

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-527961
(P2023-527961A)

(43)公表日 令和5年7月3日(2023.7.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 207/06 (2006.01)		C 0 7 D 207/06		4 C 0 5 0	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/12		4 C 0 5 5	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04		4 C 0 6 3	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1		4 C 0 7 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		4 C 0 8 6	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全232頁)		最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2022-566301(P2022-566301)	(71)出願人	517033241	オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニヴァーシティ OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY アメリカ合衆国 オレゴン州 9 7 2 3 9 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート 6 9 0 (74)代理人 100147485 弁理士 杉村 憲司 (74)代理人 230118913 弁護士 杉村 光嗣 (74)代理人 100181847 弁理士 大島 かおり (72)発明者 サンジヴ カール	
(86)(22)出願日	令和3年4月30日(2021.4.30)				
(85)翻訳文提出日	令和4年12月12日(2022.12.12)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/030335				
(87)国際公開番号	WO2021/222858				
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)				
(31)優先権主張番号	63/018,371				
(32)優先日	令和2年4月30日(2020.4.30)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,				
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 g p r 3 9 タンパク質のアンタゴニスト

(57)【要約】

ヒトGPR39タンパク質に対するアンタゴニストとして作用する新規な化合物が開示されている。ヒトGPR39タンパク質に対するアンタゴニストのための医薬組成物および使用方法が開示されている。特に、心血管疾患、内分泌系およびホルモン障害、癌疾患、代謝性疾患、胃腸および肝臓疾患、血液疾患、神経疾患および呼吸器疾患を含む疾患または状態の治療におけるアンタゴニストの使用 방법이、本明細書に開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

を使用する。

X_1 は、以下の群から選択される。

[化]

n_a 、0、1、2 の群から選択される整数である。

n_b 、0、1、2、3、4 の群から選択される整数である。

但し、 $n_a + n_b$ の和が 2 以上 4 以下であること。

10

または X_1 と Z_1 が一緒になって式 (Ia) の縮合環系を形成している。

[化]

R_a は、水素および $C_1 - C_3$ アルキルの群から選択される。

X_2 は、以下の群から選択される。

[化]

各例における波線

[化]

は、各 X_1 および X_2 部分が結合している結合を表す。

Y_1 は、C および N の群から選択される。

Y_2 は、C、N、S、および O の群から選択される。ただし、 Y_2 が O のとき R_4 は存在せず、 Y_2 が S のとき R_4 は存在しないか 1 回または 2 回存在することを条件とする。

20

ただし、 Y_1 、 Y_2 、1 つ以上は C であることを条件とする。

Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、それぞれ独立して C および N の群から選択される。ただし、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 の 2 つ以上は N であってはならず、さらに、 R_2 と結合したときの Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は C であるというただし書きが付される。

R_1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-NR^xR^y$ 、フェニル、およびベンジルの群から選ばれ、 $C_1 - C_6$ アルキル基および $-(CH_2)_{n1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルの群の環は 0、1、2、は、はロゲン、OH、 CF_3 、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれた 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており、 R^x および R^y はそれぞれ独立して H およびはロゲン、OH、 CF_3 、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれた 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれたものである。

30

n_1 は、0、1、2、3 の群から選択される整数である。

R_2 、フェニルおよび窒素ヘテロ原子を介して結合し、3、4、5、6、7、または 8 個の環炭素原子を含む単環式複素環または二環式もしくはスピロ環式複素環系の群から選択され、0、1、2、3、N および O の群から選択される追加の環ヘテロ原子を有し、 R_2 単環式環または二環式もしくはスピロ環系が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、はロゲンおよびフェニルの群から選択される 0、1、2、3 個の置換基で置換され、R は、その置換基が置換されている。

40

R_3 は 1 回以上存在し、独立に以下の群から選択される。

水素を使用している。

$-CO_2H$ または $CO_2 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ である。

$C_1 - C_6$ はロゲン、 CF_3 、および OH の群から選択される 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されたアルキルである。

フェニル、ベンジル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、および $-CH_2 - C_3 - C_6$ シクロアルキルのそれぞれの環は、0、1、2、 $1_6 C_1 - C_6$ アルキル基は、さらにハロゲン、 $-CF_3$ 、および OH の群から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている。

O、S、N から独立に選ばれる 1、2、または 3 個の環ヘテロ原子を含む 5 員または

50

6員の複素環であって、OH、はロゲン、ベンジル、 C_1-C_6 アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換され、 C_1-C_6 アルキル基がさらにはロゲンおよびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換された5員または6員の複素環であって。

R_4 は1回または2回存在し、独立してH、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。 $O-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)-NR^X R^Y$ 、フェニル、ベンジル、又は1個の環状原子が3、4、5、6、7、8、9、10個の複素環である環式基。または10個の環原子のうち、1、2、3、または4個の環原子がN、O、およびSの群から選択され、 R^X および R^Y の各々は独立して、Hおよびはロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基により置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。

10

であり、 Y_2 が炭素である場合、 R_4 は、 $-O-C_1-C_6$ アルキルであってもよく、2つの R_4 がカルボシクルまたはヘテロシクルを形成していてもよい。

ここで、 R_4 C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)-O-C_1-C_6$ アルキル、および $-O-C_1-C_6$ アルキル基と、 $-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シロアルキルおよび $-O-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シロアルキル、フェニル、の環は、それぞれ独立して0、およびベンジル基は、それぞれ独立して、はロゲン、 CF_3 、OH、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する複素環の群から選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換されており、そのうち1、2、3、または4個の環原子がN、O、およびSからなる群から選択される、置換または非置換のフェニル、および $-O-C_1-C_3$ アルキル。ただし、 Y_1 が窒素で Y_2 が炭素のとき、 R_4 は非置換ベンジルではなく、 Y_1 が窒素で Y_2 が窒素のとき、 R_4 は非置換ピリジニルまたは置換または非置換フェニルではない、という但し書きがついている。

20

R_5 は、Hおよび C_1-C_6 アルキルの群から選択され、ここで R_5 C_1-C_6 アルキル基は、さらにハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^X R^Y$ 、およびOHの群から選択される0、1、2、3、4または5の置換基によって置換される。ここで、 R^X および R^Y の各々は、独立して、Hおよびはロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルの群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。

30

R_6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する複素環で、そのうち1、2、3、または4個の環原子がNのグループから選択され、OおよびSのグループから選択される。O、およびS、フェニル、およびベンジルであり、 R_6 C_1-C_6 アルキル基は、さらに、はロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^X R^Y$ 、およびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5の置換基で置換される。および R_6 フェニル基、ベンジル基および複素環の環は、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、はロゲンの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換される。 $-CF_3$ 、およびOHであり、 R^X および R^Y の各々は、独立して、Hおよびはロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。および n_2 各例では、0、1、2、3の群から選択される整数である。

40

ただし、 R_2 が X_2 にオルトする非置換のアゼパニル環であるとき、 X_1 は部分であることを示す。

[化]

、 R_a はH、 R_1 は非置換のシクロプロピル、 X_2 は、であり、 Y_1 はNであり、a) Y_2 はOであり、b) Y_2 はNであり、 R_4 はHまたはルキルであり、c) Y_2 はCであり、 R_4 はH、アルキルまたは $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキルであり、次に R_3 はHではない、とのいずれか。

【請求項2】

50

化合物が式 (I-A) である、請求項 1 記載の化合物。

[化]

であり、ここで、 X_1 、 X_2 、 R_2 、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、請求項 1 で定義した通りである；またはその薬学的に許容される塩である。

【請求項 3】

化合物が式 (I-B) である、請求項 1 記載の化合物。

[化]

であり、ここで X_1 、 X_2 、 R_2 、 Z_1 、および Z_3 は請求項 1 で定義された通りである；またはその薬学的に許容される塩である。

【請求項 4】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 5】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 6】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 7】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 8】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 9】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 10】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義さ

10

20

30

40

50

れるとおりである。

【請求項 1 1】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 1 2】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 1 3】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 1 4】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 1 5】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 1 6】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 1 7】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 1 8】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 1 9】

10

20

30

40

50

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 20】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

10

【請求項 21】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 22】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

20

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 23】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 24】

30

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 25】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

40

【請求項 26】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式 (1) を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 27】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

50

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 28】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 29】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 30】

式を有する、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 31】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有するもの。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 32】

式を有する、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 33】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有するもの。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 34】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有するもの。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 35】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

10

20

30

40

50

おりである。

【請求項 36】

式を有する、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 37】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有するもの。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 38】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 39】

請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有するもの。

[化1]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_3 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 40】

式を有する、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_4 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 41】

式を有する、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_3 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 42】

式を有する、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 43】

式を有する、請求項 1 および 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 Z_1 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 に定義されたとおりである。

10

20

30

40

50

【請求項 44】

請求項 1～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 がそれぞれ C である化合物。

【請求項 45】

請求項 1～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 がそれぞれ N である化合物。

【請求項 46】

請求項 1～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_2 がそれぞれ C。

【請求項 47】

請求項 1～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ C であり、 Z_2 は N である、化合物。

【請求項 48】

請求項 1～43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ N であり、 Z_2 は C である、化合物。

【請求項 49】

請求項 1～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_2 はそれぞれ N であり、 Z_3 は C である、化合物。

【請求項 50】

請求項 1～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_2 および Z_3 はそれぞれ N であり、 Z_1 は C である、化合物。

【請求項 51】

R_2 が、以下の群から選択される、請求項 1～50 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

【請求項 52】

R_2 が、以下の群から選択される、請求項 1～51 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

【請求項 53】

R_2 が、以下の群から選択される、請求項 1～52 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

【請求項 54】

R_2 、以下の基である、請求項 1～52 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化]

ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

【請求項 55】

請求項 1～52 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 R_2 、以下の群から選択されるものである。

[化]

ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O-C_1 - C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

【請求項 56】

10

20

30

40

50

R₅ および R₆ がそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₄ アルキル、および C₁ - C₄ アルコキシの群から選択される、請求項 1 ~ 55 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

R₅ および R₆ がそれぞれ独立して、水素、C₁ - C₃ アルキル、および C₁ - C₃ アルコキシの群から選択される請求項 1 ~ 56 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

請求項 1 ~ 57 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、R₃ が 1 ~ 3 回存在する、2 回存在する、または 1 回だけ存在する；および OPTIO N A L L Y R₃ が、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、-CF₃、-C₁ - C₄ アルキル-OH、フェニル、ベンジル、ピラゾリルおよびチオフェニルなる群から選ばれるいずれかである。ここで、フェニル、ピラゾリル、およびチオフェニル環は、はロゲン、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、および C₁ - C₄ アルコキシの群から選ばれる 0、1、2 または 3 の置換基で置換される。または、R₃ が、フェニル、ベンジル、ピラゾリル、およびチオフェニルの群から選択され、はロゲン、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、および C₁ - C₄ アルコキシの群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基によって置換されている場合である。

