol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (61 mg, 0. 27 mmol) を添加する。反応混合物を RT にて一晩攪拌する。次いで、反応混合物をクロロホルム (3 mL) で希釈し、aq. sat. $NaHCO_3$ (2 mL) で処理する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。粗製残渣を方法 E を用いて *prep. LC-MS* で精製する。LC-MS Q C 法: $t_R = 0. 56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 421. 1$ 。

【0394】

上記の一般的手順 D、E、F、G 又は H の 1 つを、市販のアルデヒド、ケトン、ハロゲン化アルキル又はエポキシドと組み合わせて構成要素 BB-2. 01 ~ BB-2. 14 又は BB-8. 01 ~ BB-8. 02 に適用することにより、下記の表 2 に記載の実施例 2. 001 ~ 2. 108 の化合物を製造する。下記の表 2 中の質量分析の値は測定値である。

【0395】

エナンチオマーとして純粋な化合物を、上記の分取用キラルクロマトグラフ法の 1 つを用いることにより得る。

【0396】

【表 2 6】

表 2 : 実施例 2. 001-2. 108

実施例 番号	物質名	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量分析 [M+H] ⁺
2.001	rac-(3R*, 4R*)-4- {[5-(2, 4-ジフル オロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]- アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.56	421.1
2.002	rac-(3R*, 4R*)-4- {[5-(2, 4-ジフル オロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]- アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメ チルアミド	0.54	407.3
2.003	rac-(3R*, 4R*)-4- {[5-(2, 4-ジフル オロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]- アミノ}-1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド	0.75	511
2.004	rac-(3R*, 4R*)-4- {[5-(2, 4-ジフル オロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]- アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチ ルフェネチルアミド	0.73	497.3
2.005	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- {[5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール- 3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド	0.78	537.4
2.006	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- -[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサ ゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カル ボン酸 メチルフェネチルアミド	0.77	523.3
2.007	(3R*, 4R*)-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフ ェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ} -1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1 RS)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性 体の混合物)	0.57	498
2.008	(3R*, 4R*)-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフ ェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ} -1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS) -1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混 合物)	0.55	484.1
2.009	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カル ボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1 RS)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性 体の混合物)	0.59	524.5
2.010	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- {[5- (2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール- 3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.58	510.1

【0397】

【表 27】

2.011	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(1-オキシピリジン-2-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.55	525.9
2.013	(3R*, 4R*)-1-((1RS)-1-シクロプロピル-エチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.61	447.3
2.014	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシメチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.58	477.3
2.015	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-エチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.68	475.3
2.016	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.61	447.3
2.016a	(3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド、異性体1の混合物	0.61	447.3
2.016b	(3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド、異性体2の混合物	0.6	447.3
2.017	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-((1RS)-1-(2, 2-ジメチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.65	461.1
2.018	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS)-3, 3-ジメチル-シクロペンチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.67	475.3
2.019	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.59	447.3

【0398】

【表 28】

2.019a	(3R, 4R) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド又は(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.59	447.3	10
2.020	rac- (3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- (2, 2-ジメチル-プロピル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.65	449.1	
2.021	rac- (3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- (3-メチル-ブチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.64	449	
2.022	rac- (3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.68	463.4	
2.023	(3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- ((1RS, 2RS) - 2-メチル-シクロペンチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.63	461.3	20
2.023a	(3R, 4R) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- ((1RS, RS) - 2-メチル-シクロペンチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド、異性体1の混合物	0.63	461.3	
2.023b	(3R, 4R) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- ((1RS, RS) - 2-メチル-シクロペンチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド、異性体2の混合物	0.63	461.3	30
2.024	(3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- ((1RS) - 3, 3-ジメチル-シクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.72	489.3	
2.025	rac- (3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1-スピロ [3. 3] ヘプタ-2-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.66	473.3	40
2.026	(3R*, 4R*) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} - 1- ((1RS, 4RS) - 4-フルオロ-シクロヘキシル) -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.61	479.3	

【表 29】

2.027	rac-(3R*, 4R*)-1-(4, 4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.63	497.3
2.028	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロブチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.56	433.4
2.029	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.58	433
2.030	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.66	461.3
2.031	rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(3, 3-ジメチル-シクロブチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.64	461.3
2.032	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 3RS)-3-メトキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.67	491
2.033	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-メトキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.67	491
2.034	rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.63	447.3
2.035	rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-メチル-シクロブチルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.67	461
2.036	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンタ-1-エン-1-メチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.66	459.1
2.037	(3R*, 4R*)-(1RS, 2RS, 4RS)-1-ビス[2, 2, 1]ヘプタ-2-イル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.64	473.3

【0400】

10

20

30

40

【表 3 0】

2.038	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロブチルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.62	447.3
2.039	rac-(3R*, 4R*)-1-(2-シクロプロピル-エチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.62	447.1
2.040	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-フルオロシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.63	479.3
2.045	(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.58	433.3
2.046	(3R, 4R)-1-((1RS)-1-シクロプロピル-エチル)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.62	447.3
2.047	(3R, 4R)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1RS)-1-スピロ[2.4]ヘプタ-4-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.68	473
2.048	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.61	477.3
2.049	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (異性体の混合物)	0.56	451
2.050	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド (異性体の混合物)	0.79	567.4
2.051	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド (異性体の混合物)	0.75	541
2.052	rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルフェネチルアミド	0.72	513

10

20

30

40

【表 3 1】

2.053	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.59	554.2
2.054	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.57	528
2.055	(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.6	527.1
2.056	(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.58	497
2.057	(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1, 1, 2, 2, 2-d ₅ -エチル)-ピペリジン)-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.58	502.2
2.058 (BB2.02)	rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド	0.71	469
2.059 (BB2.04)	(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.58	469.27
2.060	(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (立体異性体の混合物)	0.60	567
2.061	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.60	538.4
2.062	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.65	552.2

【0402】

10

20

30

40

【表 3 2】

2.062a	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド (エナンチオマー1)	0.65	552.2
2.062b	(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド (エナンチオマー2)	0.65	552.17
2.063	(3S, 4S)-1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.60	538.4
2.064	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-シアノ-シクロブチル)-アミド	0.60	498
2.065	(3S, 4S)-1-シクロペンチルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.70	551
2.066	(3R, 4R)-1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.60	537.1
2.067	(3S, 4S)-1-(1-ジフルオロメチル-シクロプロピルメチル)-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.60	573
2.068	(3S, 4S)-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-1-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.70	577
2.069	(3S, 4S)-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-1-(2, 2-ジメチル-プロピル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.70	539.1
2.070	(3S, 4S)-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-1-イソブチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.60	525.2
2.071	(3S, 4S)-1-ベンジル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ }-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.70	559.1

【表 3 3】

2.072	(3S, 4S) - 1-シクロブチルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	537.4
2.073	(3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	511.2
2.074	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	523.1
2.075	(3S, 4S) - 1-シクロプロピル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	509.1
2.076	(3R, 4R) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 エチル-メチル-アミド	0.60	461.3
2.077	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 エチル-メチル-アミド	0.60	447
2.078	(3R, 4R) - 1-シクロペンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 メチル- (2-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド	0.50	538.1
2.079	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 メチル- (2-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド	0.50	524
2.080	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-2-イル-エチル) - アミド	0.50	510.2
2.081	(3R, 4R) - 1-ベンジル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.70	469.3
2.082	(3R, 4R) - 1-(2-クロロ-ベンジル) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.70	503.3
2.083	(3R, 4R) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1-(2-フルオロ-ベンジル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.70	487.3

【0404】

【表 3 4】

2.084	(3S, 4S) - 1 - ((1RS) - 2, 2-ジフルオロ-シクロプロピルメチル) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド (異性体の混合物)	0.60	559.1
2.085	(3R, 4R) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (1-メチル-1H-ピロール-3-イルメチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.60	472.4
2.086	(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	483.4
2.087	(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (3-フルオロ-プロピル) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	529
2.088	rac - (3R*, 4R*) - 1-シクロブチル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.60	523
2.089	(3S, 4S) - 1 - (3, 3-ジフルオロ-シクロブチル) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.7	559
2.090	(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - 1 - (1-メチル-シクロプロピルメチル) - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.6	537.1
2.091	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.5	522
2.092	(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.5	536.2
2.093	(3S, 4S) - 1-アリル-4 - { [5 - (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド	0.6	509.2

【0405】

【表 3 5】

2.094	(3S, 4S) - 1-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	549.2
2.095	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-プロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.5	511.2
2.096 (BB8.02)	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	469
2.097	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	523.1
2.098	(3S, 4S) - 1-シクロペンチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	537.1
2.099	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -1-イソプロピル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	511.4
2.100	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -1- (1-フルオロ-シクロプロピルメチル) -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	541.3
2.101	(3S, 4S) - 1- (3, 3-ジフルオロ-シクロブチルメチル) -4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	573
2.102	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-チエタン-3-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	541
2.103	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-スピロ [2. 3] ヘキサ-5-イル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	549
2.104 (BB2.14)	(3S, 4S) - 4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	1.0	486.4

【0 4 0 6】

10

20

30

40

【表 3 6】

2.105	(3S, 4S) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド	0.6	540.1
2.106	(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (1 - フルオロ - シクロプロピルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド	0.6	558.1
2.107	(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 1 - エチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド	0.6	514.1
2.108	(3S, 4S) - 1 - (シクロプロピル - (d ₂ - メチル)) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド	0.6	525.3

【0407】

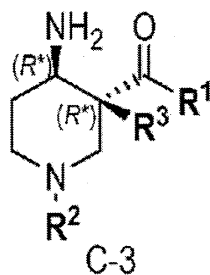
式 (I) の化合物の合成の一般的方法 C

構成要素:

構造 C - 3 の構成要素の製造

【0408】

【化 20】



【0409】

BB3. 01: rac - (3R*, 4R*) - 4 - アミノ - 1 - シクロヘキシル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメチルアミド

3. 01a: rac - (3R*, 4R*) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - ピペリジン - 3 - カルボン酸:

rac - (3R*, 4R*) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - シクロヘキシル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル 1. 01a (2. 85 g, 7. 35 mmol) を、RT にて、THF (45 mL) 中に溶解する。次いで、1M NaOH 水溶液 (22. 1 mL, 22. 1 mmol) を添加し、混合物を RT にて 72 h 攪拌する。反応混合物を 2M HCl 溶液 (12 mL) で pH = 3 付近に酸性化し、蒸発させる。得られた懸濁液を DCM 中に溶解し、有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、表題化合物を得る; LC-MS 法 D t_R = 0. 54 min; [M+H]⁺ = 327. 23。

【0410】

3. 01b: rac - ((3R*, 4R*) - 1 - シクロヘキシル - 3 - ジメチルカルバモイル - ピペリジン - 4 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 3.01a (2.4g, 7.35mmol) を DMF (36.8mL) 中に溶解したものに、ジメチルアミンの40%水溶液 (2.79mL, 22.1mmol) を添加する。DIPEA (4.11mL, 23.5mmol)、次いでHATU (2.93g, 7.72mmol) を添加する。反応混合物を2h攪拌する。反応混合物を濃縮し、DCM (150mL) 中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃ (150mL) で処理する。有機層を分離し、水相をDCMでさらに抽出する (3x150mL)。有機相を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、蒸発させる。粗製残渣を、塩基性条件 (方法E) を用いてprep. LC-MSで精製する。表題化合物を得る; LC-MS法D: t_R = 0.91min; [M+H]⁺ = 353.96。

10

【0411】

3.01: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-ジメチルカルバモイル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.08g, 5.88mmol) を、RTにて、MeOH (29.5mL) 中に溶解する。ジオキサン中のHClの4M溶液 (29.5mL, 118mmol) を添加し、反応液をRTにて1h攪拌する。反応混合物を濃縮し、DCM (150mL) 中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃ (50mL) で処理する。有機層を分離し、水相をDCMで2回 (2x100mL)、そしてクロロホルムで2回 (2x100mL) 抽出する。有機相を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させて、粗製の表題化合物を得る; LC-MS法D: t_R = 0.68min; [M+H]⁺ = 254.24。

20

【0412】

実施例3.001~3.022の製造における中間体として使用する一般式 (C-3) の構成要素の製造

下記の間体をBB3.01と同様に製造する:

BB3.02: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド 二塩酸塩

3.02b: rac-[(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-3-(1-ピリジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

30

表題化合物を、構成要素3.01a及び1-(2-ピリジル)シクロプロピルアミン 二塩酸塩を出発物質として、手順3.01bに従って製造する; LC-MS法D: t_R = 0.97min; [M+H]⁺ = 443.21。

【0413】

3.02: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド 二塩酸塩

表題化合物を、構成要素3.02bを出発物質として、手順3.01に従って製造する; LC-MS法D: t_R = 0.77min; [M+H]⁺ = 343.17。

40

【0414】

BB3.03: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロペンチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド:

3.03a: rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンチル-ピペリジン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素1.03aを出発物質として、手順3.01aに従って製造する; LC-MS法D: t_R = 0.51min; [M+H]⁺ = 313.08。

【0415】

3.03b: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロペンチル-3-ジメチルカル

50

ルバモイルーピペリジン-4-イル)ーカルバミン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、構成要素 3. 03a 及びジメチルアミンの 40% 水溶液を出発物質として、手順 3. 01b に従って製造する；LC-MS 法 D：t_R = 0. 82 min；[M+H]⁺ = 340. 16。

【0416】

3. 02： rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロペンチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

表題化合物を、構成要素 3. 03b を出発物質として、手順 3. 01 に従って製造する；LC-MS 法 D：t_R = 0. 59 min；[M+H]⁺ = 240. 18。

【0417】

BB 3. 04： rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)ーアミド 二塩酸塩

3. 04a： rac-(3R*, 4R*)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸

表題化合物を、構成要素 1. 04a を出発物質として、手順 3. 01a に従って製造する；LC-MS 法 D：t_R = 0. 47 min；[M+H]⁺ = 299. 13。

【0418】

3. 04b： rac-[(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-3-(1-ピリジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)ーピペリジン-4-イル]ーカルバミン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、構成要素 3. 04a 及び 1-(2-ピリジル)シクロプロピルアミン 二塩酸塩を出発物質として、手順 3. 01b に従って製造する；LC-MS 法 D：t_R = 0. 85 min；[M+H]⁺ = 415. 17。

【0419】

3. 04 rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)ーアミド 二塩酸塩

表題化合物を、構成要素 3. 04b を出発物質として、手順 3. 01 に従って製造する；LC-MS 法 D：t_R = 0. 64 min；[M+H]⁺ = 315. 18。

【0420】

BB 3. 05： rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)ーアミド 二塩酸塩

3. 05b： rac-[(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)ーピペリジン-4-イル]ーカルバミン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、構成要素 3. 04a 及び 1-(2-ピリミジル)シクロプロピルアミン 塩酸塩を出発物質として、手順 3. 01b に従って製造する；LC-MS 法 A：t_R = 0. 64 min；[M+H]⁺ = 416. 34。

【0421】

3. 05 rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)ーアミド，二塩酸塩

表題化合物を、構成要素 3. 04b を出発物質として、手順 3. 01 に従って製造する；LC-MS 法 A：t_R = 0. 38 min；[M+H]⁺ = 316. 34。

【0422】

化合物 3. 001 ~ 3. 022 の製造の一般的手順：

方法 I：

それぞれのアミン (BB 3. 01 ~ BB 3. 05) (0. 08 mmol) を 0. 7 mL の

10

20

30

40

50

DMF中に溶解したものに、(市販又は構造A-4の)それぞれのカルボン酸(0.08 mmol)を添加する。DIPEA(0.336 mmol)、次いでHATU(0.084 mmol)を添加する。反応混合物をRTにて21h攪拌する。沈殿物を溶解させるために、粗製の混合物に2M HCl溶液を0.28 mmolまで添加し、清澄な溶液を方法Eを用いてprep. LC-MSで直接精製する。

【0423】

方法J:

それぞれのアミン(BB3.01~BB3.05)(0.3 mmol)をトルエン(0.4 mL)中に溶解した溶液を、0℃にて、アルゴン下、トリメチルアルミニウムをトルエン中に溶解した2M溶液(0.3 mmol)で処理する。0℃にて30min攪拌した後、構造A-4のエステル(L¹=O-アルキル)(0.1 mmol)をトルエン(0.4 mL)中に溶解した溶液を添加し、混合物をRTにて4~22時間攪拌する。反応混合物をメタノール中のHClの1.25M溶液(0.6 mmol)でクエンチし、溶媒を蒸発させる。粗製残渣を方法Eを用いてprep. LC-MSで精製する。

【0424】

実施例3.001: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド(20.3 mg, 0.08 mmol)をDMF(0.7 mL)中に溶解したものに、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸(18 mg, 0.08 mmol)を添加する。DIPEA(0.044 mL, 0.256 mmol)、次いでHATU(31.9 mg, 0.084 mmol)を添加する。反応混合物をRTにて21h攪拌する。沈殿物を溶解させるために、粗製の混合物に2M HCl溶液を0.28 mmolまで添加し、清澄な溶液を方法Eを用いてprep. LC-MSで直接精製する。LC-MS法D: t_R=0.61 min; [M+H]⁺=461。

上記の一般的手順I又はJの1つを、構造A-4のそれぞれのカルボン酸又はエステル(L¹=OH又はO-アルキル)と組み合わせて構成要素BB-3.01~BB-3.05に適用することにより、下記の表3に記載の実施例3.002~3.022の化合物を製造する。上記の構造A-4のカルボン酸又はエステル(L¹=OH又はO-アルキル)は、市販されているか、又は、上記の方法に従って/と同様に製造される。下記の表3中の質量分析の値は測定値である。

【0425】

エナンチオマーとして純粋な化合物を、上記のキラル分取用クロマトグラフ法の1つを用いることにより得る。

【0426】

【表 3 7】

表3：実施例3. 001a～3. 022

実施例 番号	物質名	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量分析 [M+H] ⁺
3.001	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.61	461
3.002	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.62	443
3.003	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.54	462.3
3.003a	(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (エナンチオマー1)	0.54	462.3
3.003b	(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド (エナンチオマー2)	0.54	462
3.004	rac-(3R*,4R*)-4-([5-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.67	477.1
3.005	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,4,6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.63	479.3
3.006	rac-(3R*,4R*)-4-([5-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-1-シクロヘキシル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.69	477
3.007	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.56	462.3
3.009	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.62	532.2
3.010	rac-(3R*,4R*)-1-シクロヘキシル-4-([5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボニル]-アミノ)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.57	551

【0 4 2 7】

【表 3 8】

3.011	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.61	550.3
3.012	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.56	551.1
3.013	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロプロピルメチル-4- { [5-(2-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.56	504.1
3.014	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロプロピルメチル-4- { [5-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.58	504.1
3.015	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.56	522.1
3.016	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.5	523.1
3.016a	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド又は (3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.51	523.1
3.017	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロベンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.57	447.3
3.018	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-オキサゾール-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.61	461.3
3.019	$rac-(3R^*, 4R^*)-1$ -シクロヘキシル-4- { [3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	0.59	462.3
3.020a	(3R [*] , 4R [*])-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー-1)	0.61	541.28

【表 3 9】

3.020b	(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- {[5-(2, 4, 6-トリフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (エナンチオマー)	0.61	541.41
3.021	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- {[4-フルオロ-5-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.60	523.4
3.022	rac-(3R*, 4R*)-1-シクロプロピルメチル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.60	541
3.022a	(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド又は(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-4-フルオロ-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (最初に溶出したエナンチオマー)	0.60	541.4

10

20

【0429】

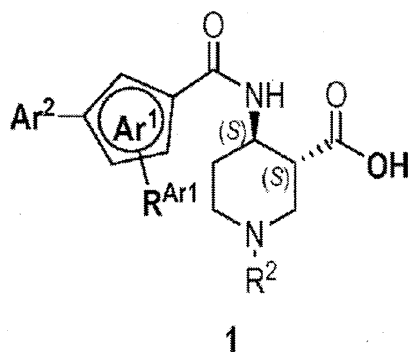
式 (I) のピペリジンの合成の一般的方法 D

構成要素:

構造 1 の構成要素の製造

【0430】

【化 2 1】



30

【0431】

BB-4. 01 (3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4- {[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

4. 01a: 4-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-5, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

Dean-Starkトラップ及び還流凝縮器を備えた乾燥フラスコ内で、4-オキソピペリジン-1, 3-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (10 g、35 mmol) をトルエン (500 mL) 中に溶解する。(S)-(-)-α-メチルベンジルアミン (6.36 g、52.5 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸 一水

40

50

和物 (0.34 g、1.75 mmol) を添加し、混合物を 3 h 加熱還流する。次いで、混合物を RT に冷却し、aq. sat. NaHCO_3 で 3 回洗浄し (3 x 100 mL)、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、生成物を濃い黄色のオイルとして得る。LC-MS 法 A: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.18$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.25–7.38 (m, 5H)、4.63 (quint, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H)、4.19 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H)、4.07 (s, 2H)、3.46–3.38 (m, 1H)、3.33–3.26 (m, 1H)、2.43–3.5 (m, 1H)、2.09–1.99 (m, 1H)、1.50 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H)、1.43 (s, 9H)、1.29 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

10

【0432】

4.01b: (3S, 4S)–4–((S)–1–フェニル–エチルアミノ)–ピペリジン–1, 3–ジカルボン酸 1–tert–ブチルエステル 3–エチルエステル
水素化ホウ素ナトリウム (5.19 g、137 mmol) を、 N_2 下、イソ酪酸 (68.1 mL、734 mmol) をトルエン (22 mL) 中に溶解した溶液に、0 °C にて少しずつ添加する。混合物を RT にて 20 min さらに攪拌する。混合物を再び 0 °C に冷却する。4–((S)–1–フェニル–エチルアミノ)–5, 6–ジヒドロ–2H–ピリジン–1, 3–ジカルボン酸 1–tert–ブチルエステル 3–エチルエステル (13 g、34.7 mmol) をトルエン (50 mL) 中に溶解した溶液をゆっくりと添加し、得られた混合物を 0 °C にて 60 min 攪拌する。水素化ホウ素ナトリウム (817 mg、21.6 mmol) を 5 回に分けて 4 h にわたってさらに添加する。水 (100 mL) を注意深く添加し、反応混合物を RT にて 15 min 攪拌する。 NaOH の 3 M 水溶液を添加して、混合物を pH 10 にする。反応混合物を EtOAc (3 x 150 mL) で抽出し、有機層を合わせたものを MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させる。得られた黄色のオイルをシリカゲルのプラグ上で精製し、ヘプタン/EtOAc 2:1 を用いてクロマトグラフに付して、黄色がかったオイルを得る。このオイルを、 N_2 下、乾燥エタノール (50 mL) 中に溶解し、得られた溶液を、エタノール中のナトリウムエトキシド (21 wt % を 20 mL、52 mmol) 及び EtOAc (7.6 mL、78 mmol) を混合して予め用意した溶液に移す。得られた溶液を、 N_2 下、50 °C にて 15 h 攪拌する。溶媒を減圧下で除き、塩水 (150 mL) を添加し、得られた溶液の pH を 1 N NaOH 水溶液で pH = 10 にする。得られた混合物を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。得られたオイルを、溶出液としてヘプタン/EtOAc 系 (10:0 から 1:1 への勾配) を用いて、100 g のシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。分画を合わせたものを濃縮し、一晩真空乾固して、薄黄色のオイルを得る。このオイルをジエチルエーテル (10 mL) 中に溶解し、ジオキサン中の 4 N HCl (1.45 mL、5.8 mmol) を滴下する。溶液を 30 min 攪拌し、その間に沈殿が形成される。ヘプタン (28.7 mL) を添加することにより沈殿を完結させ、混合物を 0 °C にて 1 h 維持する。沈殿物をろ過により単離し、ヘプタンで洗浄して、2.57 g の灰白色の固体を得る。固体をアセトニトリル (4.6 mL) 中に懸濁し、固形物が完全に溶解するまで加熱還流する。次いで、溶液を 0 °C に一晩冷却する。得られた結晶をろ過により単離し、1.15 mL の冷アセトニトリルで 3 回洗浄して、塩酸塩を無色の固体として得る。次いで、この塩を 10 % NaHCO_3 水溶液 (25 mL) 中で攪拌し、DCM (2 x 20 mL) で抽出する。有機層を減圧下で蒸発させることにより、表題の生成物を無色のオイルとして得る。LC-MS 法 A: $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377.29$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79–7.40 (m, 5H)、4.13–4.24 (m, 3H)、3.70–4.09 (m, 2H)、2.82–2.99 (m, 2H)、2.58–2.72 (m, 1H)、2.21–2.38 (m, 1H)、1.62–1.76 (m, 1H)、1.45 (m, 9H)、1.20–1.35 (m, 7H)、1.02–1.14 (m, 1H)。

20

30

40

50

【0433】

4.01c: (3S, 4S) - 4 - アミノ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル
(3S, 4S) - 4 - ((S) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル (1.833g、5.06mmol) を MeOH (7mL) 中に溶解した溶液を、N₂ 下、パラジウム活性炭 (10%) (183mg、0.172mmol) 及びギ酸アンモニウム (2.63g、40.5mmol) を MeOH (40mL) 中に懸濁したものに添加する。混合物を 6h 還流する。反応が完結した後 (ピークの消失に加えて、エチルエステルのメチルエステルへの変換)、冷却した溶液をセライトを通してろ過し、ろ液を濃縮して、表題の生成物をわずかに黄色のオイルとして得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.53min; [M+H]⁺ = 259.23。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.87-3.49 (m, 4H)、3.70 (s, 3H)、3.31 (m, 1H)、2.43-1.75 (m, 5H)、1.43 (s, 9H)。

10

【0434】

4.01d: (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル
(3S, 4S) - 4 - アミノ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (1g、3.87mmol) を DMF (8mL) 中に溶解したものに、RT にて、5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 (1.3g、5.81mmol) を添加する。DIPEA (2.12mL、12.4mmol)、次いで HATU (1.55g、4.06mmol) を添加する。反応混合物を RT にて一晩攪拌する。反応混合物を濃縮し、DCM (100mL) 中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃ (100mL) で 2 回処理する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製残渣を、溶出液としてヘプタン/EtOAc 系 (1:0 から 3:1 へ) を用い、40g のシリカゲル上で、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色の粉末として得る; LC-MS 法 A: t_R = 0.94min; [M+H]⁺ = 466.04。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.23-7.36 (m, 1H)、7.96 (m, 1H)、6.96-7.12 (m, 3H)、6.79-6.91 (m, 1H)、4.29-4.51 (m, 2H)、4.00-4.22 (m, 1H)、3.64-3.78 (m, 3H)、2.85-3.09 (m, 2H)、2.50-2.68 (m, 1H)、2.10-2.27 (m, 1H)、1.42-1.69 (m, 11H)、1.21-1.38 (m, 1H)。

20

30

【0435】

4.01e: (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩
(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (1152mg、2.48mmol) を DCM (15mL) 中に溶解する。ジオキサン中の 4M HCl (12.4mL、49.5mmol) を滴下する。混合物を RT にて 1 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を HV 下で乾燥させ、表題の粗製化合物を白色の粉末として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.61min; [M+H]⁺ = 366.18。

40

【0436】

4.01f: (3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル
(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール -

50

3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩 (0.99 g、2.48 mmol) を DCM (20 mL) 中に懸濁した懸濁液に、RT にて、シクロヘキサノン (0.75 mL、6.9 mmol)、次いで酢酸 (0.44 mL、7.7 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.58 g、7.45 mmol) を添加する。反応混合物を RT にて一晩攪拌する。反応混合物を DCM (30 mL) で希釈し、aq. sat. NaHCO₃ (50 mL) で2回処理する。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製の表題化合物を得る；LC-MS 法 A: t_R = 0.71 min; [M+H]⁺ = 448.17。