10

【請求項 59】

請求項 1、4、9、14、19、24、29、33、38、43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、Y₁ および Y₂ がそれぞれ N であることを特徴とする化合物。

20

【請求項 60】

請求項 1、4、9、14、19、24、29、33、38、43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、Y₁ は N、Y₂ は C であることを特徴とする塩。

【請求項 61】

請求項 1、4、9、14、19、24、29、33、38 および 43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、Y₁ は C であり、Y₂ は N である、化合物。

30

【請求項 62】

R₁ が、はロゲン、OH、CF₃、および -O-C₁ - C₃ アルキルの群から選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルである請求項 1 - 61 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容しうる塩。

【請求項 63】

請求項 1 ~ 61 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、R₁ が、はロゲン、OH、CF₃、および -O-C₁ - C₃ アルキルの群から選ばれる 0、1、2 または 3 の置換基で置換された C₁ - C₄ アルキルであることを特徴とする。

【請求項 64】

R₁ が、-(CH₂)_{n1}-C₃-C₆ シクロアルキル、フェニル、およびベンジルの群から選択される、請求項 1 ~ 61 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。ここで、-(CH₂)_{n1}-C₃-C₆ シクロアルキル、フェニル、およびベンジル基の環は、はロゲン、OH、CF₃、および -O-C₁ - C₃ アルキルのグループから選ばれる 0、1、2 または 3 の置換基で置換される。

40

【請求項 65】

請求項 1、および 9 ~ 28 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、R_a、H である化合物。

【請求項 66】

R_a が C₁ - C₃ アルキルである、請求項 1 および 9 ~ 28 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 67】

請求項 1、4～6、9、10、12、14、15、17、19、20、22、24、25、27、29、30、32～34、36、38、39、41、43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_3 が H である化合物。

【請求項 68】

請求項 1、4～6、9、10、12、14、15、17、19、20、22、24、25、27、29、30、32～34、36、38、39、41、43 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 R_3 が C_1-C_3 alkyl であることを特徴とする、請求項 1～6 のいずれかの項に記載の方法。

【請求項 69】

請求項 1、4～6、9、10、12、14、15、17、19、20、22、24、25、27、29、30、32～34、36、38、39、41、43 のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩において、 R_3 が CO_2H および $-CO_2-$ (C_1-C_6 アルキル) からなる群より選ばれることを特徴とする。

【請求項 70】

請求項 1、4～6、9、10、12、14、15、17、19、20、22、24、25、27、29、30、32～34、36、38、39、41、43 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_3 がフェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シルクアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シルクアルキル、の群から選ばれ、それぞれの環はフェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル基のそれぞれの環は、OH、はロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており、 C_1-C_6 アルキル基はさらにハロゲン、 $-CF_3$ 、および OH からなる群より選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される。

【請求項 71】

請求項 1、4～6、9、10、12、14、15、17、19、20、22、24、25、27、29、30、32～34、36、38、39、41、43 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_3 が O から独立した 1、2 または 3 の環ヘテロ原子を含む 5 員または 6 員複素環の群から選ばれることを特徴とする、薬学的な塩。S、および N から独立に選択される 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素環であり、該 5 員または 6 員の複素環は OH、はロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基によって置換されており、 C_1-C_6 アルキル基はさらにハロゲンおよび OH から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基によって置換されることを示す。

【請求項 72】

請求項 1 および 38～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 $n_a + n_b$ の和が 3 である、化合物。

【請求項 73】

請求項 1 および 38～42 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 $n_a + n_b$ の和が 4 である、化合物。

【請求項 74】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40 および 43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_4 がハロゲン、 CF_3 、OH および $-O-C_1-C_3$ アルキルからなる群より選ばれる 0、1、2、3 個の置換基により置換される C_1-C_6 アルキルであることを示す塩。

【請求項 75】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40 および 43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_4 がハロゲン、 CF_3 、OH および $-O-C_1-C_3$ アルキルからな

10

20

30

40

50

る群より選ばれる 0、1、2、3 個の置換基により置換される $C_1 - C_4$ アルキルである、ことを示すもの。

【請求項 76】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40、43 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、 R_4 が 0、1、2、3 個のハロゲンおよび OH で置換された $C_1 - C_4$ アルキルであることを示す。

【請求項 77】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40 および 43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、 R_4 が $-(CH_2)_{n2} - C_3 - C_6$ シクロアルキルであることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できる塩。ここで、 $-(CH_2)_{n2} - C_3 - C_6$ シクロアルキル基のシクロアルキル環は、ハロゲン、 CF_3 、OH、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換される。であり、 $n2$ は 0、1、2 および 3 の群から選択される整数である。

10

【請求項 78】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40、43 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_4 がフェニルおよびベンジルの群から選ばれ、フェニルおよびベンジルの環がハロゲン、 CF_3 、OH および $-O - C_1 - C_3$ アルキルから選ばれた 0、1、2、3 の置換基により置換されていることを特徴とする。

20

【請求項 79】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40 および 43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 R_4 が 3、4、5、6、7、8、9 または 10 の環原子を有する複素環またはヘテロ芳香環であり、そのうち 1、2、3 または 4 の環原子は N、O および S のグループから選ばれ、また、その環は、1、2、3、4 および 5 の環原子は、N、O、または 4 のグループから選ばれ、さらに、その環原子も、それぞれ独立して、N、O、または 6 のグループから選ばれる。ここで、フェニル基およびベンジル基の環は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CF_3 、OH、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換される。

30

【請求項 80】

請求項 1、4、7、9、11、14、16、19、21、24、26、29、31、33、35、38、40 および 43 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Y_2 が C で、 $EITHER R_4$ が H、 $-C_1 - C_6$ アルキルおよび $-O - (CH_2)_{n2} - C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群より選ばれることを特徴とする、薬学的な塩。ここで、 $O - C_1 - C_6$ アルキル基および $-O - (CH_2)_{n2} - C_3 - C_6$ シクロアルキルのシクロアルキル環は、それぞれ独立して、ハロゲンの群から選ばれる 0、1、2 または 3 の置換基によって置換される。 CF_3 、OH、および $-O - C_1 - C_3$ アルキル OR 2 つの R_4 は、2～5 個の環炭素原子および N および O のグループから選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を含む $C_3 - C_6$ シクロアルキル炭素環または複素環を形成する。

40

【請求項 81】

請求項 80 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 $-C_1 - C_6$ アルキル基および $-O - (CH_2)_{n2} - C_3 - C_6$ シクロアルキル環がそれぞれ独立してハロゲンおよび OH の群から選ばれる 0、1、2 または 3 の置換基により置換されている化合物。

【請求項 82】

請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効

50

量、および薬学的に許容される担体または賦形剤からなる医薬組成物。

【請求項 83】

医薬品の調製における、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 84】

医薬品として使用するための、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 85】

対象における GPR39 タンパク質の活性を阻害する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I')、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、該方法。

【請求項 86】

それを必要とするヒトにおける高血圧の治療方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を該ヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 87】

高血圧症が原発性高血圧症である、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

高血圧症が二次性高血圧症である、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 89】

高血圧症が治療抵抗性又は難治性高血圧症である、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 90】

高血圧症が肺高血圧症である、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 91】

ヒトにおける心不全の治療方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

【請求項 92】

それを必要とするヒトにおける乳癌の方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を該ヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 93】

それを必要とするヒトにおける胃腺癌の方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をヒトに投与することを含む、該方法。

【請求項 94】

ヒトにおける結腸上皮機能およびタイトジャンクションバリア完全性を促進または増強する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、前記方法。

【請求項 95】

ヒトにおける潰瘍性大腸疾患を治療する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、また

10

20

30

40

50

は前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

【請求項 96】

潰瘍性大腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

潰瘍性大腸疾患がクローン病である、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 98】

ヒトにおける炎症性腸疾患を治療する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

10

【請求項 99】

ヒトにおける下痢を治療する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 100】

微小血管合併症を経験しているヒトへの麻酔薬の送達を増強する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I')、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩、および薬学的に有効な量の麻酔薬をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

20

【請求項 101】

ヒトが、糖尿病前症に関連する又は引き起こされる微小血管合併症を経験している、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 102】

ヒトが、糖尿病に関連する又は糖尿病によって引き起こされる微小血管合併症を経験している、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 103】

それを必要とするヒトにおける脳卒中を治療する方法であって、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩を薬学的に有効量ヒトに投与することを含む、方法。

30

【請求項 104】

構成されるキット。

a) 1つ以上の組成物であって、各組成物は、請求項 1～81 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量、および薬学的に許容されるキャリアまたは賦形剤；を含む、1つまたは複数の組成物と

b) それを必要とするヒトに1つまたは複数の組成物を投与するための指示書。

【請求項 105】

実施例 1～34、37～42、44、47、48、50、51、及び53～220 のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2020年4月30日に提出された「ANTAGONISTS OF GPR39 PROTEIN」と題する米国仮特許出願第63/018,371号の優先権を主張し、その全体が参照により本書に援用される。

【技術分野】

【0002】

50

本開示は、ヒトGPR39タンパク質に対するアンタゴニストとして作用する新規化合物に関するものである。さらに、本開示は、心血管疾患、内分泌系およびホルモン障害、癌疾患、代謝性疾患、胃腸および肝臓疾患、血液疾患、神経疾患および呼吸器疾患を含む疾患または状態の治療における、ヒトGPR39タンパク質に対するアンタゴニストの医薬組成物および使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

GPR39アンタゴニストの使用は、痛覚過敏を含む疼痛感受性を治療する方法、および食欲を抑制する方法について記載されている（米国特許公開2009/0298756 - Jin et al.）。

10

【0004】

糖尿病やメタボリックシンドロームなどの疾患を含む、グルコース調節の強化および糖質代謝障害の治療におけるGPR39アゴニストおよび／またはアンタゴニストの使用は、WO 2007/141322 - Moreaux et al - Janssen Pharmaceutica N.V. に記載されている。

論文Altered Gastrointestinal and Metabolic Function in GPR39-Obestatin Receptor-Knockout Mouse, Gastroenterology, Moechars et al., Oct, 2006, Vol. 131, Issue 4, pp. 1131-1141には、GPR39受容体拮抗薬が、機能性ディスペプシア、糖尿病性胃不全麻痺などの胃運動および／または過敏性腸症候群、下痢、慢性便秘などの大腸運動機能に影響を与える疾患に有用との結論を開示する。

20

【0005】

The role of obestatin/GPR39 system in human gastric adenocarcinoma, Alen et al., Oncotarget 2016, 7:5957-5971 は、胃腺癌細胞の運動性、EMT、浸潤を制御するオベスタチン/GPR39システムの役割について述べている。

【0006】

GPR39アンタゴニストは、論文Enhanced ZnR/GPR39 Activity in Breast Cancer, an Alternative Trigger of Signaling Leading to Cell Growth, Ventura-Bixenshpaner et al., Scientific Reports (2018) 8:8119, 特にER陰性乳癌などの乳癌治療におけるその使用にも言及されている。