【0437】

4.01: (3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸

10

(3S, 4S) -1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル (1214 mg、2.71 mmol) を THF (14 mL) 中に溶解し、1 M LiOH 水溶液 (6.98 mL、6.98 mmol) を添加する。混合物を RT にて一晩攪拌する。1 M HCl 水溶液 (6.98 mL、6.98 mmol) を添加し、反応液を 5 min 攪拌する。溶媒を蒸発させて、表題化合物を黄色の固体として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.66 min; [M+H]⁺ = 434.06。

【0438】

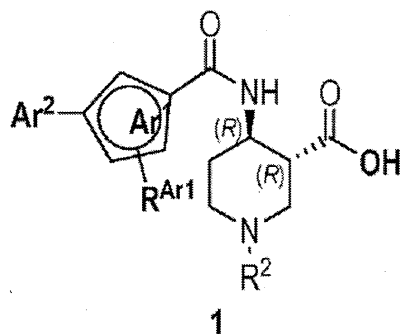
20

実施例 4.001 ~ 4.102 の製造における中間体として使用する構造 1 の構成要素の製造

下記のカルボン酸を実施例 BB-4.01 と同様に製造する：

【0439】

【化22】



30

【0440】

BB-4.02: (3R, 4R) -1-シクロヘキシル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロフェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸

4.02a: 4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-5, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

40

表題化合物を、4-オキソピペリジン-1, 3-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル及び (R) - (-) -α-メチルベンジルアミンを用いて、上記の反応 4.01a に従って製造する；LC-MS 法 A: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 375.28。

【0441】

4.02b: (3R, 4R) -4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル 4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-5, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1

50

、3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステルを水素化ホウ素ナトリウムとイソ酪酸の混合物で還元し、次いで、EtOH及びEtOAc中でナトリウムエトキシドによりエピマー化することにより、表題化合物を上記の反応4.01bに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 377.27$ 。

【0442】

4.02c：(3R, 4R) - 4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル
(3R, 4R) - 4-(R) - 1-フェニル-エチルアミノ) - ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステルをMeOH中でパラジウム活性炭素(10%)及びギ酸アンモニウムで処理することにより、表題化合物を上記の反応4.01cに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.52 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 259.22$ 。

10

【0443】

4.02d：(3R, 4R) - 4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル
(3R, 4R) - 4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステルを5-(2, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-3-カルボン酸で処理することにより、表題化合物を反応4.01dに従って製造する；LC-MS A： $t_R = 0.94 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 466.02$ 。

20

【0444】

4.02e：(3R, 4R) - 4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩
(3R, 4R) - 4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステルを、ジオキサン中の4M HClで処理することにより、表題化合物を反応4.01eに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.61 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 366.14$ 。

30

【0445】

4.02f：(3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル
(3R, 4R) - 4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、シクロヘキサノン及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応4.01fに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 448.19$ 。

40

【0446】

4.02：(3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸
(3R, 4R) - 1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを1M LiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4.01に従って製造する。LC-MS法A： $t_R = 0.66 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 434.07$ 。

【0447】

BB-4.03：(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2,

50

4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

4. 03 f: (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、シクロプロパンカルバルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応4. 01 fに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.12$ 。

【0448】

4. 03: (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを1M LiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4. 01に従って製造する。LC-MS法D: $t_R = 0.54 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 405.79$ 。

【0449】

BB-4. 04: (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

4. 04 f: (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、シクロペンタノン及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応4. 01 fに従って製造する; LC-MS法D: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 434.14$ 。

【0450】

4. 04 g: (3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

(3S, 4S)-1-シクロペンチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを1M LiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4. 01に従って製造する。LC-MS法D: $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.09$ 。

【0451】

BB-4. 05: (3S, 4S)-1-シアノメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

4. 05 f: (3S, 4S)-1-シアノメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル

(3S, 4S)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩を、EtOH中で、ブromoアセトニトリル及びDIPEAで処理することにより表題化合物

10

20

30

40

50

を製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.95 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 419.19$ 。

【0452】

4.05： (3S, 4S) - 1 - シアノメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3S, 4S) - 1 - シアノメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステルを1M LiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4.01に従って製造する。LC-MS法D： $t_R = 0.81 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 391.20$ 。

【0453】

BB-4.06： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 1 - (1 - フルオロ - シクロプロピルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸

4.06c： (3R, 4S) - 4 - アミノ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

(3R, 4S) - 4 - (R) - 1 - フェニル - エチルアミノ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステルを、EtOH中、20 bar及び80℃にて、水酸化パラジウム活性炭20%及び水素で処理することにより、表題化合物を上記の反応4.01cに従って製造する；LC-MS法D： $t_R = 0.81 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 273.21$ 。

【0454】

4.06d： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

(3S, 4R) - 4 - アミノ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステルを、5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボン酸で処理し、次いで、エタノール中でナトリウムエトキシドによりエピマー化することにより、表題化合物を反応4.01dに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.96 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 480.17$ 。

【0455】

4.06e： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステルを、ジオキサン中の4M HClで処理することにより、表題化合物を反応4.01eに従って製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.70 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 380.18$ 。

【0456】

4.06f： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 1 - (1 - フルオロ - シクロプロピルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステル

(3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステル 塩酸塩を、1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルバルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を製造する；LC-MS法A： $t_R = 0.78 \text{ min}$ ； $[M+H]^+ = 452.19$ 。

【0457】

4.06： (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ} - 1 - (1 - フルオロ - シクロプロピルメチル)

10

20

30

40

50

ル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - 1 - (1 - フルオロ - シクロプロピルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 エチルエステルを 1 M LiOH 水溶液で処理することにより、表題化合物を反応 4. 01 に従って製造する。LC-MS 法 D: $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 424.20$ 。

【0458】

BB-4. 07: (3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸

10

4. 07 f: (3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル

(3 R, 4 R) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、シクロプロパンカルバルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応 4. 01 f に従って製造する; LC-MS 法 A: $t_R = 0.7 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.14$ 。

【0459】

4. 07: (3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸

20

(3 R, 4 R) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステルを 1 M LiOH 水溶液で処理することにより、表題化合物を反応 4. 01 に従って製造する。LC-MS 法 A: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 406.06$ 。

【0460】

BB-4. 08 (3 S, 4 S) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸

30

4. 08 f: (3 S, 4 S) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル

(3 S, 4 S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、シクロブタン及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応 4. 01 f に従って製造する; LC-MS 法 A: $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.21$ 。

【0461】

40

4. 08: (3 S, 4 S) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸

(3 S, 4 S) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 メチルエステルを 1 M LiOH 水溶液で処理することにより、表題化合物を反応 4. 01 g に従って製造する。LC-MS 法 A: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 406.33$ 。

【0462】

BB-4. 09 (3 R, 4 R) - 1 - シクロブチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフル

50

オローフェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸

4. 09 f: (3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

(3R, 4R) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、シクロブタノン及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応4. 01 fに従って製造する; LC-MS法A: $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 419.83$ 。

【0463】

4. 09: (3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸

(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを1M LiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4. 01 gに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 406.22$ 。

【0464】

BB-4. 10: (3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - 1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸

4. 10 f: (3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - 1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

(3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩を、アセトアルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、表題化合物を反応4. 01 fに従って製造する; LC-MS法A: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 394.35$ 。

【0465】

4. 10: (3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - 1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸

(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸 メチルエステルを1M LiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4. 01 gに従って製造する。LC-MS法A: $t_R = 0.62 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 380.96$ 。

【0466】

BB-4. 11: rac-(3R*, 4R*) - 1-tert-ブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ} - ピペリジン-3-カルボン酸

4. 11 a: 4-アミノ-1-tert-ブチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

LiHMDsをTHF中に溶解した1M溶液(6.73mL、6.73mmol、1.1eq)を、1-tert-ブチルピペリジン-4-オン(1000mg、6.12mmol)をTHF(10mL)中に溶解した溶液に、アルゴン下、-78℃にて滴下する。混合物をこの温度にて1h攪拌する。次いで、シアノギ酸メチル(0.486mL、6.12mmol)を添加し、反応液を-78℃にて1h攪拌する。MeOH(30mL)を

10

20

30

40

50

−78℃にて、次いで酢酸アンモニウム（4813mg、61.2mmol）を添加する。混合物をこの温度にて15分攪拌し、次いでRTに温め、18h攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣をDCM（25mL）中に取り、sat. aq. NaHCO₃（25mL）で洗浄する。水相をDCMで2回抽出する（2x25mL）。有機相を塩水（25mL）で洗浄する。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製の表題化合物を黄色がかったオイルとして得る；LC-MS法A：t_R=0.43min；[M+H]⁺=213.46。

【0467】

4.11b：rac-[R*, R*]-メチル-4-アミノ-1-(tert-ブチル)ピペリジン-3-カルボキシレート及びrac-[R*, S*]-メチル-4-アミノ-1-(tert-ブチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

10

4-アミノ-1-tert-ブチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル（1.29g、6.12mmol）をメタノール（10mL）中に溶解した溶液を、NaBH₃CN（774mg、12.3mmol）及びAcOH（1.06mL、9.25mmol）で、0℃にて処理する。次いで、反応液をRTに温まるようにする。反応液を50℃にて1h攪拌する。NaBH₃CN（387mg、6.15mmol、1eq）を添加し、反応液を50℃にて18h加熱する。MeOHを減圧下で蒸発させ、残渣をDCM（20mL）中に取り、sat. aq. NaHCO₃（20mL）で洗浄する。水相をDCMで2回抽出し（2x15mL）、有機相を合わせ、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の表題生成物を黄色がかったオイルとして得る；LC-MS法A：t_R=0.21min；[M+H]⁺=215.34。

20

【0468】

4.11c：rac-(3R*, 4R*)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル

rac-[R*, R*]-メチル-4-アミノ-1-(tert-ブチル)ピペリジン-3-カルボキシレート及びrac-[R*, S*]-メチル-4-アミノ-1-(tert-ブチル)ピペリジン-3-カルボキシレート（659mg、3.08mmol）をDCM（5mL）中に溶解した溶液を、5-(2,4-ジフルオロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボン酸（714mg、3.08mmol）、HATU（2338mg、3.08mmol）及びDIPEA（0.526mL、3.08mmol）で処理する。反応混合物をRTにて1h30分攪拌する。DCM（10mL）及び飽和NaHCO₃水溶液（10mL）を混合物に添加する。有機相を分離し、水相をDCMで抽出し（2x10mL）、有機相を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗製物を、方法Eを用いてprep. LC-MSにより精製して、表題化合物を無色のオイルとして得る；LC-MS法A：t_R=0.71min；[M+H]⁺=422.33。

30

【0469】

4.11：rac-(3R*, 4R*)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸

40

rac-(3R*, 4R*)-1-tert-ブチル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステルを1MLiOH水溶液で処理することにより、表題化合物を反応4.01gに従って製造する。LC-MS法A：t_R=0.64min；[M+H]⁺=408.35。

【0470】

実施例4.001：(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸(1-メチル-シクロプロピル)-アミド

(3S, 4S)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-

50

ーイソオキサゾールー3ーカルボニル]ーアミノ}ーピペリジンー3ーカルボン酸(21.7mg、0.05mmol)をDMF(0.55mL)中に溶解したものに、1ーメチルシクロプロパンー1ーアミン 塩酸塩(11.3mg、0.1mmol)を添加する。DIPEA(0.028mL、0.16mmol)、次いでHATU(20mg、0.052mmol)を添加する。反応混合物をRTにて一晩攪拌する。粗製の混合物を方法Eを用いてprep. LC-MSで直接精製する。LC-MS法D: $t_R = 0.66\text{min}$; $[M+H]^+ = 487.2$ 。

【0471】

上記の一般的手順A、B又はCの1つを、市販のアミン又は一般的構造2のアミンBB-9.01と組み合わせて構成要素BB-4.01~BB-4.11に適用することにより、下記の表4に記載の実施例4.001~4.102の化合物を製造する。エナンチオマーとして純粋な化合物を、上記のキラル分取用クロマトグラフ法の1つを用いることにより得る。下記の表4中の質量分析の値は測定値である。

【0472】

【表 40】

表 4 : 実施例 4. 002 ~ 4. 102

実施例 番号	物質名	QC LC-MS	
		t _R (min)	質量分析 [M+H] ⁺
4.001	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロプロピル) - アミド	0.66	487.2
4.002	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (2 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド	0.71	519.2
4.003	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (3 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - プロピル) - アミド	0.72	533.4
4.004	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - シクロプロピル] - アミド	0.72	568.1
4.005	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ジメチルアミド	0.63	461
4.006	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド	0.73	501.3
4.007	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((1R) - 1 - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル - エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.63	529.3
4.008	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(1R) - 1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アミド (異性体の混合物)	0.71	556.3
4.009	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - シクロブチル - エチル) - アミド	0.76	515.2
4.010	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミド	0.77	537.4

【0473】

【表 4 1】

4.011	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド	0.67	553.4
4.012	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ベンジルアミド	0.72	523.4
4.013	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((1RS) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.58	554.2
4.014	(3S, 4S) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - シクロブチル - エチル) - アミド	0.77	515.2
4.015	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルアミド	0.73	489
4.016	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロブチル) - アミド	0.73	501.3
4.017	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 アミド	0.56	433.3
4.018	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - メチル - シクロプロピル) - アミド	0.66	487
4.019	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (シアノ - ジメチル - メチル) - アミド	0.65	500.3
4.020	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド	0.67	553.4
4.021	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド	0.68	553.3
4.022	(3R, 4R) - 1 - シクロヘキシル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミド	0.75	537.4