30

【0007】

様々な癌の治療におけるGPR39アンタゴニストの使用は、U.S. 2004/0071708 (Claassen et al.) に記載されている。

【0008】

Inge Depoortereは、論文「GI functions of GPR39: novel biology」Current Opinion in Pharmacology, 2012, 12:647-652 において、機能性ディスペプシア、運動機能低下症、慢性便秘などの運動障害に対するGPR39拮抗薬の用途について開示している。

40

【0009】

論文The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, controls proliferation and differentiation of colonocytes and thereby tight junction formation in colon, Cohen et al., Cell Death and Disease (2014) 5, e1307は、潰瘍

50

性大腸炎などの潰瘍性大腸疾患や下痢の病態の治療など大腸上皮機能およびタイトジャンクションバリアの完全性の促進または増強におけるGPR拮抗薬の可能性について論じている。

【発明の概要】

【0010】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[化1]

を使用する。

X_1 は、以下の群から選択される。

[化2]

n_a 、0、1、2の群から選択される整数である。

n_b 、0、1、2、3、4の群から選択される整数である。

但し、 $n_a + n_b$ の和が2以上4以下であることを条件とする。

または X_1 と Z_1 が一緒になって式(Ia)の縮合環系を形成している。

[化3]

R_a は、水素および $C_1 - C_3$ アルキルの群から選択される。

X_2 は、以下の群から選択される。

[化4]

各例における波線

は、各 X_1 および X_2 部分が結合している結合を表す。

Y_1 は、CおよびNの群から選択される。

Y_2 は、C、N、S、およびOの群から選択される。ただし、 Y_2 がOのとき R_4 は存在せず、 Y_2 がSのとき R_4 は存在しないか1回または2回存在することを条件とする。ただし、 Y_1 、 Y_2 、1つ以上はCであることを条件とする。

Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、それぞれ独立してCおよびNの群から選択される。ただし、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 の2つ以上はNであってはならず、さらに、 R_2 と結合したときの Z_1 、 Z_2 、および Z_3 はCであるというただし書きが付される。

【0011】

R_1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n_1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-NR^xR^y$ 、フェニル、およびベンジルの群から選ばれ、 $C_1 - C_6$ アルキル基および $-(CH_2)_{n_1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルの群の環は0、1、2、は、はロゲン、OH、 CF_3 、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれた0、1、2、または3個の置換基で置換されており、 R^x および R^y はそれぞれ独立してHおよびはロゲン、OH、 CF_3 、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれた0、1、2、または3個の置換基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれたものである。

n_1 は、0、1、2、3の群から選択される整数である。

【0012】

R_2 、フェニルおよび窒素ヘテロ原子を介して結合し、3、4、5、6、7、または8個の環炭素原子を含む単環式複素環または二環式もしくはスピロ環式複素環系の群から選択され、0、1、2、3、NおよびOの群から選択される追加の環ヘテロ原子を有し、 R_2 単環式環または二環式もしくはスピロ環系が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n_1} - C_3 - C_6$ シロアルキル、 $-CF_3$ 、はロゲンおよびフェニルの群から選択される0、1、2、3個の置換基で置換され、 R は、その置換基が置換されている。

【0013】

R_3 は1回以上存在し、独立に以下の群から選択される。

- ・ 水素を使用している。

- ・ $-\text{CO}_2\text{H}$ または CO_2- (C_1-C_6 アルキル) である。
- ・ C_1-C_6 はロゲン、 CF_3 、および OH の群から選択される 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されたアルキルである。
- ・ フェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および $-\text{CH}_2-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルのそれぞれの環は、0、1、2、 1_6 C_1-C_6 アルキル基は、さらにハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、および OH の群から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている。
- ・ O 、 S 、 N から独立に選ばれる 1、2、または 3 個の環ヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素環であって、 OH 、はロゲン、ベンジル、 C_1-C_6 アルキルから選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換され、 C_1-C_6 アルキル基がさらにはロゲンおよび OH の群から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換された 5 員または 6 員の複素環であって。

10

R_4 は 1 回または 2 回存在し、独立して H 、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。 $\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、フェニル、ベンジル、又は 3、4、5、6、7、8、9 を有する複素環式環。または 10 個の環原子のうち、1、2、3、または 4 個の環原子が N 、 O 、および S の群から選択され、 R^x および R^y の各々は独立して、 H およびはロゲン、 OH 、 CF_3 、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルから選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基により置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。

20

であり、 Y_2 が炭素である場合、 R_4 は、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルであってもよく、2 つの R_4 がカルボシクルまたはヘテロシクルを形成していてもよい。

ここで、 R_4 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基と、 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルおよび $-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル、フェニル、の環は、それぞれ独立して 0、およびベンジル基は、それぞれ独立して、はロゲン、 CF_3 、 OH 、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の環原子を有する複素環の群から選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており、そのうち 1、2、3、または 4 個の環原子が N 、 O 、および S からなる群から選択される、置換または非置換のフェニル、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル。ただし、 Y_1 が窒素で Y_2 が炭素のとき、 R_4 は非置換ベンジルではなく、 Y_1 が窒素で Y_2 が窒素のとき、 R_4 は非置換ピリジニルまたは置換または非置換フェニルではない、という但し書きがついている。

30

【0014】

R_5 は、 H および C_1-C_6 アルキルの群から選択され、ここで R_5 C_1-C_6 アルキル基は、さらにハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、および OH の群から選択される 0、1、2、3、4 または 5 の置換基によって置換される。ここで、 R^x および R^y の各々は、独立して、 H およびハロゲン、 OH 、 CF_3 、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルの群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。

40

R_6 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の環原子を有する複素環で、そのうち 1、2、3、または 4 個の環原子が N のグループから選択され、 O および S のグループから選択される。 O 、および S 、フェニル、およびベンジルであり、 R_6 C_1-C_6 アルキル基は、さらに、はロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、および OH の群から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 の置換基で置換される。および R_6 フェニル基、ベンジル基および複素環の環は、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、はロゲンの群から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される。 $-\text{CF}_3$ 、および OH であり、 R^x および R^y の各々は、独立して、 H およびはロゲン、 OH 、 CF_3 、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルから選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。および

n_2 各例では、0、1、2、3 の群から選択される整数である。

50

ただし、 R_2 が X_2 にオルトする非置換のアゼパニル環であるとき、 X_1 は部分であることを示す。

[化 5]

R_a は H、 R_1 は非置換のシクロプロピル、 X_2 は

[化 6]

であり、 Y_1 は N であり、a) Y_2 は O であり、b) Y_2 は N であり、 R_4 は H またはアルキルであり、c) Y_2 は C であり、 R_4 は H、アルキルまたは $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキルであり、次に R_3 は H でない

【図面の簡単な説明】

10

【0015】

【図 1】野生型 (WT) マウス ($n=5$; 丸) および GPR39 KO マウス ($n=10$; 四角) の血圧記録であり、通常食 (0.4%)、低食 (0.1%) および高塩分食 (4.0%) での記録である。血圧は植え込み型圧力感知テレメトリーを用いて連続的に記録した。データは、各実験条件について少なくとも 96 時間、5 分ごとに 10 秒間収集された。BP は 24 時間、昼間、夜間の平均動脈圧 (MAP) として報告された。

【図 2】自発性高血圧ラット (SHR) における BP に対する GPR39 アンタゴニスト EXAMPLE 34 の用量依存的効果を示すデータを描写している。BP の減少は、ベースライン BP のパーセントとして表された ($*p<0.$)

【図 3A】実験設計の時系列を描いている。実施例 34 は、左冠状動脈閉塞の 15 分後に、45 分の閉塞とそれに続く 2 時間の再灌流中に単回投与として与えられた。

20

【図 3B】WT および GPR39 KO マウスの危険部位 (AAR) および正常灌流部位からの冠動脈毛細血管床を描いたものである。内皮は CD31 で、周皮は NG2 で免疫標識した。AAR 内では、KO マウスでは毛細血管の収縮が少なかった。

【図 3C】WT ($n=6$) と GPR39 KO ($n=6$) の梗塞サイズ (TTC 染色) を描いたもので、後者では梗塞サイズが有意に減少していることがわかる。

【図 3D】実施例 34 処理 WT 動物 ($n=6$) からのデータを描写し、ビヒクル処理動物 ($n=5$) と比較して梗塞サイズの有意な減少を示す。図 3C および図 3D の両方における梗塞サイズは、エバンスブルーによって定義される AAR のパーセントとして表される。要約データは、単一の代表的な動物からの実際の画像の右側に描かれている。

30

【図 4A】WT、GPR39 KO、および EXAMPLE 34 マウスからのノーリフローデータを示す図である。チオフラビン S およびエバンスブルーは、死亡前に注入され、リフローなしの測定 (右パネルのエバンスブルーのない領域)。図 4A は、WT マウスではリフローがない領域が大きく、GPR39 KO マウスではほとんどリフローがない例を示している。

【図 4B】WT ($N=4$) と比較して、GPR39 マウス ($N=4$) においてリフローなし/AAR 比率の有意な減少を示す要約データを描写している。

【図 4C】ビヒクル処理した WT 動物がリフローのない大きな領域を示す一方で、実施例 34 処理したマウスはほとんどリフローを示さない例を示す図である。

【図 4D】ビヒクル処置マウス ($n=5$) と比較して、EXAMPLE 34 処置マウス ($n=4$) におけるリフローなし/AAR 比の有意な減少を示す要約データである。EXAMPLE 34 は、合計 45 分間続いた冠動脈閉塞の 15 分後に投与され、その後 2 時間の再灌流が行われた。

40

【発明の詳細な説明】

【0016】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の範囲内で、それぞれ、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む 2 つの追加の実施形態が存在する。

[化 7]

ここで、各例において、存在する場合、 X_1 、 X_2 、 R_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および他

50

のすべての変数および但し書きは、上記の式 (I) について定義されたとおりである。

【0017】

また、式 (I) の範囲内で、かつ上記の X_1 および X_2 、の定義に基づいて、それぞれ、図 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、および (I-5) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩からなる別々の独立した実施形態があることが理解されよう。

【化8】

ここで、それらが存在する各例において、 X_1 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きは式 (I) について上で定義したとおりである。

10

【0018】

また、式 (I) の範囲内で、かつ上記の X_1 および X_2 、の定義に基づいて、それぞれ下記の下記の式 (I-a) ~ (I-hh) の化合物、またはその薬学的に許容される塩からなる、別個かつ独立した実施形態が存在することが理解される。

【化9】

ここで、それらが存在する各例において、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きは式 (I) について上で定義したとおりである。

【0019】

他の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 はそれぞれ C であり、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きは対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

20

【0020】

他の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 はそれぞれ N であり、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きは対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

30

【0021】

追加の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、 Z_1 および Z_2 はそれぞれ C であり、 Z_3 は N であり、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きが対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

【0022】

追加の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ C であり、 Z_2 は N であり、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きが対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

40

【0023】

追加の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ N であり、 Z_2 は C であり、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きが対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

【0024】

追加の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-

50

a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、Z₁ および Z₂ はそれぞれ N であり、Z₃ は C であり、R_a、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、Y₁、Y₂、n_a、n_b、n₁、n₂、およびただし書きが対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

【0025】

追加の別の実施形態は、上記の式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。ここで、各実施形態において、Z₂ および Z₃ はそれぞれ N であり、Z₁ は C であり、R_a、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、Y₁、Y₂、n_a、n_b、n₁、n₂、およびただし書きが対応する式 (I) ~ (I-hh) に関して上記に定義されている通りである。

10

【0026】

本明細書の各実施形態内において、R₂、以下の群から選択されるさらなる実施形態が存在する。

[化9]

ここで、R₇ および R₈ は、各例において、水素、はロゲン、C₁-C₆ アルキル、-O-C₁-C₆ アルキル、-CF₃、およびフェニルから独立して選ばれるが、R₇ および R₈ の1つのみがフェニルであってもよいという但し書きがある。本明細書の実施形態において、R₂ 基が二環式またはスピロ環式である例では、R₇ および R₈ は、環のいずれかにおける利用可能な環炭素または窒素原子に結合してもよく、R₇ および R₈ は同じまたは異なる環における環原子に結合してもよいことが理解される。

20

【0027】

本明細書の各実施形態内において、R₂、以下の群から選択される更なる実施形態が存在する。

[化10]

ここで、R₇ および R₈ は、各々独立に、水素、はロゲン、C₁-C₆ アルキル、-O-C₁-C₆ アルキル、-CF₃、およびフェニルから選ばれるが、R₇ および R₈ は1つだけフェニルであってもよいという但し書きがある。

【0028】

また、式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) のそれぞれのための化合物、またはその薬学的に許容される塩からなる別々の実施形態が提供され、ここで別々の実施形態は、R₂ が上記の各群 a) ~ r) として定義される各式の化合物を含んでなる。例えば、R₂ が可変基 R₇ および R₈ で置換された基 a) のアゼパン環である、式 (1) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施形態は、R₂ がアザビシクロ [3.10.0] ヘキサニル環で、可変基 R₇、R₈。このパターンは、残りの実施形態を定義し続け、それぞれ、上記のリストから別の参照 R₂ 基がある。

30

【0029】

式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する上記の各実施形態内において、さらに、各変数が、以下の通りである実施形態も存在する。Z₁、Z₂、Z₃、R_a、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、Y₁、Y₂、n_a、n_b、n₁、n₂、および但し書きが、対応する式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) について上で定義したとおりで、R₂ が以下のグループから選ばれていること。

40

[化11]

ここで、R₇ および R₈ はそれぞれ独立して、水素、はロゲン、C₁-C₆ アルキル、-O-C₁-C₆ アルキル、はロゲン、および -CF₃ から選択される。

【0030】

式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する上記の各実施形態内において、さらに、各変数は、以下の通りである。Z₁、Z₂、Z₃、R_a、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、

50

Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きが、対応する式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) について上で定義したとおりで、 R_2 が以下のグループから選ばれていること。

[化12]

ここで、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

[0031]

式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する上記の各実施形態内において、さらに、各変数が、以下の通りである実施形態も存在する。 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きが、対応する式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) について上で定義したとおりで、 R_2 が以下のグループから選ばれていること。

[化13]

ここで、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

[0032]

式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) の各々の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する上記の各実施形態内において、さらに、各変数は、以下の通りである。 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 n_a 、 n_b 、 n_1 、 n_2 、および但し書きが、対応する式 (I)、式 (I-1) ~ (I-5)、および式 (I-a) ~ (I-hh) について上で定義したとおりで、 R_2 が以下のグループから選ばれていること。

[化14]

ここで、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、水素、はロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

[0033]

本明細書のいくつかの実施形態において、 R_7 および R_8 は、水素、はロゲン、 $-CF_3$ 、 C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルコキシから選択される。他の実施形態において、 R_7 および R_8 は、水素、はロゲン、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_3 アルコキシから選択される。さらにさらなる実施形態では、水素、F、Cl、 $-CF_3$ 、 C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_3 アルコキシである。

[0034]

R_3 部分を含んでなる本明細書の化合物および塩についての各実施形態内において、 R_3 が 1 ~ 3 回ペゼントされることを除いて、同じ範囲のさらなる実施形態がある。 R_3 部分を含んでなる本明細書の化合物および塩についての各実施形態内では、 R_3 が 1 ~ 2 回存在することを除いて、同じ範囲のさらなる実施形態がある。 R_3 部分を含んでなる本明細書の化合物および塩についての各実施形態内において、 R_3 が 1 回だけ存在することを除いて、同じ範囲のさらなる実施形態が存在する。 R_3 部分を含んでなる本明細書の化合物および塩についての各実施形態内において、 R_3 が、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CF_3$ の群から選択されることを除いて、同じ範囲のさらなる実施形態が存在する。 $-C_1-C_4$ アルキル-OH、フェニル、ピラゾリル、およびチオフェニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、およびチオフェニル環は、はロゲン、OH、 $-CF_3$ 、 C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルコキシの群から選ばれる 0、1、2 または 3 の置換基によって置換される。

[0035]

R_3 部位を含む本明細書の化合物および塩に関する各実施形態内において、 R_3 が、はロゲン、OH、 $-CF_3$ 、 C_1-C_4 アルキル、および C_1-C_4 アルコキシの群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基によって置換されたフェニル、ピラゾリルおよびチオフェニルの群から選択される以外は同じ範囲であり、さらなる実施形態が存在する。

【0036】

また、式（I）の各化合物および本明細書中の他のすべての式および具体的に名付けられた化合物について、その薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、薬学的に許容される溶媒和物、水和物、異性体（光学異性体、ラセミ体または他の混合物を含む）、互変異性、等位体、多形および薬学的に許容されるプロドラッグを包含する。

【0037】

本開示の化合物は、非対称中心を有していてもよく、ラセミ混合物として、または個々のエナンチオマーとして製造することができる。個々のエナンチオマーは、不斉合成によって、または合成のある適切な段階において中間体のラセミ混合物または非ラセミ混合物を分解することによって得られてもよい。個々のエナンチオマーはまた、分解剤の存在下での結晶化、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを用いたクロマトグラフィーなどの従来手段による化合物の分解によっても得ることができる。個々のエナンチオマーならびにエナンチオマーのラセミおよび非ラセミ混合物は、本開示の範囲内にあり、これらはすべて、他に明確に示されない限り、本明細書に描かれた構造内に含まれることが意図されている。

【使用方法】

【0038】

高血圧は最も一般的な慢性疾患であり、世界で11億3千万人が罹患し、毎年1千万人が死亡していると言われている。何百万人もの患者の血圧を下げることに成功した降圧剤があるにもかかわらず、重要なアンメットニーズが残されている。高血圧患者の半数しか血圧をコントロールできておらず、現在の降圧剤ではかなりの割合の患者において血圧を正常に戻すことができないのである。治療抵抗性高血圧（TRH）とも呼ばれ、高血圧のリスクの75%まで寄与する糖尿病と肥満の割合の上昇により、TRHの症例は増加傾向にある。高血圧とその合併症を予防・治療するための新たな標的を特定し、新たな戦略を開発することは、公衆衛生および医学上の高い優先事項であることに変わりはありません。

【0039】

被験者のGPR39タンパク質の活性を阻害する方法であって、それを必要とする被験者に、式（I'）の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することを含む、方法が提供される。

[化15]

を使用する。

【0040】

X_1 は、以下の群から選択される。

[化16]

n_a 、0、1、2の群から選択される整数である。

n_b 、0、1、2、3、4の群から選択される整数である。

但し、 $n_a + n_b$ の和が2以上4以下であること。

または X_1 と Z_1 が一緒になって式（Ia）の縮合環系を形成している。

[化17]

【0041】

R_a は、水素および $C_1 - C_3$ アルキルの群から選択される。

【0042】

X_2 は、以下の群から選択される。

[化18]

各例における波線

は、各 X_1 および X_2 部分が結合している結合を表す。

Y_1 は、CおよびNの群から選択される。

Y_2 は、C、N、S、およびOの群から選択される。ただし、 Y_2 がOのとき R_4 は存在せず、 Y_2 がSのとき R_4 は存在しないか1回または2回存在することを条件とする。

ただし、 Y_1 、 Y_2 、1つ以上はCであることを条件とする。

Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、それぞれ独立してCおよびNの群から選択される。ただし、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 の2つ以上はNであってはならず、さらに、 R_2 と結合したときの Z_1 、 Z_2 、および Z_3 はCであるというただし書きが付されている。

【0043】

R_1 は、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_{n1}-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-NR^xR^y$ 、フェニル、およびベンジルの群から一つ選ばれ、 C_1-C_6 アルキル基と、 $-(CH_2)_{n1}-C_3-C_6$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルの群の環は0、1、2、または3個の置換基が独立してハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルの群から選択され、 R^x および R^y の各々は独立してHおよび C_1-C_6 アルキルがハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルの群から選択される0、1、2、3個の置換基によって置換されるグループから選択される。

10

【0044】

n_1 は0、1、2、3から選択される整数である。

【0045】

R_2 、フェニルおよび窒素ヘテロ原子を介して結合し、3、4、5、6、7、または8個の環炭素原子を含む単環式複素環または二環式もしくはスピロ環式複素環系の群から選択され、0、1、2、3、NおよびOの群から選択される追加の環ヘテロ原子を有し、 R_2 単環式環または二環式もしくはスピロ環系が、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n1}-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲンおよびフェニルの群から選択される0、1、2、3個の置換基で置換され、その置換基は、以下のとおり。

20

【0046】

R_3 は、1回以上存在し、以下の群から選択される。

- ・ 水素を使用している。
- ・ $-CO_2H$ または $-CO_2-(C_1-C_6)$ アルキルである。
- ・ C_1-C_6 はハロゲン、 CF_3 、およびOHの群から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されたアルキルである。
- ・ フェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキルのそれぞれの環は、0、1、2、16 C_1-C_6 アルキル基は、さらにハロゲン、 $-CF_3$ 、およびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されている。
- ・ O、S、Nから独立に選ばれる1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員の複素環であって、OH、ハロゲン、ベンジル、 C_1-C_6 アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換され、 C_1-C_6 アルキル基がさらにはハロゲンおよびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換された5員または6員の複素環であって。

30

R_4 は1回または2回存在し、独立してH、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_{n2}-C_3-C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。 $O-(CH_2)_{n2}-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)-NR^xR^y$ 、フェニル、ベンジル、又は1個の環状原子が3、4、5、6、7、8、9、10個の複素環である環式基。または10個の環原子のうち、1、2、3、または4個の環原子がN、O、およびSの群から選択され、 R^x および R^y の各々は独立して、Hおよびハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基により置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。