【0474】

【表 4 2】

4.023	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(1RS) -1-(2H-ピラゾール-3-イル) -エチル] -アミド (異性体の混合物)	0.55	499.1
4.024	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) -1-ピリジン-3-イル-エチル) -アミド	0.49	510.1
4.025	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.61	523.3
4.026	(3S, 4S) - 1-シクロベンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル) -アミド	0.43	536.1
4.027	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-4-イル-シクロプロピル) -アミド	0.41	522.1
4.028	(3S, 4S) - 1-シクロベンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.61	536.1
4.029	(3S, 4S) - 1-シクロベンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.62	537.3
4.030	(3S, 4S) - 1-シクロベンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド	0.63	538.2
4.031	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.59	522.1
4.032	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.61	523.1
4.033	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリジン-2-イル-エチル) -アミド	0.61	524.1
4.034	(3S, 4S) - 1-シクロベンチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(1-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -エチル) -アミド]	0.64	541.1

【0 4 7 5】

10

20

30

40

【表 4 3】

4.035	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - メチル - 1 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - エチル] - アミド	0.65	543.1
4.036	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ビシクロプロピル - 1 - イルアミド	0.69	499.3
4.037	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(1RS) - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - エチル] - アミド (異性体の混合物)	0.65	517.4
4.038	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(1RS) - 1 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチル] - アミド (異性体の混合物)	0.55	514
4.039	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((1RS) - 1 - メチル - プロパ - 2 - イニル) - アミド (異性体の混合物)	0.63	471.3
4.04	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((1RS) - 1 - イソオキサゾール - 3 - イル - エチル) - アミド (異性体の混合物)	0.63	514.3
4.041	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [(1RS) - 1 - (2H - ピラゾール - 3 - イル) - エチル] - アミド (異性体の混合物)	0.56	513.1
4.042	(3S, 4S) - 1 - シクロベンチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	0.5	524.1
4.043	(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - エチル] - アミド	0.63	527.2
4.044	(3S, 4S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 [1 - メチル - 1 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - エチル] - アミド	0.64	529.1

【0 4 7 6】

【表 4 4】

4.045	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ビシクロプロピル-1-イルアミド	0.67	485.3
4.046	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1RS)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.64	503.3
4.047	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(1RS)-1-(1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-エチル]-アミド (異性体の混合物)	0.53	500.1
4.048	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-メチル-プロパ-2-イル)-アミド (異性体の混合物)	0.62	457.3
4.049	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ((1RS)-1-イソキサゾール-3-イル-エチル)-アミド (異性体の混合物)	0.61	500.3
4.050	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.6	538.4
4.051	(3S, 4S)-1-シアノメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.9	508.3
4.052	(3S, 4S)-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-(1-フルオロ-シクロプロピルメチル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド	0.6	541
4.053	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-フェニル-シクロプロピル)-アミド	0.7	521.4
4.054	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-シクロプロピル]-アミド	0.7	540.2
4.055	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-4-イル-シクロプロピル)-アミド	0.6	523.2

10

20

30

40

【0 4 7 7】

【表 4 5】

4.056	1-[(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボニル)-アミノ]-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル	0.7	517.4
4.057	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-フェニル-シクロプロピル)-アミド	0.8	535.1
4.058	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ベンジル-(2-フルオロ-エチル)-アミド	0.8	541.4
4.059	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	0.7	551.1
4.060	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	0.8	589.4
4.061	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	0.7	539.1
4.062	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	0.0	539
4.063	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	0.7	539
4.064	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミド	0.5	510
4.065	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド	0.86	543.2
4.066	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジエチルアミド	0.7	461

【0 4 7 8】

10

20

30

40

【表 4 6】

4.067a	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-(R)-2-フェニル-アゼチジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル]-アミド又は5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-(S)-2-フェニル-アゼチジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル]-アミド (最初に溶出するエビマー)	0.7	521.1
4.067b	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-(R)-2-フェニル-アゼチジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル]-アミド又は5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-(S)-2-フェニル-アゼチジン-1-カルボニル]-ピペリジン-4-イル]-アミド (2番目に溶出するエビマー)	0.7	521.1
4.068	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-クロロ-フェニル)-シクロプロピル]-アミド	0.8	555
4.069	(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 メトキシメチル-アミド	0.6	449.2
4.070	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-シクロブチル]-アミド	0.7	556.1
4.071	(3R, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 ジエチルアミド	0.7	461.1
4.072	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R, S)-1-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド	0.7	539.4
4.072a	(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド又は(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 [(S)-1-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド (最初に溶出するエビマー)	0.8	539.4
4.073	(R, S)-[(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボニル]-アミノ]-フェニル-酢酸 エチルエステル	0.8	567.2

【0 4 7 9】

【表 4 7】

4.074	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-メトキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド	0.8	551
4.075	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [(R) - 1-(3-ブromo-フェニル) - エチル] - アミド	0.8	587.1
4.076	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-フェニル) - シクロプロピル] - アミド	0.7	537
4.077	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(1-オキシ-ピリミジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド	1.0	539.4
4.078	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R, S) - 2-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド	0.6	537
4.078b	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R) - 2-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド又は5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(S) - 2-ピリミジン-2-イル-ピロリジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド (2番目に溶出するエビマー)	0.6	537.4
4.079a	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R) - 2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド又は5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(S) - 2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド (最初に溶出するエビマー)	0.6	523.4
4.079b	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(R) - 2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド又は5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボン酸 [(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-3-(S) - 2-ピリミジン-2-イル-アゼチジン-1-カルボニル] - ビペリジン-4-イル] - アミド (2番目に溶出するエビマー)	0.6	523
4.080	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ビペリジン-3-カルボン酸 ((R, S) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド	0.6	511.1

【0480】

10

20

30

40

【表 4 8】

4.080a	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド又は (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((S) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド (最初に溶出するエビマー)	0.6	511
4.080b	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド又は (3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((S) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド (2番目に溶出するエビマー)	0.6	511.4
4.081	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-5-イル-シクロプロピル) - アミド	0.6	523.1
4.082	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル) - シクロプロピル] - アミド	0.6	540.4
4.083	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド	0.6	525.1
4.084	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R, S) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド	0.6	511
4.084b	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((R) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド又は (3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 ((S) - 1-ピリミジン-2-イル-エチル) - アミド (2番目に溶出するエビマー)	0.6	511
4.085	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 (3-ベンジル-オキセタン-3-イル) - アミド	0.7	551.1
4.086	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] - アミノ } - ピペリジン-3-カルボン酸 [2-メチル-2-(3-メチル-ピリジン-2-イル) - プロピル] - アミド	0.6	552

【0481】

【表 4 9】

4.087	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (2-メチル-2-ピリジン-2-イル-プロピル) -アミド	0.6	538.1
4.088	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-オトリル-シクロプロピル) -アミド	0.8	535
4.089	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [3-(4-フルオロ-フェニル)-オキセタン-3-イル] -アミド	0.7	555.1
4.090	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-オキセタン-3-イルメチル) -アミド	0.7	551
4.091	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [2-(2-クロロ-フェニル)-2-メチル-プロピル] -アミド	0.8	571.3
4.092	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [1-(4-クロロ-フェニル)-シクロプロピルメチル] -アミド	0.8	569.4
4.093	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリジン-2-イル-シクロプロピルメチル) -アミド	0.6	536
4.094	(3R, 4R) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [3-(3-クロロ-フェニル)-オキセタン-3-イル] -アミド	0.7	571.1
4.095	(3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 [(R)-1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-エチル] -アミド	0.5	498
4.096	(3S, 4S) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-エチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル) -アミド	0.6	499
4.097	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [3-(3-クロロ-フェニル)-オキセタン-3-イル] -アミド	0.7	571.4
4.098	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(R, S)-1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル] -アミド	0.6	528

【0482】

【表 5 0】

4.098a	(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(R) -1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル) -エチル] -アミド又は(3S, 4S) - 1-シクロブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 [(S) -1-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル) -エチル] -アミド (2番目に溶出するエビマー)	0.6	528
4.099	(3R, 4R) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリミジン-2-イルメチル) -アミド	0.5	497.2
4.100	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (ピリミジン-2-イルメチル) -アミド	0.5	497
4.101	rac - (3R*, 4R*) - 1-tert-ブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	525.4
4.101a	(3R*, 4R*) - 1-tert-ブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド (エナンチオマー1)	0.6	525
4.101b	(3R*, 4R*) - 1-tert-ブチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド (エナンチオマー2)	0.6	525
4.102	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1-ピリミジン-2-イル-エチル) -アミド	0.6	525

【0483】

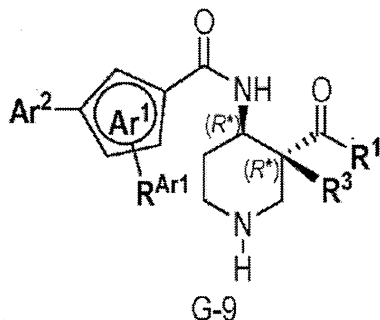
式 (I) のピペリジンの合成の一般的方法 G

構成要素:

構造 G-9 の構成要素の製造

【0484】

【化 2 3】



【0485】

BB-5. 01: rac - (3R*, 4R*) - 4- { [5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

5. 01a: 3-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

4-オキソ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (1 g, 4 mmol)、炭酸カリウム (1.1 g, 8 mmol) 及びヨードメタン (1.13 g, 8 mmol) を、アセトン (12 mL) 中に混合したものを、還流下にて7 h加熱する。次いで、混合物をRTに冷却し、フリットフィルター (fritted filter) を通してろ過する。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色がかったオイルとして得る。LC-MS法A: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 272.21$ 。

【0486】

5. 01b: 4-ベンジルアミノ-3-メチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

3-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (1.02 g, 3.78 mmol) をトルエン (30 mL) 中に溶解した溶液を、ベンジルアミン (0.51 g, 4.76 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸一水和物 (36 mg) で処理する。得られた混合物を、還流下、dean-stark凝縮器で2 h加熱する。反応混合物をaq. sat. NaHCO_3 で3回抽出する。有機相を集め、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させて、粗生成物を黄色のオイルとして得る。

【0487】

5. 01c: rac-(3R*, 4R*)-4-ベンジルアミノ-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

粗製のベンジルアミノ-3-メチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (1.23 g, 3.3 mmol) をMeCN (15 mL) 中に溶解し、0℃に冷却する。AcOH (0.38 mL、6.6 mmol) を添加する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.84 g、18.1 mmol) を少しずつ添加する。得られた混合物を、0℃にて30 min、そしてRTにて2 h攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。残渣をDCM (50 mL) 中に溶解し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) をゆっくりと添加する。有機層を分離し、水相をDCM (50 mL) で再び抽出し、有機層を合わせたものを塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。2種のジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて分離する。下の画分を蒸発させて、2D-及びNOE NMR試験により示される通り、トランス異性体を無色のオイルとして得る。LC-MS法A: $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 363.22$ 。

【0488】

5. 01d: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

乾燥Pd活性炭10% (27 mg, 0.0254 mmol) を、rac-(3R*, 4R*)-4-ベンジルアミノ-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (0.3 g, 0.84 mmol) をMeOH (12 mL) 中に溶解した溶液に添加する。反応フラスコを脱気した後、混合物を周囲温度にて1 h水素化する。反応混合物をろ過して触媒を除き、次いで濃縮して、粗生成物を黄色のオイルとして得る。LC-MS法A: $t_R = 0.53 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 273.22$ 。

【0489】

5. 01e: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (225 mg, 0.83 mmol)

ol)をDMF(5mL)中に溶解したものに、RTにて、5-(2,4-ジフルオロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボン酸(205mg、0.91mmol)を添加する。DIPEA(0.283mL、1.65mmol)、次いでHATU(346mg、0.91mmol)を添加する。反応混合物をRTにて一晩攪拌する。粗製の混合物を塩基性条件においてprep. LC-MSで精製する。表題化合物を薄黄色の固体として得る。LC-MS法A: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 480.14$ 。

【0490】

5.01f: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル
rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル(240mg、0.5mmol)を、RTにて、THF(4mL)中に溶解する。次いで、1M LiOH水溶液(4mL、4mmol)を添加し、混合物をRTにて72h攪拌する。反応混合物を1M HCl溶液(5mL)で酸性化する。得られた懸濁液をDCM(10mL)で2回抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させる。表題化合物を灰白色の固体として得る; LC-MS法A: $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 465.91$ 。

10

【0491】

5.01g: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-ジメチルカルバモイル-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル(200mg、0.43mmol)をDMF(6mL)中に溶解した溶液を、ジメチルアミンのTHF中の2M溶液(0.277mL、0.554mmol)及びDIPEA(0.158mL、0.924mmol)で処理する。次いでHATU(193mg、0.508mmol)を添加し、反応液を一晩攪拌する。DMFを蒸発させ、粗製物をDCM(10mL)中に取り、飽和NaHCO₃溶液(10mL)で3回抽出する。有機層を合わせたものを塩水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、生成物をわずかにオレンジ色のオイルとして得、次の工程で粗製物として使用する。LC-MS法A: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 493.11$ 。

20

【0492】

5.01h: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド
rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-ジメチルカルバモイル-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(135mg、0.27mmol)を、RTにて、MeOH(5mL)中に溶解する。ジオキサン中のHClの4M溶液(0.068mL、0.274mmol)を添加し、反応液をRTにて1h攪拌する。反応混合物を濃縮し、DCM(10mL)中に溶解し、aq. sat. NaHCO₃(10mL)で処理する。有機層を分離し、水相をDCMで2回抽出する(2x10mL)。有機層を合わせたものをMgSO₄上で乾燥し、蒸発させる。粗製の表題化合物を得る; LC-MS A: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 393.15$ 。

30

40

【0493】

実施例5.002の製造における中間体として使用する構造1の置換ピペリジンの構成要素の製造:

実施例BB-5.01と同様に下記のアミドを製造する:

50

BB-5.02 (3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド

5.02a: (3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-3-((R)-1-ピリジン-2-イル-エチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル及び((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミンを用いて、上記の反応5.01gに従って製造する; LC-MS法A: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 570.12$.

10

【0494】

5.02: (3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド

(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-3-((R)-1-ピリジン-2-イル-エチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルをジオキサン中の4M HClで処理することにより、表題化合物を上記の反応5.01hに従って製造する; LC-MS法A: $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 470.09$.

20

【0495】

実施例5.001: (3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド

rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド、シクロヘキサノン(0.046 mL、0.45 mmol)及びAcOH(0.032 mL、0.56 mmol)をDCM(5 mL)中に溶解した溶液を、RTにて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(149 mg、0.67 mmol)で処理する。反応混合物をRTにて一晩攪拌する。反応混合物をDCM(5 mL)で希釈し、aq. sat. NaHCO₃(10 mL)で洗浄する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させる。粗製残渣を塩基性条件においてprep. LC-MSで精製する。表題化合物を無色の粉末として得る。LC-MS法A: $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 552.15$.

30

【0496】

実施例5.002: rac-(3R*, 4R*)-1-シクロヘキシル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド

表題化合物を、rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸 ジメチルアミドをシクロヘキサノンで処理することにより、上記の実施例5.001に従って製造する; LC-MS法A: $t_R = 0.76 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 475.13$.

40

【0497】

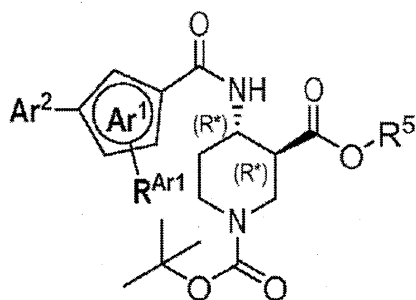
構成要素:

構造B-3の構成要素の製造

【0498】

50

【化 2 4】



B-3

10

【0499】

BB-6.01: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester

6.01a: 4-amino-5,6-dihydro-2H-pyridine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester

4-oxo-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester (10 g, 36.9 mmol) を MeOH (140 mL) 中に溶解した溶液を、MeOH 中の 7 M アンモニア溶液 (25 mL, 1.14 mol) で処理し、得られた溶液を還流下で 18 h 加熱する。次いで、混合物を RT に冷却し、減圧下で濃縮する。残渣を DCM (100 mL) 中に取り、水 (2 x 100 mL) 及び塩水 (2 x 100 mL) で 2 回洗浄する。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色の固体として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.83 min; [M+H-t-Bu]⁺ = 202.27。

20

【0500】

6.01b: rac-(3R*, 4R*)-4-amino-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester 及び rac-(3S*, 4R*)-4-amino-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester の混合物

NaBH₄ (1.73 g, 45.7 mmol) を THF (100 mL) 中に溶解し、得られた溶液を -18 °C に冷却する。TFA (13 mL, 169 mmol) を、-14 °C ~ -18 °C にて、20 min にわたって添加する。粗製の 4-amino-5,6-dihydro-2H-pyridine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester (9.53 g, 33.9 mmol) を THF (15 mL) 中に溶解した溶液を、10 min にわたって滴下する。反応液を 15 min にわたって 0 °C に温まるようにし、この温度にて 1 h 攪拌する。水 (50 mL) を反応混合物に注ぎ、攪拌を 10 min 継続する。得られた溶液の pH を 10 N aq. NaOH で pH = 11 にする。混合物を DCM (2 x 100 mL) で抽出する。有機層を合わせたものを塩水 (2 x 100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。生成物を、生成物の cis-trans 混合物として黄色のフォームとして得る: LC-MS 法 A: t_R = 0.55 min; [M+H]⁺ = 259.34 及び 0.58 min; [M+H]⁺ = 259.5。

30

40

【0501】

6.01c: rac-(3S*, 4R*)-4-{[5-(2,4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester 及び rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2,4-difluorophenyl)-isoxazole-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester の混合物

rac-(3R*, 4R*)-4-amino-3-methyl-piperidine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-methyl ester

50

ン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル及び rac-(3S*, 4R*)-4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (7.1 g、23.6 mmol) を DCM (75 mL) 中に溶解したものに、RT にて、5-(2, 4-ジフルオロフェニル) イソオキサゾール-3-カルボン酸 (6.673 g、29.1 mmol) を添加する。DIPEA (9.98 mL、58.3 mmol)、次いで DCM 中の 50% T₃P 溶液 (34.7 mL、58.3 mmol) を添加する。反応混合物を RT にて 1 h 30 攪拌する。得られた溶液の pH を 1 N aq. NaOH で pH = 11 にし、混合物を 1 N NaOH 水溶液で 2 回洗浄する (2 x 100 mL)。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、cis-trans 生成物の混合物 (4:1 混合物) をベージュ色の固体として得る。LC-MS 法 A:t_R = 1.07 min; [M+H]⁺ = 465.94 及び t_R = 1.10 min; [M+H]⁺ = 465.94。

【0502】

cis-trans 混合物を MeOH 中に懸濁し、次いでろ過することにより、純粋な cis 異性体である rac-(3S*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステルを得る。LC-MS 法 A:t_R = 1.07 min; [M+H]⁺ = 465.96。

【0503】

6.01 d: rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル

MeOH 中の 25 wt. % ナトリウムメトキシド溶液 (7.43 mL、0.0325 mol) を、MeOH (15 mL) 及び酢酸メチル (3.9 mL、0.0488 mol) に添加する。混合物を 30 min 還流し、RT に冷却する。次いで、rac-(3S*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル及び rac-(3R*, 4R*)-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステルの混合物 (8.37 g、16.3 mmol) を、窒素下、乾燥 MeOH (10 mL) 中に懸濁し、得られた懸濁液を、予め調製した NaOMe 溶液中に注入する。混合物を RT にて 1 日攪拌する。反応混合物を aq. sat. NaHCO₃ (10 mL) で処理し、MeOH を減圧下で蒸発させる。DCM (25 mL) を残渣に添加する。有機相を分離し、水層を DCM で 3 回抽出する (3 x 25 mL)。有機層を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗製残渣を MeCN (10 mL) で粉碎して、表題化合物を灰白色の固体として得る。LC-MS 法 A:t_R = 1.07 min; [M+H]⁺ = 465.94。

【0504】

式 (I) のピペリジンの合成の一般的方法 I

構成要素:

構造 I-7 の構成要素の製造

【0505】

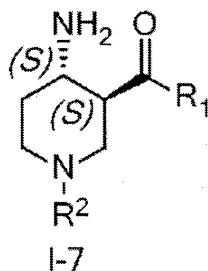
10

20

30

40

【化 25】



【0506】

BB7.01: (3S, 4S) - 4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) - アミド

7.01a: (3R, 4S) - 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (12.2g, 48.1mmol) を、(3R, 4S) - 4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル (13.1g, 48.1mmol) を THF (100mL) 中に溶解した溶液に、0℃にて添加する。反応混合物を 0℃にて 10min、次いで RT にて 2h 撹拌する。THF を蒸発させ、残渣を DCM (100mL) 中に取り。混合物を aq. sat. NaHCO₃ (100mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、HV 下で乾燥して、粗生成物を黄色がかったオイルとして得る。LC-MS 法 A: t_R = 1.01min; [M+H]⁺ = 407.15。

【0507】

7.01b: (3S, 4S) - 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

EtOH 中の 21wt. % ナトリウムエトキシド溶液 (77.4mL, 0.0465mol) を、EtOH (100mL) 及び酢酸エチル (14.1mL, 0.139mol) 中に添加する。混合物を 30min 還流し、RT に冷却する。(3R, 4S) - 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステルを乾燥エタノール (20mL) 中に懸濁したものを、窒素下、RT にて、NaOEt 溶液に滴下する。混合物を RT にて 24h 撹拌する。反応混合物を水 (10mL) で処理し、EtOH を減圧下で蒸発させる。水 (100mL) を添加し、溶液の pH を、残渣に添加した aq. 2N HCl で処理することにより 5 に調整する。水相を DCM で 3 回抽出する (3 x 100mL)。有機層を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過する。溶媒を蒸発させることにより、15% の酸 7.01c が混入した粗製の表題化合物を黄色がかったオイルとして得る。LC-MS 法 A: t_R = 1.01min; [M+H]⁺ = 407.13。

【0508】

7.01c: (3S, 4S) - 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

(3S, 4S) - 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル 7.01b (4.07g, 10mmol) を、RT にて、THF (50mL) 中に溶解する。1M NaOH 水溶液 (20mL, 20mmol) を添加し、混合物を RT にて 18h 撹拌する。反応混合物を 2M HCl 溶液 (11mL, 21mmol) で pH = 3 付近に酸性化し、蒸発させる。得られた懸濁液を DCM で 2 回抽出する (2 x 50mL)。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、表題化合物を得る; LC-MS 法 A: t_R = 0.86min; [M+H]⁺ = 379.18。

【0509】

7.01d: (3S, 4S) - 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(1-ピ

10

20

30

40

50

リミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(3S, 4S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 tert-ブチルエステル (4.26 g, 11.3 mmol) を DMF (40 mL) 中に溶解した溶液を、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (2.17 g, 12.4 mmol)、DIPEA (10.2 mL, 58.5 mmol) 及び HATU (5.136 g, 13.5 mmol) で処理する。混合物を RT にて 2 h 攪拌する。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及び DCM (80 mL) を添加し、水相を DCM (2 x 70 mL) で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗製物を塩基性条件を用いて Prep HPLC で精製する。表題化合物を黄色がかったフォームとして得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.89 min; [M+H]⁺ = 496.11。

10

【0510】

7.01e: [(3S, 4S)-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル

MeOH (35 mL) 中の (3S, 4S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2622 mg, 5.29 mmol) を、ジオキサン中の 4M HCl (10.6 mL, 42.3 mmol) で処理する。反応混合物を 50°C にて 2 h 攪拌する。溶媒を蒸発させた後、粗製物を HV 下で乾燥して、粗製の表題化合物を得る; LC-MS 法 D: t_R = 0.56 min; [M+H]⁺ = 396.07。

20

【0511】

7.01f: [(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル

[(3S, 4S)-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル (3.06 g, 7.09 mmol) を DCM (100 mL) 中に溶解したものに、RT にて、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.54 mL, 7.09 mmol)、次いで DIPEA (3.64 mL, 21.3 mmol) 及び トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.96 g, 17.7 mmol) を添加する。反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を aq. sat. NaHCO₃ (100 mL) で処理し、得られた懸濁液を DCM で 2 回抽出する (2 x 100 mL)。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗製物を塩基性条件を用いて Prep HPLC で精製する。表題化合物を明るい黄色がかった固体として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.63 min; [M+H]⁺ = 450.17。

30

【0512】

7.01: (3S, 4S)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド

フラスコを窒素でパージし、次いで 10% Pd/C (50% 湿潤化) (160 mg, 1.5 mmol) を入れ、乾燥 MeOH (10 mL) を添加する。[(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル (1349 mg, 3 mmol) を乾燥 MeOH (20 mL) に懸濁した、窒素でパージした懸濁液を、Pd 懸濁液に添加する。水素で雰囲気置換し、混合物を RT にて 3 h 攪拌する。混合物をろ過し、蒸発させる。粗製物を塩基性条件を用いて Prep HPLC で精製する。表題化合物を明るい黄色がかった固体として得る。LC-MS 法 A: t_R = 0.34 min; [M+H]⁺ = 316.34。

40

【0513】

BB7.02: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-ア

50

ミド

7. 02 a: rac-(3R*, 4S*)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル
表題化合物を、構成要素、rac-(3S*, 4R*)-4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステルを出発物質として、手順7. 01 aに従って製造する。LC-MS法A $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 393.26$ 。

【0514】

7. 02 b: rac-(3R*, 4R*)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

10

表題化合物を、構成要素7. 0 aを出発物質として、手順7. 01 bに従って製造する。
LC-MS法A: $t_R = 0.96 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 393.23$ 。

【0515】

7. 02 c: rac-(3R*, 4R*)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

表題化合物を、構成要素7. 02 bを出発物質として、手順7. 01 cに従って製造する；
LC-MS法A $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 379.25$ 。

【0516】

7. 02 d: rac-(3R*, 4R*)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20

表題化合物を、構成要素7. 02 cを出発物質として、手順7. 01 dに従って製造する；
LC-MS法A: $t_R = 0.88 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 496.25$ 。

【0517】

7. 02 e: rac-[(3R*, 4R*)-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル

表題化合物を、構成要素7. 02 dを出発物質として、手順7. 01 eに従って製造する。
LC-MS法D $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 396.27$ 。

30

【0518】

7. 02 f: rac-[(3R*, 4*)-1-シクロプロピルメチル-3-(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピルカルバモイル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 ベンジルエステル

表題化合物を、構成要素7. 02 eを出発物質として、手順7. 01 fに従って製造する。
LC-MS法A: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 450.09$ 。

【0519】

7. 02: rac-(3R*, 4R*)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド

表題化合物を、構成要素7. 02 fを出発物質として、手順7. 01に従って製造する。
LC-MS法A: $t_R = 0.37 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 316.29$ 。

40

【0520】

実施例7. 001: (3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド

(3S, 4S)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド (50 mg、0.16 mmol) をDMF (5 mL) 中に溶解したものに、4-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 (35.7 mg、0.08 mmol) を添加

50

する。D I P E A (0.067 mL、0.396 mmol)、次いでH A T U (72.3 mg、0.19 mmol)を添加する。反応混合物をR Tにて21 h 攪拌する。粗製の混合物に2 M H C l 溶液を0.28 mmol まで添加して沈殿物を溶解させ、清澄な溶液を方法Eを用いてp r e p. L C - M S で直接精製する。L C - M S Q C 法: $t_R = 0.60 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 523.1$ 。