40

であり、 Y_2 が炭素である 場合、 R_4 は、 $-O-C_1-C_6$ アルキルであってもよく、2つの R_4 がカルボシクルまたはヘテロシクルを形成していてもよい。

【0047】

ここで、 R_4 C_1-C_6 アルキル、 $-C(=O)-O-C_1-C_6$ アルキル、および-

50

O-C₁-C₆アルキル基と、-(CH₂)_{n2}-C₃-C₆シロアルキルおよび-O-(CH₂)_{n2}-C₃-C₆シロアルキル、フェニルおよびベンジルの環はそれぞれ独立して0、1、2、または3個の置換基が、ハロゲン、CF₃、OH、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する複素環で、そのうち1、2、3、または4個の環原子がN、O、およびSの群から選ばれるもの、置換または非置換フェニル、および-O-C₁-C₃アルキルから選ばれる群から選ばれるものである。

【0048】

R₅は、HおよびC₁-C₆アルキルの群から選択され、ここでR₅C₁-C₆アルキル基は、さらにハロゲン、-CF₃の群から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されている。-NR^xR^y、およびOHであり、R^xおよびR^yの各々は、独立して、Hおよびハロゲン、OH、CF₃、および-O-C₁-C₃アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換されたC₁-C₆アルキルから選択される。

10

【0049】

R₆は、H、C₁-C₆アルキル、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する複素環で、そのうち1、2、3、または4個の環原子がNのグループから選択され、OおよびSのグループから選択される。O、およびS、フェニル、およびベンジルであり、R₆C₁-C₆アルキル基は、さらに、ハロゲン、-CF₃、-NR^xR^y、およびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5の置換基で置換される。で置換され、R₆フェニル基、ベンジル基及び複素環の環は、C₁-C₆アルキル、-O-C₁-C₆アルキルの群から選ばれた0、1、2、3、4又は5個の置換基で置換されている。はハロゲン、-CF₃、およびOHであり、R^xおよびR^yの各々は、独立して、Hおよびハロゲン、OH、CF₃、および-O-C₁-C₃アルキルから選ばれる0、1、2または3の置換基によって置換されたC₁-C₆アルキルから選択される。および

20

n₂各例では、0、1、2、3の群から選択される整数である。

【0050】

すなわち、特定の実施形態において、本方法は、式(I)の化合物、式(I)の任意の部分式の化合物、本明細書において具体的に名付けられた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としている被験者に投与することを含む。

【0051】

提供されるのは、それを必要とするヒトにおける高血圧の治療方法であり、本方法は、式(I')の化合物、式(I)の化合物、式(I)の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩を薬学的に有効量ヒトに投与することからなる。一実施形態では、治療される高血圧は、本態性高血圧とも呼ばれることがある一次性高血圧である。

30

【0052】

別の実施形態では、治療すべき高血圧は、睡眠時無呼吸症候群、閉塞した腎動脈、ホルモン、酵素、成長因子、または全身もしくは局所血圧を制御する他の薬剤の異常レベル(レニン、アンジオテンシンIおよびII、ならびにアルドステロン、アンジオテンシン変換酵素、カテコラミン、トロニン、などが含まれるが、これらに限定されない)により生じる高血圧を含む、二次性高血圧症である。プロスタグランジン、ナトリウム利尿ペプチド、バソプレシン、アドレオメデュリン、サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、カリクレイン、キニノゲン、キニン、キニン分解酵素、フォスドシン、アディポカイン、レプチンなど)。副腎疾患、甲状腺異常(甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、クッシング病、褐色細胞腫、成長ホルモン過剰など)、大動脈の収縮(環状動脈硬化症など)。

40

【0053】

一実施形態では、治療される高血圧は、治療抵抗性又は難治性高血圧である。

【0054】

さらに別の実施形態では、治療すべき高血圧症は高血圧性切迫感である。

50

【0055】

別の実施形態では、治療すべき高血圧は悪性高血圧であり、高血圧性救急疾患又は高血圧性危機とも呼ばれることがある。

【0056】

追加の実施形態では、治療される高血圧は、孤立性収縮期高血圧である。

【0057】

さらなる実施形態では、治療すべき高血圧症は食塩感受性高血圧症である。

【0058】

別の実施形態では、治療すべき高血圧症は肺高血圧症である。

【0059】

現在の脳卒中治療では、血管を閉塞させる原因となる血栓を溶解または除去することが行われている。しかし、大血管を開くにもかかわらず、小血管は、30～50%の患者のかなりの割合で障害されたままであり、これは、効果的な治療法につながらない可能性がある。本明細書に記載された化合物は、現在の脳卒中治療と組み合わせることで、多くの患者の転帰を改善することができる。

【0060】

したがって、それを必要とするヒトにおける脳卒中を治療する方法が提供され、この方法は、式(I')の化合物、式(I)の化合物、式(I)の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を、ヒトに投与することを含む。

【0061】

血管性認知症は、脳の細い血管の病気で、脳細胞への血流と酸素供給が損なわれ、神経細胞の機能障害を引き起こす。小血管障害による認知症は、アルツハイマー病に次ぐ認知症の原因であり、70歳以上や発展途上国での主な原因となっている。提供されるのは、それを必要とするヒトにおける小血管疾患による認知症の治療方法であり、その方法は、式(I')の化合物、式(I)の化合物、式(I)の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を該ヒトに投与することを含むものである。

【0062】

微小血管を弛緩させ保護する効果に鑑みて、本明細書の化合物および組成物は、微小血管機能不全および微小血管疾患に関連する状態を治療する方法にも使用することができ、各方法は、それを必要とする対象に、式(I')の化合物の薬学的有効量、または式(I)の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を示した化合物のいずれか、もしくは前述のいずれかの薬学的に許容される塩を投与することを含む。これには、糖尿病に関連する、または糖尿病によって引き起こされる微小血管合併症を治療する方法が含まれる。一実施形態では、問題の糖尿病は、I型糖尿病である。別の実施形態では、問題の糖尿病は、II型糖尿病である。これはまた、糖尿病前症とも呼ばれる、糖尿病前症の状態に関連する、またはそれによって引き起こされる微小血管合併症を治療する方法を含む。

【0063】

また、ヒトにおける心不全の治療方法であって、式(I')の化合物、式(I)の化合物、式(I)の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、方法が提供される。

【0064】

微小血管狭心症、脳小血管障害、血管性認知障害、全身性微小血管内皮機能障害（単独または感染性心内膜炎を伴う）、慢性腎臓病などの治療方法が含まれる。

【0065】

末梢動脈疾患は、ほとんどが小血管疾患で、一般に大血管を対象とした外科手術やステント留置術では効果が得られないが、小血管疾患は治療することができる。

【0066】

本明細書で提供されるのは、ヒトにおける末梢動脈疾患の治療方法であり、その方法は、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含むものである。

【0067】

本明細書の化合物はまた、高血圧および別の器官系、最も頻繁には肝臓および腎臓への損傷の兆候を特徴とする妊娠合併症である子癇前症の治療にも使用することができる。本明細書で提供されるのは、ヒトにおける子癇前症の治療方法であり、その方法は、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書で特に名付けられた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としている哺乳動物に投与することである。

10

【0068】

本明細書の化合物は、心筋梗塞の治療、特に *no-reflow* 現象が存在する場合にも有用である。無再流動現象は、心筋への冠状動脈血流の回復にもかかわらず、冠状動脈微小血管の破壊または閉塞が梗塞領域への血流を顕著に減少させ得る場合に存在する。このような場合の微小循環への流れは、心筋梗塞患者の $1/3$ で発生する可能性がある。

【0069】

このように、ヒトにおける心筋梗塞の治療方法であって、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

20

【0070】

また、ヒトにおけるノーリフロー現象の存在を伴う心筋梗塞の治療方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、ここに具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を投与することを含む方法が、提供される。

【0071】

また、本発明の化合物は、大動脈のバイパス手術やステント留置が行われているにもかかわらず、患者の約3分の1が微小血管機能障害により狭心症をもち続けている慢性冠動脈疾患の状況にも使用することができる。

30

【0072】

このように、ヒトにおける慢性冠動脈疾患の治療方法であって、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書において具体的に名付けられた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

【0073】

また、ヒトにおける慢性冠動脈疾患に関連する微小血管機能不全の治療方法であって、その方法を必要とする哺乳動物に、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、ここに具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩を薬学的有効量投与することを含む、方法が提供される。

40

【0074】

本発明の化合物は、被験者が、血管造影によって診断されるような正常な心外膜冠動脈活性にもかかわらず狭心症を引き起こす心臓微小血管機能障害または狭窄を経験している、シンдрームXと呼ばれる状態に対しても使用することができる。このように、ヒトにおけるシンдрームXの治療方法が提供され、この方法は、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含んでいる。

【0075】

50

提供されるのは、それを必要とするヒトにおける乳癌の治療方法であり、この方法は、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、ここに具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を、ヒトに投与することを含むものである。いくつかの実施形態では、本方法で治療される乳癌は、ER陰性乳癌である。

【0076】

また、ヒトにおける胃腺癌の治療方法であって、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体的に示された化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、方法が提供される。

10

また、ヒトにおける結腸上皮機能およびタイトジャンクションバリア完全性を促進または増強する方法であって、それを必要とするヒトに、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、ここに具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を投与することを含む方法が提供されている。

【0077】

同様に提供されるのは、ヒトにおける潰瘍性大腸疾患の治療方法であり、この方法は、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含むものである。一実施形態では、治療される潰瘍性大腸疾患は、潰瘍性大腸炎である。別の実施形態では、治療されるべき潰瘍性大腸疾患は、クローン病またはクローン病である。さらに別の実施形態では、治療されるべき潰瘍性大腸疾患は、大腸炎、腸炎、回腸炎、または直腸炎とも呼ばれることがある過敏性腸症候群（IBS）である。

20

【0078】

また、ヒトにおける炎症性腸疾患（IBD）の治療方法であって、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、方法が提供される。

【0079】

30

また、ヒトにおける下痢を治療する方法であって、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体名を挙げた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、方法が提供される。

【0080】

微小血管合併症は麻酔薬の均一な送達を阻害し得るので、いくつかの実施形態では、本明細書の化合物は、麻酔薬の局所、局所、または全身送達を分配し、その効果を改善する方法に使用することができる。このように、微小血管合併症を経験しているヒトへの麻酔薬の送達を強化する方法も提供され、この方法は、それを必要としているヒトに、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書において具体的に名付けられた化合物のいずれか、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩、および医薬的に有効な量の麻酔薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書に具体的に示された化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩は、麻酔薬の投与に先立って、ヒトに投与される。

40

【医薬組成物】

【0081】

また、本明細書では、式（Ⅰ'）の化合物、式（Ⅰ）の化合物、式（Ⅰ）の任意の部分式の化合物、本明細書で具体的に名付けられた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩もしくは共結晶の薬学的有効量、および薬学的に許