【0521】

上記の一般的手順 I 又は J の1つを、構造A-4のそれぞれのカルボン酸又はエステル ($L^1 = OH$ 又は O -アルキル) と組み合わせて構成要素B B-7.01~B B-7.02に適用することにより、下記の表5に記載の実施例7.002~7.016の化合物を製造する。上記の構造A-4のカルボン酸又はエステル ($L^1 = OH$ 又は O -アルキル) は、市販されているか、又は、上記の方法に従って／と同様に製造される。下記の表5中の質量分析の値は測定値である。

10

【0522】

エナンチオマーとして純粋な化合物を、上記のキラル分取用クロマトグラフ法の1つを用いることにより得る。

【0523】

【表 5 1】

表 5 : 実施例 7. 002 ~ 7. 016

実施例 番号	物質名	LC-MS	
		t _R (min)	質量分析 [M+H] ⁺
7.002	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- [(5-オ- トリル-イソキサゾール-3-カルボニル) -アミノ] -ピペ リジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロ プロピル) -アミド	0.60	501.4
7.003	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (3, 4-ジメチル-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン- 2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.70	515.1
7.004	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾ ール-4-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	1.0	523.2
7.005	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジメチル-フェニル) -イソキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン- 2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.70	515.1
7.006	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -イソキサゾール-5-カルボニ ル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジ ン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.60	523.1
7.007	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (4 -フルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -ア ミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2- イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	505
7.008	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾ ール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.5	524
7.009	(3S, 4S) - 4- { [5- (4-シアノ-フェニル) -イソ キサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -1-シクロプロピ ルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2- イル-シクロプロピル) -アミド	0.5	512
7.010	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [4- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン- 2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	523.4
7.011	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -オキサゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン- 2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	523

【0524】

【表 5 2】

7.012	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	1.0	541.4
7.013	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (3, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソオキサゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	523
7.014	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [3- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソチアゾール-5-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	539
7.015	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - イソチアゾール-3-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	539.1
7.016	(3S, 4S) - 1-シクロプロピルメチル-4- { [5- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール-2-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド	0.6	540.1

【0525】

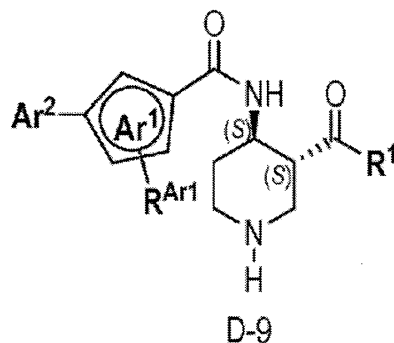
式 (I) のピペリジンの合成の一般的方法 I

構成要素：

構造 D-9 の構成要素の製造

【0526】

【化 2 6】



【0527】

BB8. 01: (3S, 4S) - 4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド

8. 01a: (3R, 4S) - 4- { [1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボニル] -アミノ} -ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル

(3R, 4S) - 4-アミノ-ピペリジン-1, 3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル (1400mg, 5.14mmol) を DMF (50 mL) 中に溶解したものに、RTにて、1- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-カルボン酸 (1157mg, 5.14mmol) を添加する。DIPEA (4.67mL, 26.7mmol)、次いでHATU (2346mg, 6.17mmol) を添加する。反応混合物をRTにて一晩撹拌する。粗製の混合物

を塩基性条件で *Prep* HPLC により精製する。表題化合物を薄黄色の固体として得る。LC-MS 法 A: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 480.11$ 。

【0528】

8.01b: (3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

(3R, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル (1587mg、3.41mmol) を、EtOH (14.9mL、256mmol) 及び EtOAc (7.36mL、75mmol) 中に溶解したものに、ナトリウムメトキシ粉末 (776mg、13.6mmol) を、アルゴン雰囲気下、RT にて一度に添加する。反応混合物を RT にて一晩攪拌する。反応混合物を sat. aq. NH_4Cl (200mL) でクエンチし、DCM で 2 回抽出する (2 x 250mL)。有機抽出物を合わせたものを MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮する。粗製物を塩基性条件で *Prep* HPLC により精製する。LC-MS 法 A: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 480.13$ 。

【0529】

8.01c: (3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル

(3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル (1000mg、2.09mmol) を THF (30mL) 中に溶解したものに、1M NaOH (7mL、6.26mmol) を添加する。混合物を RT にて 4h 攪拌する。2M HCl (3.7mL、6.47mmol、3.1eq) を添加して pH を 3 とし、乾固するまで THF を蒸発させる。白色の固体を高真空下で一晩乾燥させる。LC-MS 法 A: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 451.8$ 。

【0530】

8.01d: (3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

(3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (500mg、1.11mmol) を DMF (12mL) 中に溶解した溶液を、1 - (ピリジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - アミン 二塩酸塩 (226mg、1.11mmol)、DIPEA (1.01mL、5.76mmol) 及び HATU (5.35mg、1.33mmol) で処理する。混合物を RT にて 2h 攪拌する。飽和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 及び DCM (20mL) を添加し、水相を DCM で 2 回抽出し (2 x 20mL)、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗製物を塩基性条件を用いて *Prep* HPLC で精製する。表題化合物を白色の固体として得る。LC-MS 法 A: $t_R = 0.77 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 568.29$ 。

【0531】

8.01: (3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド 塩酸塩

(3S, 4S) - 4 - { [1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (1 - ピリジン - 2 - イル - シクロプロピルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2

10

20

30

40

50

0.5 mg、0.361 mmol) を、RTにて、ジオキサン (8 mL) 中に溶解する。ジオキサン中のHClの4M溶液 (1 mL、4 mmol) を添加し、反応液をRTにて1 h 攪拌する。反応混合物を濃縮する。白色の固体を高真空下で一晩乾燥させる。LC-MS A: t_R = 0.50 min; [M+H]⁺ = 467.83。

【0532】

BB 8.02: (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド 塩酸塩

8.02a: (3R, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

(3R, 4S) - 4 - アミノ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル及び5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボン酸 リチウム塩を、手順8.01aに従って処理することにより、表題化合物を製造する。LC-MS法A: t_R = 1.07 min; [M+H]⁺ = 480.16。

【0533】

8.02b: (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - エチルエステル

表題化合物を、構成要素8.02aを出発物質として、手順8.01bに従って製造する; LC-MS法A: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 480.16。

【0534】

8.02c (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル

表題化合物を、構成要素8.02bを出発物質として、手順8.01cに従って製造する; LC-MS法A: t_R = 0.91 min; [M+H]⁺ = 452.18。

【0535】

8.02d: (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピルカルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

表題化合物を、8.02c及び1 - (ピリミジン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - アミン 塩酸塩を出発物質として、手順8.01dに従って製造する; LC-MS法A: t_R = 0.93 min; [M+H]⁺ = 569.24。

【0536】

8.02: (3S, 4S) - 4 - { [5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - ピリミジン - 2 - イル - シクロプロピル) - アミド 塩酸塩

表題化合物を、構成要素2.04cを出発物質として、上記の手順8.01に従って製造する; LC-MS法A: t_R = 0.62 min; [M+H]⁺ = 469.16。

【0537】

構成要素:

構造2のアミンの製造

【0538】

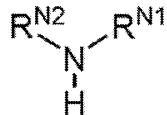
10

20

30

40

【化 2 7】



2

【0 5 3 9】

BB-9. 01 1- (1-オキシ-ピリミジン-2-イル) -シクロプロピルアミン 塩酸塩

10

9. 01a: [1- (1-オキシ-ピリミジン-2-イル) -シクロプロピル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

(1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (200mg、0. 834mmol) をDCM (5mL) 中に溶解したものに、0℃にて、3-クロロ過安息香酸 (226mg、0. 917mmol) を少しずつ添加する。反応混合物をRTにて72h攪拌する。混合物をDCM (20mL) で希釈し、aq. sat. NaHCO₃ (20mL) で洗浄する。有機相を分離し、水相をDCM (20mL) で抽出する。有機相を合わせたものをMgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗製物を塩基性条件を用いてPrep HPLCで精製する。表題化合物を白色の固体として得る。LC-MS法A: t_R = 0. 77min; [M+H]⁺ = 568. 29。表題化合物を黄色がかった粉末として得る; LC-MS法A: t_R = 0. 60min; [M+H]⁺ = 252. 27。

20

【0 5 4 0】

9. 01: 1- (1-オキシ-ピリミジン-2-イル) -シクロプロピルアミン 塩酸塩

[1- (1-オキシ-ピリミジン-2-イル) -シクロプロピル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (74mg、0. 29mmol) をRTにてMeOH (3mL) 中に溶解させる。ジオキサン中のHClの4M溶液 (0. 44mL、1. 77mmol) を添加し、反応混合物をRTにて18h攪拌する。溶媒を蒸発させて、表題化合物を黄色がかった固体として得る; LC-MS法A: t_R = 0. 21min; [M+H]⁺ = 152. 31。

30

【0 5 4 1】

参照実施例

参照実施例1

rac- (3R*, 4R*) -4- [(5-シクロプロピル-イソオキサゾール-3-カルボニル) -アミノ] -1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド

構成要素7. 02及び5-シクロプロピル-イソオキサゾール-3-カルボン酸を出発物質として、実施例7. 001の製造に対して記載した手順に従って、表題化合物を製造する。LC-MS法A: t_R = 0. 61min; [M+H]⁺ = 451. 27。

40

【0 5 4 2】

カラム、Chiralpak IC、5mm、4. 6x250mmを用い; A (CO₂) とB (DCM/MeOH/DEA 50:50:01) の混合物を溶出液として用いた、rac- (3R*, 4R*) -4- [(5-シクロプロピル-イソオキサゾール-3-カルボニル) -アミノ] -1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミドのキラル分取用SFCにより、両エナンチオマーを得る:

参照化合物1a: (3R, 4R) -4- [(5-シクロプロピル-イソオキサゾール-3-カルボニル) -アミノ] -1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル) -アミド又は(3S, 4S) -4-

50

〔（５－シクロプロピル－イソオキサゾール－３－カルボニル）－アミノ〕－１－シクロプロピルメチル－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド

キラルHPLC $t_R = 1.80 \text{ min}$; QC LC-MS法: $t_R = 0.5 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 451$; $IC_{50} : > 10000 \text{ nM}$ 。

【0543】

参照化合物1b: （３R，４R）－４－〔（５－シクロプロピル－イソオキサゾール－３－カルボニル）－アミノ〕－１－シクロプロピルメチル－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド又は（３S，４S）－４－〔（５－シクロプロピル－イソオキサゾール－３－カルボニル）－アミノ〕－１－シクロプロピルメチル－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド

キラルHPLC $t_R = 2.48 \text{ min}$; QC LC-MS法: $t_R = 0.5 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 451.3$; $IC_{50} : > 10000 \text{ nM}$ 。

【0544】

参照実施例2

（３R，４S）－１－シクロプロピルメチル－４－〔〔５－（２，４－ジフルオロフェニル）－イソオキサゾール－３－カルボニル〕－アミノ〕－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド及び（３S，４R）－１－シクロプロピルメチル－４－〔〔５－（２，４－ジフルオロフェニル）－イソオキサゾール－３－カルボニル〕－アミノ〕－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド

工程1: rac-（３R^{*}，４S^{*}）－４－〔〔５－（２，４－ジフルオロフェニル）－イソオキサゾール－３－カルボニル〕－アミノ〕－ピペリジン－１，３－ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル

構成要素6.01cを出発物質として、THF/H₂O中のNaOH、次いでaq. HClで処理することにより、手順2.01cに従って表題化合物を製造する；LC-MS法A: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 452.22$ 。

【0545】

工程2: rac-（３R^{*}，４S^{*}）－４－〔〔５－（２，４－ジフルオロフェニル）－イソオキサゾール－３－カルボニル〕－アミノ〕－３－（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピルカルバモイル）－ピペリジン－１－カルボン酸 tert-ブチルエステル

表題化合物を、工程1及び1-（ピリミジン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン塩酸塩を出発物質として、手順2.01dに従って製造する；LC-MS法A: $t_R = 1.06 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 569.33$ 。

【0546】

工程3: rac-（３R^{*}，４S^{*}）－４－〔〔５－（２，４－ジフルオロフェニル）－イソオキサゾール－３－カルボニル〕－アミノ〕－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド

表題化合物を、工程2を出発物質として、手順2.01に従って製造する；LC-MS法A: $t_R = 0.74 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 469.14$ 。

【0547】

工程4: rac-（３R^{*}，４S^{*}）－１－シクロプロピルメチル－４－〔〔５－（２，４－ジフルオロフェニル）－イソオキサゾール－３－カルボニル〕－アミノ〕－ピペリジン－３－カルボン酸（１－ピリミジン－２－イル－シクロプロピル）－アミド

表題化合物を、工程3を出発物質として、方法Dに従って製造する；LC-MS法A: $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 523.18$ 。

【0548】

カラム、Chiral Pak IC、5mm、4.6 x 250mmを用い；A（10%

10

20

30

40

50

ヘプタン、0.05% DEA) と B (90% EtOH、0.05% DEA) の混合物を溶出液として用い、1.2 mL/min の流速で、rac-(3R*, 4S*)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミドのキラル分取用 HPLC を行い、両エナンチオマーを得る：

参照実施例 2 a : (3R, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド
キラル HPLC $t_R = 12.01 \text{ min}$; QC LC-MS 法: $t_R = 0.7 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 523.1$; $IC_{50} : > 10000 \text{ nM}$ 。

10

【0549】

参照実施例 2 b : (3S, 4R)-1-シクロプロピルメチル-4-{[5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド
キラル HPLC $t_R = 18.35 \text{ min}$; QC LC-MS 法: $t_R = 0.7 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 523.4$; $IC_{50} : 2250 \text{ nM}$ 。

【0550】

参照実施例 3

(3S, 4S)-1-シクロプロピルメチル-4-[(5-フェニル-イソオキサゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド

20

参照実施例 3 を、(3S, 4S)-4-アミノ-1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-3-カルボン酸 (1-ピリミジン-2-イル-シクロプロピル)-アミド及び 4-フェニル-イソオキサゾール-3-カルボン酸を出発物質として、実施例 7.001 に従って製造する。LC-MS 法 A: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 487.13$ 。 $IC_{50} : 1330 \text{ nM}$ 。

【0551】

特定の実施例化合物の NMR 定性分析データを表 6 に要約する。

【0552】

30

【表 5 3】

表 6 : 特定の実施例化合物の¹H NMRデータ

実施例	化学シフト(δ) (百万分率 (ppm))	溶媒
1.004	(400MHz) δ : 8.72(d, J=8.6Hz, 1H)、8.08-8.01(m, 1H)、7.60-7.54(m, 1H)、7.36-7.30(m, 1H)、7.08(d, J=2.7Hz, 1H)、4.10-4.05(m, 1H)、3.78-3.72(m, 2H)、3.22-3.15(m, 1H)、2.93-2.81(m, 4H)、2.29-2.19(m, 3H)、1.90-1.68(m, 9H)、1.61-1.54(m, 2H)、1.20-1.15(m, 5H)。	DMSO-d6
1.095	(400MHz) δ : 8.93(s, 1H)、8.54(d, J=8.6Hz, 1H)、7.94-7.86(m, 1H)、7.71-7.64(m, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、4.15-4.05(m, 1H)、3.25-3.17(m, 1H)、3.07(s, 3H)、2.88-2.81(m, 2H)、2.75(s, 3H)、2.32-2.16(m, 3H)、1.80-1.72(m, 5H)、1.63-1.55(m, 2H)、1.18-1.14(m, 5H)。	DMSO-d6
1.107	(400MHz) δ : 8.80(d, J=8.8Hz, 1H)、7.51(dd, J=9.2, 9.2Hz, 2H)、7.15(s, 1H)、4.38-4.31(m, 1H)、4.17-4.11(m, 1H)、4.05-3.91(m, 1H)、3.83-3.69(m, 2H)、3.02-2.96(m, 2H)、2.77-2.68(m, 1H)、2.27(dd, J=6.4, 12.7Hz, 1H)、2.19-1.98(m, 5H)、1.83-1.76(m, 1H)、1.69-1.59(m, 1H)、0.83(dd, J=6.2, 6.2Hz, 1H)、0.48-0.44(m, 2H)、0.10-0.05(m, 2H)。	DMSO-d6
1.113b	(400MHz) δ : 8.57(d, J=8.8Hz, 1H)、7.53-7.45(m, 2H)、7.14(d, J=1.2Hz, 2H)、3.95-3.87(m, 2H)、3.12(s, 3H)、2.97(d, J=11.2Hz, 2H)、2.62-2.54(m, 1H)、2.21-2.17(m, 2H)、2.13-1.95(m, 2H)、1.82(dd, J=3.4, 13.0Hz, 1H)、1.57-1.48(m, 1H)、1.11(s, J=5.1Hz, 6H)、0.87-0.77(m, 1H)、0.45(d, J=7.1Hz, 2H)、0.09-0.05(m, 2H)。	DMSO-d6
1.118a	(400MHz) δ : 8.99(s, 1H)、8.57-8.47(m, 2H)、8.22(d, J=8.1Hz, 1H)、7.94-7.87(m, 1H)、7.72-7.64(m, 2H)、7.39-7.35(m, 1H)、7.31-7.22(m, 2H)、4.93-4.87(m, 1H)、4.06-4.01(m, 1H)、2.95-2.91(m, 2H)、2.80-2.73(m, 1H)、2.15-1.97(m, 2H)、1.88-1.74(m, 2H)、1.59-1.45(m, 5H)、1.34-1.27(m, 2H)、1.23(s, 1H)、1.17-1.13(m, 3H)。	DMSO-d6
1.189	(400MHz) δ : 8.43-8.51(m, 4H)、7.99(s, 1H)、7.97(s, 1H)、7.92(d, J=2.1Hz, 1H)、7.66(dd, J ₁ =2.2Hz, J ₂ =8.5Hz, 1H)、7.38(s, 1H)、7.18(t, J=4.9Hz, 1H)、3.99(m, 1H)、2.70-3.18(m, 3H)、1.80-2.23(m, 6H)、1.48(d, J=3.8Hz, 1H)、1.36-1.40(m, 2H)、1.16(m, 1H)、0.83(m, 1H)、0.49-0.50(m, 2H)、0.10(d, J=0.7Hz, 2H)。	DMSO-d6
2.019a	(400MHz) δ : 8.72(d, J=8.6Hz, 1H)、8.07-8.00(m, 1H)、7.58-7.51(m, 1H)、7.35-7.29(m, 1H)、7.08(d, J=2.9Hz, 1H)、4.14-4.05(m, 1H)、3.19-3.15(m, 1H)、3.05(s, 3H)、2.98-2.92(m, 2H)、2.76(s, 3H)、2.51(s, 1H)、2.00-1.92(m, 2H)、1.80-1.76(m, 3H)、1.62-1.59(m, 3H)、1.48(t, J=5.5Hz, 2H)、1.38-1.29(m, 2H)。	DMSO-d6

【0 5 5 3】

【表 5 4】

2.031	(400MHz) δ : 8.73(d, J=8.6Hz, 1H)、8.08-8.01(m, 1H)、7.60-7.53(m, 1H)、7.36-7.30(m, 1H)、7.09(d, J=2.9Hz, 1H)、4.11-4.04(m, 1H)、3.20-3.14(m, 2H)、3.06(s, 3H)、2.82-2.80(m, 1H)、2.76(s, 3H)、2.71-2.63(m, 1H)、1.88-1.53(m, 8H)、1.08(d, J=19.3Hz, 6H)。	DMSO-d6	10
2.073	(400MHz) δ : 8.49-8.55(m, 3H)、8.44(s, 1H)、8.05-8.09(m, 1H)、7.62(d, J=2.5Hz, 1H)、7.57-7.60(m, 1H)、7.32-7.37(m, 1H)、7.16-7.19(m, 2H)、3.96(dd, J ₁ =4.2Hz, J ₂ =8.5Hz, 1H)、2.92(d, J=9.7Hz, 1H)、2.74-2.80(m, 2H)、2.62-2.68(m, 1H)、2.32(m, 1H)、2.29(s, 1H)、2.17-2.19(m, 1H)、1.85-1.89(m, 1H)、1.46-1.56(m, 1H)、1.36-1.40(m, 1H)、1.09(m, 2H)、0.99(d, J=6.5Hz, 6H)。	DMSO-d6	
2.074	(400MHz) δ : 8.57(d, J=8.5Hz, 1H)、8.45-8.50(m, 3H)、8.08(m, 1H)、7.60(m, 1H)、7.34(td, J ₁ =2.2Hz, J ₂ =8.5Hz, 1H)、7.16-7.19(m, 2H)、3.98(dd, J ₁ =3.6Hz, J ₂ =8.1Hz, 1H)、2.92(d, J=9.1Hz, 1H)、2.63-2.82(m, 3H)、1.74-1.99(m, 7H)、1.46-1.65(m, 4H)、1.35-1.39(m, 1H)、1.06-1.10(m, 2H)。	DMSO-d6	
3.003b	(500MHz) δ : 9.26(d, J=8.5Hz, 1H)、8.18-8.13(m, 1H)、7.64(m, 1H)、7.39(td, J ₁ =8.3Hz, J ₂ =2.1Hz, 1H)、4.10(m, 1H)、3.21-3.15(m, 1H)、3.07(s, 3H)、2.90-2.78(m, 2H)、2.76(s, 3H)、2.38-2.25(m, 2H)、2.17(t, J=11.2Hz, 1H)、1.85-1.82(m, 1H)、1.76-1.68(m, 4H)、1.63-1.56(m, 2H)、1.30-1.15(m, 4H)、1.07(m, 1H)。	DMSO-d6	20
3.015	(400MHz) δ : 8.98(d, J=8.8Hz, 1H)、8.56(s, 1H)、8.32(d, J=4.6Hz, 1H)、7.99-7.93(m, 1H)、7.78(d, J=3.3Hz, 1H)、7.52(m, 1H)、7.34-7.20(m, 3H)、7.01-6.98(m, 1H)、4.05-4.02(m, 1H)、3.11-3.01(m, 2H)、2.86-2.80(m, 1H)、2.51(s)、2.29-2.01(m, 4H)、1.85-1.82(m, 1H)、1.68-1.64(m, 1H)、1.49-1.44(m, 1H)、1.31(m, 1H)、0.87-0.82(m, 1H)、0.48(m, 2H)、0.09(m, 2H)。	DMSO-d6	30
3.019	(400MHz) δ : 9.35(d, J=8.3Hz, 1H)、8.15-8.07(m, 1H)、7.60-7.53(m, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、4.15-4.04(m, 1H)、3.06(s, 3H)、2.93-2.80(m, 3H)、2.77(s, 3H)、2.34-2.12(m, 3H)、1.87-1.81(m, 1H)、1.76-1.72(m, 4H)、1.65-1.52(m, 2H)、1.24-1.18(m, 4H)、1.14-1.04(m, 1H)。	DMSO-d6	
4.005	(400MHz) δ : 8.70(d, J=8.5Hz, 1H)、7.61(d, J=2.3Hz, 1H)、7.58-7.56(m, 1H)、7.33(td, J ₁ =8.5Hz, J ₂ =1.9Hz, 1H)、7.09(d, J=2.8Hz, 1H)、4.12-4.03(m, 1H)、3.13(td, J ₁ =10.7Hz, J ₂ =3.3Hz, 1H)、3.06(s, 3H)、2.88-2.77(m, 5H)、2.38-2.12(m, 2H)、1.83(dd, J ₁ =12.5Hz, J ₂ =3.9Hz, 1H)、1.73(d, J=7.3Hz, 4H)、1.57(m, 2H)、1.25-1.02(m, 6H)。	DMSO-d6	
4.032	(400MHz) δ : 8.57(d, J=8.5Hz, 1H)、8.51(d, J=4.8Hz, 2H)、8.47(s, 1H)、8.05-8.11(m, 1H)、7.59-7.62(m, 1H)、7.35(m, 1H)、7.14-7.21(m, 2H)、3.94-4.04(m, 1H)、3.32-3.40(m, 1H)、3.13-3.19(m, 1H)、2.95-3.03(m, 1H)、2.67-2.77(m, 1H)、2.45-2.60(m, 19H)、2.16-2.27(m, 2H)、2.09-2.14(m, 1H)、1.98-2.04(m, 1H)、1.84-1.90(m, 1H)、1.55-1.66(m, 1H)、1.48-1.52(m, 1H)、1.35-1.40(m, 1H)、1.04-1.14(m, 2H)、0.81-0.89(m, 1H)、0.45-0.52(m, 2H)、0.04-0.14(m, 2H)。	DMSO-d6	40

【0 5 5 4】

【表 5 5】

4.033	(400MHz) δ :8.76(d, J=8.6Hz, 1H)、8.37(d, J=4.4Hz, 1H)、8.09-8.02(m, 2H)、7.59-7.51(m, 1H)、7.40-7.29(m, 3H)、7.15-7.06(m, 2H)、3.99-3.89(m, 1H)、3.07-2.99(m, 2H)、2.81-2.73(m, 1H)、2.24-2.16(m, 2H)、2.12-1.98(m, 2H)、1.88-1.82(m, 1H)、1.62-1.55(m, 1H)、1.51(s, 3H)、1.43(s, 3H)、0.86-0.82(m, 1H)、0.51-0.45(m, 2H)、0.10-0.05(m, 2H)。	DMSO-d6
4.052	(400MHz) δ :8.57(d, J=8.5Hz, 1H)、8.48-8.51(m, 3H)、8.08(m, 1H)、7.59(m, 1H)、7.34(m, 1H)、7.16-7.20(m, 2H)、4.00(d, J=11.8Hz, 1H)、3.15-3.18(m, 1H)、3.00-3.03(m, 1H)、2.72-2.78(m, 3H)、2.32(d, J=11.6Hz, 1H)、2.21(m, 1H)、1.84-1.87(m, 1H)、1.62-1.65(m, 1H)、1.49(d, J=6.0Hz, 1H)、1.35-1.39(m, 1H)、0.99-1.10(m, 4H)、0.66-0.70(m, 2H)。	DMSO-d6
4.055	(400MHz) δ :8.94-9.02(m, 2H)、8.81(d, J=0.7Hz, 1H)、8.34(m, 1H)、8.09-8.14(m, 2H)、7.59-7.60(m, 1H)、7.26-7.37(m, 3H)、4.18(s, 1H)、3.26-3.46(m, 7H)、1.96-1.98(m, 1H)、1.47-1.52(m, 2H)、1.15-1.19(m, 2H)、1.00-1.03(m, 1H)、0.56-0.58(m, 2H)、0.25-0.25(m, 2H)。	DMSO-d6
4.081	(400MHz) δ :8.88(s, 1H)、8.73(d, J=8.6Hz, 1H)、8.58(s, 1H)、8.48(s, 2H)、8.06-8.12(m, 1H)、7.57-7.63(m, 1H)、7.35(t, d, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H)、7.12(d, J=3.0Hz, 1H)、4.00-4.03(m, 1H)、3.34(s, 4H)、2.99-3.08(m, 2H)、2.68-2.72(m, 1H)、2.01-2.25(m, 4H)、1.81-1.85(m, 1H)、1.61-1.62(m, 1H)、1.05-1.30(m, 1H)、0.74-0.86(m, 3H)、0.47(d, J=7.8Hz, 2H)、0.08(s, 2H)。	DMSO-d6
4.101	(400MHz) δ :8.54(d, J=8.0Hz, 1H)、8.50(d, J=4.7Hz, 2H)、8.47(s, 1H)、8.05-8.11(m, 1H)、7.57-7.63(m, 1H)、7.32-7.36(m, 1H)、7.17(m, 2H)、3.90-4.00(m, 1H)、3.30-3.38(m, 3H)、3.12-3.18(m, 1H)、2.97-3.03(m, 1H)、2.68(ddd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=6.3$ Hz, 1H)、2.51(s, 46H)、2.18-2.23(m, 1H)、2.08-2.14(m, 1H)、1.86-1.93(m, 1H)、1.47-1.57(m, 2H)、1.36-1.40(m, 1H)、1.05-1.15(m, 11H)。	DMSO-d6
4.102	(400MHz) δ :8.59-8.63(m, 3H)、8.04-8.10(m, 2H)、7.61(d, J=2.5Hz, 1H)、7.56-7.59(m, 1H)、7.31-7.35(m, 1H)、7.25(t, J=4.8Hz, 1H)、7.16(d, J=3.0Hz, 1H)、3.87(d, J=11.9Hz, 1H)、3.34(s, 2H)、2.96-3.01(m, 1H)、2.67-2.71(m, 2H)、2.19(d, J=5.8Hz, 2H)、1.97-2.05(m, 1H)、1.82-1.86(m, 1H)、1.51-1.58(m, 6H)、0.81-0.83(m, 1H)、0.45-0.48(m, 2H)、0.07(q, J=4.7Hz, 2H)。	DMSO-d6

10

20

30

【0555】

I I. 生物学的アッセイ

40

In vitro アッセイ

式 (I) の化合物の CXCR7 受容体に対するアンタゴニスト活性を、下記の実験方法に従って測定する。

【0556】

アッセイには、invitrogen の Tango CXCR7-bla U2OS 細胞株を用いる。これらの細胞は、Tango GPCR-bla U2OS 親株細胞に安定に取り込まれた TEV プロテアーゼ部位及び Gal4-VP16 転写因子に結合したヒトヒトケモカイン受容体 CXCR7 を含む。この親株細胞は、UAS 応答配列の制御化で、ベクターアレスチン/TEV プロテアーゼ融合タンパク質及びベクターラクタマーゼレポーター遺伝子を安定に発現する。リガンドが結合し、受容体が活性化すると、プロテア

50

ーゼー付加ベーターアレスチン分子が、プロテアーゼ開裂部位を介してC-末端で転写因子に結合したCXCR7に動員される。プロテアーゼは転写因子をCXCR7から開裂し、それが核に移動し、ベーターラクタマーゼの発現を活性化する。FRET対応基質（FRET-enabled substrate）によりベーターラクタマーゼの発現の検出が可能である。

【0557】

Tango CXCR7-bla U2OS細胞を0.05%トリプシン-EDTAで培養皿から剥がし、生育培地（McCoy's 5A90%（v/v）、透析FCS10%（v/v）、0.1mMのNEAA、25mMのHEPES（pH7.3）、1mMのピルビン酸ナトリウム、P/S1%（v/v）、50μg/mlのハイグロマイシン、1000μg/mlのジェネティシン、200μg/mlのゼオシン）中に回収し、遠心し、アッセイ培地（McCoy's 5A90%（v/v）、透析FCS1%（v/v）、0.1mMのNEAA、25mMのHEPES（pH7.3）、P/S1%（v/v））に再懸濁する。384ウェルプレート（黒色側壁、透明底）に、1ウェル当たり10000細胞（30μl）を蒔く。プレートを、37℃/5%CO₂で24時間インキュベートする。試験化合物をDMSO中に溶解して10mMとし、用量反応曲線の最終濃度の500倍の濃度に、DMSOで段階希釈する。次いで、化合物をアッセイ培地で1:100希釈し、最終濃度の5倍にする。アッセイプレートに、希釈した化合物を1ウェル当たり10μl添加し、37℃で15分間インキュベートする。その後、CXCL12/SDF1-αを、アッセイ培地で最終濃度（受容体活性化のEC80値）の5倍に希釈し、1ウェル当たり10μlをアッセイプレートに添加する。アゴニストは受容体の活性化、従ってベーターアレスチンの動員を引き起こす。アンタゴニストとして作用する化合物はこの活性化を減少させる。プレートを37℃にて22時間インキュベートする。1ウェル当たり10μlの検出試薬（LiveBlaZer（登録商標）-FRET B/G（CCF4-AM）基質）をアッセイプレートに移し、プレートを、遮光して、室温にて2時間インキュベートする。蛍光カウントを測定する（Scan1:Ex409/20nm、Em460/30nm、Scan2:Ex409/20nm、Em530/30nm）。算出發光比をIC50の決定に使用する。算出されるEC₅₀値は、その日の細胞アッセイのやり方によって変動しうる。この種の変動は、当業者に公知である。数回の測定による平均IC₅₀値を、幾何平均値とする。

【0558】

10

20

30

【表 5 6】

表 7:

実施例 番号	IC ₅₀ [nmol/l]	実施例 番号	IC ₅₀ [nmol/l]	実施例 番号	IC ₅₀ [nmol/l]	実施例 番号	IC ₅₀ [nmol/l]
1.001	1	1.118a	75	2.016b	63	4.009	573
1.001a	0.3	1.119	146	2.017	73	4.01	6
1.001b	302	1.12	789	2.018	145	4.011	43
1.002	2	1.121	4	2.019	126	4.012	49
1.002a	359	1.121a	742	2.019a	44	4.013	145
1.002b	1	1.121b	2	2.02	248	4.014	363
1.003	564	1.122	10	2.021	293	4.015	783
1.004	764	1.122a	525	2.022	155	4.016	463
1.005	198	1.122b	17	2.023	37	4.017	114
1.006	414	1.123	15	2.023a	9	4.018	343
1.007	780	1.123a	4	2.023b	26	4.019	151
1.008	394	1.124	16	2.024	101	4.02	222
1.009	66	1.125	81	2.025	435	4.021	126
1.01	82	1.125a	30	2.026	249	4.022	369
1.011	282	1.126	49	2.027	745	4.023	69
1.012	58	1.127	360	2.028	60	4.024	56
1.013	238	1.128	124	2.029	60	4.025	439
1.014	289	1.129	105	2.03	74	4.026	15
1.015	429	1.129a	647	2.031	558	4.027	8
1.016	275	1.129b	35	2.032	192	4.028	32
1.017	489	1.13	140	2.033	132	4.029	2
1.018	317	1.131	102	2.034	87	4.03	1
1.019	145	1.132	410	2.035	121	4.031	4
1.02	198	1.133	594	2.036	165	4.032	3
1.021	282	1.134	266	2.037	161	4.033	0.3
1.022	198	1.135	592	2.038	99	4.034	255
1.023	743	1.136	202	2.039	83	4.035	56
1.024	118	1.137	919	2.04	475	4.036	127
1.025	51	1.138	816	2.045	114	4.037	280
1.026	627	1.138a	437	2.046	16	4.038	522
1.027	117	1.138b	83	2.047	145	4.039	393
1.028	916	1.139	50	2.048	501	4.04	86
1.029	315	1.139a	790	2.049	709	4.041	96
1.03	201	1.139b	29	2.05	15	4.042	74
1.031	855	1.14	358	2.051	42	4.043	158
1.032	154	1.141	379	2.052	267	4.044	75
1.033	591	1.142	472	2.053	26	4.045	164
1.034	772	1.143	719	2.054	138	4.046	290
1.035	520	1.144	178	2.055	49	4.047	318
1.036	693	1.145	363	2.056	48	4.048	247
1.037	295	1.146	904	2.057	50	4.049	148
1.038	490	1.147	443	2.058	347	4.05	21

【0 5 5 9】

【表 5 7】

1.039	492	1.148	769	2.059	169	4.051	356
1.04	7	1.149	276	2.06	4	4.052	24
1.041	91	1.15	155	2.061	41	4.053	1
1.042	532	1.151	554	2.062	23	4.054	1
1.043	843	1.152	569	2.062a	298	4.055	16
1.044	556	1.153	803	2.062b	14	4.056	64
1.045	565	1.154	54	2.063	219	4.057	13
1.046a	474	1.154a	46	2.064	84	4.058	90
1.047	127	1.155	315	2.065	1	4.059	61
1.048	275	1.156	92	2.066	359	4.06	60
1.049	10	1.156a	19	2.067	18	4.061	1
1.05	223	1.157	131	2.068	12	4.062	141
1.051	49	1.158	82	2.069	6	4.063	142
1.052	630	1.159	818	2.07	11	4.064	753
1.053	703	1.16	526	2.071	8	4.065	14
1.054	311	1.161	105	2.072	1	4.066	320
1.055	232	1.162	638	2.073	20	4.067a	20
1.056	4	1.163	953	2.074	25	4.067b	2
1.057	1	1.164	267	2.075	554	4.068	1
1.058	1	1.165	92	2.076	71	4.069	153
1.059	140	1.165a	43	2.077	112	4.07	73
1.06	727	1.165b	537	2.078	72	4.071	212
1.061	49	1.166	52	2.079	38	4.072	16
1.062	16	1.167	134	2.08	311	4.072a	8
1.063	107	1.168	728	2.081	118	4.073	173
1.064	968	1.169	5	2.082	342	4.074	27
1.065	567	1.17	16	2.083	777	4.075	2
1.066	16	1.170a	33	2.084	8	4.076	97
1.067	319	1.171	16	2.085	179	4.077	4
1.068	512	1.171a	7	2.086	111	4.078	64
1.069	556	1.171b	446	2.087	84	4.078b	15
1.07	559	1.172	72	2.088	45	4.079a	186
1.071	4	1.173	110	2.089	975	4.079b	18
1.072	32	1.174	36	2.09	3	4.08	46
1.073	118	1.175	673	2.091	62	4.080a	851
1.074	9	1.176	6	2.092	95	4.080b	15
1.075	44	1.176a	5	2.093	26	4.081	426
1.076	604	1.177	5	2.094	2	4.082	20
1.077	443	1.178	7	2.095	18	4.083	11
1.078	193	1.179	50	2.096	634	4.084	232
1.079	510	1.18	235	2.097	650	4.084b	77
1.08	564	1.181	104	2.098	94	4.085	61
1.081	118	1.182	218	2.099	343	4.086	472
1.082	445	1.183	79	2.1	396	4.087	342
1.083	76	1.184	3	2.101	29	4.088	138
1.084	223	1.185	9	2.102	411	4.089	299
1.085	268	1.186	37	2.103	4	4.09	34

【0 5 6 0】

【表 5 8】

1.086	154	1.187a	410	2.104	195	4.091	134
1.087	943	1.187b	981	2.105	60	4.092	126
1.088	244	1.187c	3	2.106	13	4.093	165
1.089	472	1.187d	353	2.107	114	4.094	201
1.09	35	1.188a	3	2.108	3	4.095	57
1.091	103	1.188b	519	3.001	965	4.096	33
1.092	1	1.188c	179	3.002	435	4.097	80
1.093	867	1.188d	362	3.003	105	4.098	18
1.094	100	1.189	36	3.003a	771	4.098a	12
1.095	254	1.189a	15	3.003b	54	4.099	852
1.095a	129	1.19	294	3.004	338	4.1	159
1.096	667	1.191	186	3.005	38	4.101	71
1.097	442	1.192	389	3.006	108	4.101a	18
1.098	276	1.192a	854	3.007	162	4.101b	712
1.099	131	1.192b	122	3.009	286	4.102	1
1.1	128	1.193	191	3.01	69	5.001	368
1.101	45	1.193a	97	3.011	22	5.002	857
1.102	111	1.194a	13	3.012	26	7.001	32
1.103	274	1.195	759	3.013	153	7.002	308
1.104	964	1.196	575	3.014	158	7.003	210
1.105	430	1.197	11	3.015	170	7.004	64
1.106	248	1.198	52	3.016	105	7.005	36
1.107	520	1.199	273	3.016a	90	7.006	8
1.108	581	2.001	209	3.017	661	7.007	140
1.109	902	2.002	670	3.018	198	7.008	51
1.11	535	2.003	34	3.019	778	7.009	240
1.111	332	2.004	118	3.020a	271	7.01	60
1.111a	944	2.005	25	3.020b	4	7.011	78
1.111b	114	2.006	15	3.021	40	7.012	356
1.112	227	2.007	88	3.022	28	7.013	252
1.113	118	2.008	405	3.022a	25	7.014	629
1.113a	561	2.009	10	4.001	133	7.015	201
1.113b	48	2.01	42	4.002	60	7.016	2
1.114	626	2.011	114	4.003	333	BB1.01c	206
1.115	566	2.013	28	4.004	319	BB1.18c	119
1.116	614	2.014	269	4.005	388		
1.117	68	2.015	54	4.006	149		
1.117a	39	2.016	80	4.007	52		
1.118	36	2.016a	49	4.008	150		

【0561】

本発明の化合物を、当該技術分野において周知の従来のアッセイ法を用いて、それらの一般的薬物動態及び薬理学的特性について；例えば、（ラット又は犬等の）異なる種におけるそれらのバイオアベイラビリティに関して；又は、当該技術分野において周知の従来のアッセイ法を用いて、薬物安全性及び／又は毒物学的特性に関するそれらの特性、例えば、チトクローム P 4 5 0 酵素阻害及び時間依存的阻害、プレグナン X（pregnane X）受容体（PXR）活性化、グルタチオン結合又は光毒性挙動についてさらに特徴づけてもよい。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00

- (72)発明者 ハメッド アイサオウイ
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 フィリップ ゲリー
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 フランソワ ルアンプル
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ジュリアン ポティエ
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 レティシア プゾル
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 シルビア リチャードービルドシュタイン
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファ
 ーマシューティカルズ リミテッド内
- (72)発明者 ユエン シュガン
 スイス国 4 1 2 3 アルシュビル レルヒエンヴェーグ 4 5

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表2016-520120 (JP, A)
 国際公開第2016/087370 (WO, A1)
 国際公開第2013/084241 (WO, A1)
 国際公開第2016/040515 (WO, A1)
 特表2007-505092 (JP, A)
 特表2008-500321 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)