50

容されるキャリアまたは賦形剤からなる医薬組成物が提供される。追加の医薬組成物は、それぞれ、図（I-1）、（I-2）、（I-3）、（I-4）、（I-5）、および（I-a）～（I-hh）の各式のものから選択される化合物、ならびに本明細書に具体的に示された化合物、および医薬的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む、医薬的に有効量のものである。

【0082】

さらに本明細書で提供されるのは、医薬品の調製における、式（I'）の化合物、式（I）の化合物、式（I）の任意の部分式の化合物、本明細書で具体的に名付けられた化合物のいずれか、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩もしくは共結晶の使用である。追加の用途としては、それぞれ、図（I-1）、（I-2）、（I-3）、（I-4）、（I-5）、および（I-a）～（I-hh）の各式のものから選ばれる化合物の薬学的有効量、ならびに本明細書の具体的に名付けられた化合物を含んでなり、医薬品の調製に使用するためのものである。

10

【0083】

担体という用語は、化合物が投与される希釈剤、崩壊剤、沈殿防止剤、界面活性剤、滑沢剤、結合剤、潤滑剤などを含む賦形剤またはビヒクルを限定されることなく指す。薬学的に許容される担体は、本明細書に一般的に記載されており、また、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」にも記載されている。担体の例としては、モノステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスボドン、グリセリルイソステアレート、グリセリルモノステアレート、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシコサニルヒドロキシステアレート、ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられるが、それだけにとどまらない。ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、乳糖一水和物、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー407、ポビドン、二酸化ケイ素、コロイド性二酸化ケイ素、シリコーン、シリコーン接着剤4102およびシリコーンエマルジョンである。しかしながら、医薬組成物に選択される担体、および組成物中のかかる担体の量は、製剤化の方法（例えば、乾式造粒製剤、固体分散製剤）に応じて変化し得ることを理解されたい。

20

30

【0084】

経口製剤における適切な賦形剤のいくつかの例には、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ及びメチルセルロースが含まれる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱油などの潤滑剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエートなどの保存剤、甘味料、および香味料を含むことができる。

【0085】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的に許容されるビヒクルであり、限定されないが、あらゆる担体、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等を含む。薬学的活性物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野において周知である。従来の媒体または薬剤が活性成分と不適合である場合を除き、治療用組成物におけるその使用が企図される。補足的な活性成分もまた、組成物に組み込むことができる。

40

【0086】

医薬組成物は、例えば、参照により組み込まれるそれらの特許および特許出願に記載されているような、同様の効用を有する薬剤の認められた投与様式のいずれかによって、単回投与または多回投与のいずれかで投与することができ、これには直腸、頬側、および経皮経路が含まれる。鼻腔内および経皮経路、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉

50

0 mg、300 mg、350 mg、400 mg、及び500 mg から選択される。

【0092】

しかしながら、本明細書に記載されたいずれの投与単位についても、通常、実際に投与される化合物の量は、治療すべき状態、選択された投与経路、実際に投与された化合物とその相対的活性、個々の被験者の年齢、体重、反応、被験者の症状の重さなどの関連状況に照らして医師が決定することが理解されるであろう。

【製造品目とキット】

【0093】

式Ⅰ'もしくはⅠの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む組成物（例えば、製剤および単位投与量を含む）を調製し、適切な容器に入れ、示された状態の治療用にラベルを貼ることができる。したがって、式Ⅰ'もしくはⅠの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位投与形態、および化合物の使用法を含むラベルを含む容器などの製造物品も提供される。いくつかの実施形態では、製造品は、式Ⅰ'もしくはⅠの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形、および少なくとも1つの薬学的に許容されるビヒクルを含む容器である。製造品は、本開示で提供される医薬組成物を含む、ボトル、バイアル、アンプル、単回使用使い捨てアプリケーションなどであってもよい。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成されてもよく、一態様では、癌または炎症状態の治療における使用方向を示すラベルを容器上に、または容器に関連付けられた状態で含むことも可能である。活性成分は、アルミニウム箔の袋のような、化学的および物理的安定性を向上させることができる任意の材料で包装されてもよいことが理解されるべきである。いくつかの実施形態において、ラベルに示される疾患または状態は、例えば、癌の治療を含むことができる。

定義

【0094】

微小血管緊張」、「微小循環緊張」、「微小循環血管緊張」、及び「細動脈血管緊張」等の用語は、その最大拡張状態に対して微小循環血管が経験する収縮の程度を指す。微小循環は、解剖学的に、約250 μm～約100 μm、特に約200 μm～約150 μmの直径を有する血管として定義され、細動脈、毛細管、および静脈（後毛細管静脈）を含む。これらの血管を総称して、「微小血管」、「微小循環血管」等と呼ぶことがある。本明細書の実施形態では、被験者の微小血管を弛緩させ、血管抵抗を低減し、微小血管、それ自体を保護し、特に目、腎臓、及び心臓で見られる微小血管抵抗に関連する末端器官の損傷、並びに微小血管に関連する神経鞘の損傷を低減又は排除する化合物、組成物、及び方法を提供することが目標である。いくつかの実施形態において、微小循環は、直径200 μm未満の血管として定義される。人体では、血液量の約90%が、細動脈、毛細管及び静脈を含むこれらの血管に存在する。細動脈は直径50～200 μmの範囲にある。静脈の一部には血管平滑筋があり、毛細管の一部には周皮細胞がある。いずれも収縮性の細胞で、血管を収縮・弛緩させることにより、血液や酸素を多くあるいは少なく細胞に供給し、細胞の老廃物を除去することができる。これらの細動脈の大きさは、供給する細胞の酸素需要に合わせて厳密に調節されている。

【0095】

「冠微小血管疾患」とは、太い冠動脈から枝分かれした細い血管の壁や内壁が侵される心臓病のことである。冠微小血管疾患は、「心臓症候群X」または「非閉塞性冠動脈疾患」とも呼ばれることがある。心臓や他の場所では、“小動脈疾患”、“小血管疾患”、“動脈硬化”とも呼ばれることがある。

【0096】

このような細小血管の疾患は、原発性高血圧症、脳卒中、高血圧性腎臓病などでしばしば見られるものである。腎臓の病変として現れるのは、一般に求心性細動脈と小葉間動脈であり、内膜肥厚、血管平滑筋細胞の増殖、細胞外マトリックスの沈着が起こり、内腔比率が上昇することがある。血管平滑筋細胞の領域は、その後、線維化と細胞喪失に置き換わる可能性がある。

【0097】

「微小血管狭心症とは、心臓の微小血管の 異常による胸痛で、微小血管の弛緩異常や痙攣などが含まれるが、これに限定されない。

【0098】

本明細書において「複素環」または「複素環基」とは、炭素原子とO、SおよびNから選ばれる少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む化学環を指し、飽和、不飽和、部分飽和および芳香環が含まれる。

【0099】

本明細書におけるR₃およびR₄の定義に見られるような3員複素環の例としては、一例であって限定するものではないが、アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、およびチラニル基が含まれる。

10

【0100】

本明細書におけるR₃およびR₄の定義に見られるような4員複素環の例としては、例示であって限定するものではないが、アゼチジニル、ジヒドロ-1λ⁴-アゼチル、アゼチル、1,3-ジアゼチジニルおよびオキセタニル基が含まれる。

【0101】

本明細書におけるR₃およびR₄の定義に見られるような5員複素環の例としては、例として、また限定するものではないが、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ジヒドロピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、トリアジニル、チエニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル基およびオキサゾリジニル基など。

20

【0102】

本明細書におけるR₃およびR₄の定義に見られるような6員複素環の例としては、例として、また限定するものではないが、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、ピリミジニル、ピペリジニル、チアジアジニル、チアジニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、チエニル、チオピラン、ジタニル、モルホリニル、チオモルフォリニル、基

【0103】

本明細書における7員複素環の例としては、例として、ボレピニル、アゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、テイピニル、チエパニル、ジアゼパニル、ジアゼピニルおよびチアゼピニル基が挙げられ、これらに限定されるものではない。

30

【0104】

本明細書において、8員複素環の例としては、例として、アゾシニル基、アゾシニル基、オキソカニル基、オキソシニル基、チオカニル基、チオシニル基などが挙げられ、限定はされないが、アゾシニル基が好ましい。

【0105】

本明細書における9員複素環の例としては、例示であって限定するものではないが、アゾナニル基、アゾニル基、オキソナニル基、チオナニル基、チオニル基などの単環式複素環や、インドリル、インドリニル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリルなどの縮合複素環が挙げられる。アザインドリル、ベンズイミダゾリル、アザインダゾリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、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、ベンゾ[d]イソキサゾリル。ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンズイソチアゾリル、アデニル基、グアニル基など。

40

【0106】

本明細書における10員複素環の例としては、例示であって限定するものではないが、デカヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、キノリジニル、フタルジニル

50

、キナゾリニル、シノリニル、クロメニル、イソクロメニル。ナフチリジニル、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-b] ピラジニル、ピリド [2, 3-b] ピラジニル、プテリジニル、ベンゾ [e] [1, 2] オキサジニル、ベンゾ [e] [1, 3] オキサジニル、ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル、キノリノニル、チエノピリミジニル (チエノ [3, 2-d] ピリミジニルを含む)、イソキノリノニル基など。

【0107】

本明細書で言及される複素環の一般用語は、複素環の各異性体を含むことが理解され、例えば、1, 2ジチアニル、1, 3ジチアニル、および1, 4ジチアニル基を含む用語「ジチアニル」、1, 2, 5-チアジアニル基および1, 3, 4-チアジアニル基を含む「チアジアニル」、4-アザインドリル、5-アザインドリル、6-アザインドリルおよび7-アザインドリル基を含む「アザインドリル」、ベンゾ [b] チオフェニルおよびベンゾ [c] チオフェニル基を含む「ベンゾチオフェニル」等の用語が使用できる。

10

【0108】

同様に、一般的な複素環の名称は、不飽和の1つ以上の点における各変動を含む。例えば、「ジヒドロピロリル」とは、「2, 3-ジヒドロ-1H-ピロリル」基および「2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル」基を意味する。

【0109】

「アルキル」という用語は、直鎖または分枝状の炭化水素を指す。例えば、アルキル基は、1~6個の炭素原子 (すなわち、 C_1-C_6 アルキルまたは C_{1-6} アルキル) のような所定の鎖状炭素数を有することができる。好適なアルキル基の例としては、メチル (Me 、 $-CH_3$)、エチル (Et 、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル ($n-Pr$ 、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル ($i-Pr$ 、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル ($n-Bu$ 、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル ($i-Bu$ 、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル ($s-Bu$ 、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル ($t-Bu$ 、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$) が挙げられる。21-ペンチル (n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$) であった。3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$) が含まれる。) 3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、および3, 3-dimethyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)。

20

30

40

【0110】

「アルコキシ」という用語は、式「 $-O-$ アルキル」を有する基を指し、この場合、上記で定義したようなアルキル基が酸素原子を介して親分子に結合している。アルコキシ基のアルキル部分は、1~6個の炭素原子 (すなわち、 C_1-C_6 アルコキシまたは C_{1-6} アルコキシ) のような、所定の数の炭素鎖原子を有することができる。好適なアルコキシ基の例としては、メトキシ ($-O-CH_3$ または $-OMe$)、エトキシ ($-OCH_2CH_3$ または $-OEt$)、 t -ブトキシ ($-O-C(CH_3)_3$ または $-OtBu$) などがあるが、それだけに限定されるわけではない。

【0111】

50

「シクロアルキル」とは、単環として3～6個の炭素原子を有する飽和環を指し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などが挙げられる。

【0112】

「ハロゲン」とは、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素の元素群から選択される原子を意味する。

【0113】

「オキソ」とは、二重結合した酸素「=O」のことである。

【0114】

治療上有効な量」及び「薬学上有効な量」という用語は、そのような治療を必要とする対象（例えば、ヒトなどの哺乳類）に投与された場合に、以下に定義するような治療を効果的に行うのに十分な量を意味する。治療上または薬学的に有効な量は、治療される対象および疾患状態、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与方法などに応じて変化するが、これは当業者であれば容易に決定することが可能である。例えば、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の「治療の有効量」または「薬学的有効量」は、GPR39発現または活性に拮抗し、それによって適応症に苦しむ対象（例えば、ヒト）を治療するか、適応症の既存の症状を改善または緩和するために十分な量である。例えば、治療上または薬学的に有効な量は、GPR39活性の阻害に反応する疾患または状態の症状を減少させるのに十分な量であってよい。

10

【0115】

"治療"又は"処置"は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の臨床的結果は、以下のうちの1つ以上を含むことができる。（i）疾患または状態を抑制すること（例えば、疾患または状態から生じる1つまたは複数の症状を減少させること、および／または疾患または状態の範囲を縮小すること）；（ii）疾患または状態に関連する1つまたは複数の臨床症状の発生を遅らせるまたは阻止すること（例えば、疾患または状態を安定させること、疾患または状態の悪化または進行を防止または遅延すること、および／または疾患の広がり（例えば、転移）；及び／又は（iii）疾患を緩和する、すなわち臨床症状の後退を引き起こす（例えば、疾患状態を改善する、疾患又は状態の部分的又は全体的寛解を提供する、別の薬物の効果を増強する、疾患の進行を遅延させる、生活の質を高める、及び／又は生存期間を延長する）ことである。）

20

30

【0116】

用語「阻害する」または「阻害」は、生物学的活性またはプロセスのベースライン活性における、有意な減少などの減少を示す。"GPR39活性の阻害"とは、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の存在に対する直接的または間接的反応として、かかる化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶が存在しない場合のGPR39の活性に対するGPR39活性の減少を意味する。活性の低下は、化合物とGPR39との直接的な相互作用に起因してもよいし、本明細書に記載の化合物（複数可）とGPR39の発現および／または活性に影響を与える1つまたは複数の他の因子との相互作用に起因してもよい。例えば、化合物（複数可）の存在は、GPR39に直接結合することによって、GPR39の発現又は活性を低下させる他の因子を（直接的又は間接的に）引き起こすことによって、又は細胞若しくは生物に存在するGPR39タンパク質の量を（直接的又は間接的に）減少させることによって、GPR39活性を低下させる可能性がある。いくつかの実施形態では、GPR39活性の阻害は、治療前の同じ対象、または治療を受けない他の対象において比較され得る。用語「阻害剤」は、薬学的または治療的に有効な用量でそれを必要とするヒトに投与すると、所望の阻害活性を提供する化合物または薬剤を指すと理解される。

40

【0117】

疾患または状態の発症を「遅延させる」とは、疾患または状態の発症を延期する、妨げる、遅らせる、安定させる、および／または、先送りすることを意味する。この遅延は、疾患または状態の履歴、および／または治療される被験者に依存して、様々な時間の長さ

50

であることができる。疾患または状態の発生を「遅延させる」方法は、その方法を使用しない場合と比較して、所定の時間枠における疾患または状態の発生の確率を減少させ、および／または所定の時間枠における疾患または状態の程度を減少させる方法である。このような比較は、典型的には、統計的に有意な数の被験者を用いた臨床研究に基づいて行われる。疾患又は状態の発生は、定期的な身体検査、マンモグラフィー、画像診断、又は生検などの標準的な方法を用いて検出することができる。発症は、最初は検出できないかもしれない疾患や状態の進行を指すこともあり、発生、再発、発症を含む。

【0118】

本明細書で使用される場合、単数形の用語「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確にそうでないことを示さない限り、複数の参照語を含む。同様に、単語「または」は、文脈が明確に他に示さない限り、「および」を含むことを意図している。また、本明細書で使用される場合、用語"comprises"は、"includes"を意味する。したがって、「AまたはBからなる」は、A、B、またはAおよびBを含むことを意味する。

10

【0119】

本願明細書及び特許請求の範囲における数値は、同じ有効数字に減じたときに同じである数値及び記載された値から、その値を決定するために本願明細書に記載された種類の従来の測定技術の実験誤差未満で異なる数値を含むと理解されるべきである。

【0120】

本明細書で開示および／または請求されるすべての範囲は、言及された終点を含み、独立して組み合わせ可能である（例えば、「2～10まで」および「2～10」の範囲は、終点である2および10、ならびにすべての中間値3、4、5、6、7、8、および9を含む）。

20

【0121】

「有意」とは、Student's T-testなどの標準的なパラメトリック検定において、 $p < 0.05$ で統計的に有意となる検出可能な変化を意味する。

【0122】

"薬学的に許容される塩"には、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩が含まれる。塩の例としては、塩酸塩、リン酸塩、第二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩を挙げることができる。メタンスルホネート（メシレート）、ベンゼンスルホネート（ベシレート）、p-トルエンスルホネート（トシレート）、2-ヒドロキシエチルスルホネート、ベンゾエート、サリチレート、ステアレート、アルカノエート（アセテート、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ここで n は0～4）など）などが挙げられる。また、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合は、その酸塩の溶液を塩基化することにより遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従い、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、溶液を酸で処理することによって、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩を製造することができる。当業者は、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために使用され得る様々な合成方法論を認識するであろう。

30

40

【0123】

本明細書において、「結晶形」及び関連する用語は、多形、溶媒和物、水和物、共結晶、及び他の分子複合体、並びに塩、塩の溶媒和物、塩の水和物、塩の他の分子複合体、及びそれらの多形など、所定の物質の種々の結晶性修飾を意味するが、それに限定されるものではない。物質の結晶形は、当技術分野で知られているように、多くの方法によって得ることができる。そのような方法には、溶融再結晶、溶融冷却、溶媒再結晶、例えば、ナノ細孔または毛細管内のような限られた空間での再結晶、例えば、ポリマーのような表面またはテンプレート上での再結晶が含まれるが、これらに限定されるものではない。添加物の存在下での再結晶、例えば共結晶対分子、脱溶媒、脱水、急速蒸発、急速冷却、徐冷、蒸気拡散、昇華、粉碎、溶媒滴下による粉碎などである。

50

【0124】

本明細書で使用する用語「共結晶」または「共結晶塩」とは、室温で2つ以上の固有の固体からなる結晶性物質で、それぞれが構造、融点、融解熱などの物理特性、吸湿性、溶解性、安定性の特徴を持っているものを意味する。共結晶または共結晶塩は、それ自体既知の共結晶化法に従って製造することができる。共結晶（またはコクリスタル）または共結晶塩という用語は、式Ⅰの化合物などのホストAPI（活性医薬成分）分子または分子、およびゲスト（またはコフォーマー）分子または分子が存在する多成分系を指すこともある。特定の実施形態では、式Ⅰの化合物または式ⅠⅠの化合物とコフォーマー分子との薬学的に許容される共結晶は、マロン酸共結晶、コハク酸共結晶、デカン酸共結晶、サリチル酸共結晶、バニル酸共結晶、マルトール共結晶またはグリコール酸共結晶から選ばれた結晶の形態にある。共結晶は、親形態（すなわち、遊離分子、双性イオンなど）または親化合物の塩と比較して、改善された特性を有することができる。改善された特性には、溶解度の増加、溶解の増加、バイオアベイラビリティの増加、用量反応の増加、吸湿性の低下、通常は非晶質の化合物の結晶形態、塩析困難または塩析不能な化合物の結晶形態、形態の多様性の低下、より望ましい形態などが含まれ得る。

10

【0125】

本明細書で使用される場合、本明細書に開示されるような化合物に関する用語「同位体」および「同位体」は、化合物の1つ以上の原子が、当該1つ以上の原子の同位体に置き換えられていることを意味する。同位体とは、原子核中の陽子の数は同じであるが、原子核中の中性子の数が異なる、化学元素の2つ以上の形態のいずれかを意味する。例えば、1個以上の水素原子（H）を1個以上の重水素原子（D）に置き換えた化合物も同位体化合物に含まれる。この例では、重水素は水素の同位体であり、水素原子を重水素で（1つまたは複数の位置で）置換すると、得られる化合物は同位体化合物になる。例えば、そして式（Ⅰ）を参照して、イソプロピル部分の2つのメチル基（ $-CH(CH_3)_2$ ）を完全重水素化メチル基（ $-CH(CD_3)_2$ ）に置換すると、式（Ⅰ）の同位体化合物となる。水素を重水素に置き換えることに加えて、他の安定な（非放射性的の）同位体置換には、炭素12を炭素13に置き換えることが含まれ、不安定な（放射性的の）同位体には、水素をトリチウムに置き換える、炭素12を炭素14に置き換える、ヨウ素127をヨウ素123またはヨウ素125に置き換える、等がある。したがって、式（Ⅰ）の同位体化合物に対する本明細書のすべての言及、ならびにその様々な実施形態に対するすべての言及は、1つまたは複数の水素原子の1つまたは複数の重水素原子との置換を含む（これらに限定されない）1つまたは複数の同位体置換および化合物の任意の出現（複数可）を有する化合物を意味する。この目的のために、本明細書に開示される同位体化合物は、その非同位体形態と比較して改善された利点を提供する。この目的のために、同位体修飾は、既存の薬物を改良する手段、及び／又は新しい薬物の設計におけるツールとして提供する。例えば、同位体薬物設計は、重水素（D）動力学的同位体効果の文脈で成功したことが証明されている。重水素は水素に比べて質量が2倍大きいいため、C-D結合は酸化的プロセスに対してより耐性があり（CYP450や代謝に関わる他の酵素によって触媒される能力など）、非常に似た立体的特性を保持することが可能である。したがって、H-Dアイソステリック置換は、通常、化合物の薬力学を保持する一方で、半減期および／または曲線下面積の値、ひいては用量および／または投与レジメンに影響を及ぼす薬物動態を改善するものである。例えば、薬物曝露は、同位体修飾、および／またはクリアランスの減少によって増強され得る。このような利点は、同位体誘導体化によって本明細書に開示される化合物に提供される。

20

30

40

【0126】

「被験者」及び「患者」などの用語は、治療、観察又は実験の対象であった又は対象となる予定の哺乳類などの動物を指す。本明細書に記載される方法は、ヒトの治療及び獣医学的応用の両方において有用であり得る。いくつかの実施形態では、対象は哺乳動物であり；いくつかの実施形態では、対象はヒトであり；いくつかの実施形態では、対象はネコ及びイヌから選択される。"それを必要とする対象"または"それを必要とするヒト"は、特

50

定の治療から恩恵を受けるであろう疾患または状態を有するかまたは有することが疑われる、ヒトなどの対象を指す；例えば本明細書に記載の式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは共結晶による治療などである。これには、治療によって疾患または状態の発生を防ぐことができるような、そのような疾患または状態のリスクがあるかまたは感受性があると判断され得る対象が含まれる。

【0127】

糖尿病予備軍とは、血糖値が糖尿病と呼べるほど高くないが、2型糖尿病の前駆症状である可能性がある状態を指す。糖尿病予備軍とは、空腹時血糖値が100mg/dl以上126mg/dl未満（糖尿病の診断基準となる値）である被験者を指すことがある。ヘモグロビンA1c（HbA1c）値も糖尿病の検査項目の一つである。HbA1cの値が6.5%以上であれば糖尿病の特徴であり、5.7%から6.4%であれば糖尿病予備軍であることが示唆される。

10

事例紹介

【0128】

内因性ヒトGPR39受容体を発現するPC3細胞における細胞内カルシウム応答性の測定

【0129】

ヒトGPR39受容体を内因性に発現するヒト前立腺腺癌（PC3）細胞を、10%熱不活性化牛胎児血清および1%Pen/Strepを添加したDMEM（Low Glucose）中で黒壁クリアベース384ウェルプレートに7、500細胞/ウェルの密度で播き、37℃、5%CO₂で一晩培養した。アッセイバッツは（20mM HEPES、137mM NaCl、5.4mM KCl、10mM グルコース、0.8mM MgSO₄、1.3mM CaCl₂、0.3mM Na₂HPO₄、0.4mM KH₂PO₄、4.2mM NaHCO₃、pH7.4）で洗浄後、カルシウム6プローブ（Molecular Devices）とともに37℃で2hインキュベートし、金属ブロック上で30分間RTで平衡化させた。蛍光はFluorometric Imaging Plate Reader（FLIPRTETRA、Molecular Devices）でリアルタイムに測定した（励起波長470–495nm、発光波長515–575nm）。

20

【0130】

本発明の化合物をニートDMSOで1000倍濃度で連続希釈し、384ウェルプレートにプレートした後、150μM ZnCl₂（最終濃度30μM）と1.1%DMSO（最終濃度0.32%）を含むアッセイバッツはで200倍希釈して使用した。

30

【0131】

150μM ZnCl₂と1.1%DMSOを含むアッセイバッツはで200倍希釈した化合物を最初に添加し、10分後に垂最大濃度のhGPR39受容体アゴニストC3（Tocris、TC-G1008）をEC90（最大反応の90%を生じる濃度）値1.5μMで二次添加する、デュアル添加FLIPRプロトコルが使用されている。

【0132】

蛍光はランアッセイ中ずっとモニターされた。Ca²⁺刺激のピーク（ベースライン差し引き）は、EC90C3反応の最大阻害率として表し、試験化合物の濃度に対してプロットした。カーブフィッティングおよびIC50の推定は、XLfit Softwareを用いた4パラメータロジスティックモデルにより実施した。

40

【0133】

化合物の効力は、修正Cheng-Prusoff関係（Cheng, Y., Prusoff, W. H. 1973.）を用いて得られた関数pKi（-Log₁₀Ki）として報告された。

【0134】

$fKi = IC50 / (1 + [L] / EC50)$ ここで、IC50は最大反応の50%抑制に必要なアンタゴニストの濃度、[L]は使用したアゴニストの濃度（EC90）、E

50

C 5 0 は最大反応の 5 0 % を誘導するために必要なアゴニストの濃度（それぞれの実験プレートで得られた）である。

【0135】

f p K i のデータを以下の表 1 に示す。f p K i が 5 . 2 未満は「+ / -」で報告されている。5 . 2 ~ 5 . 9 の f p K i は「+」として報告されている。6 . 0 から 6 . 5 の f p K i は「++」と報告される。6 . 6 から 7 . 2 までの f p K i は「++」と報告される。7 . 3 以上の f p K i は"++++"として報告される。

[表 1]

【合成】

【0136】

本明細書に記載される化合物は、当技術分野で公知の方法によって調製することができ、以下の非限定的な記述によって例示される。

【0137】

R₂ 位の部位のバリエーションは、下記の合成ルート 1 を用いて調製することができる。

[化 19]

【0138】

合成ルート 1 - 試薬と条件：a) N-プロピルピペラジン、HATU、DIPEA、DMF、rt、2 時間；b) Zn、AcOH、rt、1 時間；c) シクロプロパンカルボニルクロリド、TEA、DCM、rt、一晚；y = 62 %；d) バックワルド、鈴木またはスティーラー条件。

【0139】

調製方法 1 - (2-ブロモ-4-ニトロベンゾイル) - 4-プロピルピペラジン

[化 20]

【0140】

2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸 (5.0 g, 20.32 mmol) と HATU: [dimethylamino (3-triazolo [4, 5-b] pyridinyloxy) methylidene] - dimethyl ammonium; hexafluorophosphate (8.) の溶液に、2-bromo-4-nitrobenzoic acid を加えた。5 g、22.36 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.31 mL、30.49 mmol) を加え、混合物を RT で 30 分間攪拌した。この後、DMF (25 mL) 中の 1-プロピルピペラジンジヒドロプロミド (5.9 g, 20.32 mmol) および N, N-Diisopropylethylamine (7.08 mL, 40.65 mmol) の溶液を加え、得られた溶液を RT で 2 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ で希釈し、AcOEt で 3 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗をシリカゲル上の FC (100% DCM から DCM/MeOH 9:1 に溶出) により精製し、式 (1 - (2-ブロモ-4-ニトロベンゾイル) - 4-プロピルピペラジン) の生成物を得た。

収量：7 g

【0141】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.48 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 2.63-2.83 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。45 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)；LC-MS: m/z 356.11, 358.14 (MH⁺)。

【0142】

調製方法 3 - ブロモ-4 - (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) アニリン

[化 21]

10

20

30

40

50

【0143】

(2-bromo-4-nitrophenyl)-(4-propylpiperazin-1-yl)metanone (6.63 g, 18.61 mmol) を酢酸 (51.13 mL) に溶かし、亜鉛 (6.08 g, 93.06 mmol) を添加した。得られた懸濁液を RT で 60 分間攪拌した。この時間の後、懸濁液を濾過し、溶液を真空下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ の s. s. で取り込み、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を集め、Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた材料を NH カラム上の FC によって精製し (DCM から DCM/AcOEt 7:1)、式 (4-アミノ-2-プロモフェニル)-(4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノンの生成物を得ることができた。

10

収量: 3.2 g

【0144】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.44-2.21 (m, 6H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.85 (t, 3H); LC-MS: m/z 326.44, 328.44 (MH⁺)

【0145】

調製方法 N-[3-ブロモ-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化22]

20

【0146】

DCM (30 mL) 中の (4-amino-2-bromophenyl)-(4-propylpiperazin-1-yl)metanone (2.2 g, 6.74 mmol) の溶液にトリエチルアミン (2.82 mL, 20.23 mmol) を加え、得られた混合物を 0°C に冷却した。次に、DCM (5 mL) 中のシクロプロパンカルボニルクロリド (1.53 mL, 16.86 mmol) の溶液を滴下して加え、反応物を RT で ON 攪拌した。翌日、反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃、ブラインで s. s. 洗浄した。有機相を相分離器上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。得られた材料をシリカゲル上の FC (DCM から DCM/MeOH 95:5 に溶出) により精製して、式 N-[3-ブロモ-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を生じた。

30

収量: 2.15 g

【0147】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.28 (bs, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 2H), 2.61-2.26 (m, 6H), 1.62-1.46 (m, 3H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 2.61-2.26 (m, 6H), 1.62-1.46 (m, 3H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.99-0.82 (m, 5H); LC-MS: m/z 394.09, 396.11 (MH⁺)

40

【0148】

調製方法 N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)-3-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化23]

実施例 1

【0149】

バイアル瓶に N-[3-ブロモ-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (100.0 mg, 0.250 mmol)、ナトリウム tert-butoxide (48.74 mg, 0.510 mmol) および乾燥トルエン (1.5 mL) を順次添加した。懸濁液をシュレンクライン法で脱気し、6-ア

50

ザスピロ [3・4] オクタン (42.29 mg, 0.380 mmol) を添加した。次に、(1E, 4E) - 1, 5 - ジフェニル - 3 - ペンタ - 1, 4 - ジエノン; パラジウム (11.61 mg, 0.010 mmol) および [1 - (2 - ジフェニルホスフィノ) - 1 - ナフタレニル] - ジフェニルホスフィン (15.79 mg, 0.030 mmol) を、懸濁液に加え、再びシュレンクライン法によって10分かけてガスを抜いた。得られた混合物を120℃に加熱オンした。その翌日、反応混合物を水で希釈し、AcOEtで3回抽出した。有機層を集め、Brineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を除去した。得られた材料を、塩基性条件 (アンモニアでpH10に調整した100%の重炭酸アンモニウム水溶液から100%のCH₃CNに溶出) を用いたRP上のFCによって精製し、式N - (4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - (6 - アザスピロ [3・4] オクタン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができた。

収量: 11 mg

【0150】

¹H NMR (500 MHz, METHANOL - d₄) δ ppm 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 1H) δ pm、3.53 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 1H)、3.66 - 2.58 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 8H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 0.98 - 0.81 (m, 7H); LC - MS: m/z 425.3 (MH)⁺

【0151】

調製法: (S) - N - (3 - (3 - イソプロピルピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの調製法

【化24】

実施例2

【0152】

表題化合物の合成は、実施例1の化合物 (N - (4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - (6 - アザスピロ [3・4] オクタン - 6 - イル) フェニル) の合成と類似に行われた。

シクロプロパンカルボキサミド) を用い、6 - アザスピロ [3・4] オクタンの代わりに (3S) - 3 - プロパン - 2 - イルピロリジン - 1 - イウムクロリドを使用した。表題化合物を収率6.5% (7.3 mg) で得た。

【0153】

¹H NMR (500 MHz, METHANOL - d₄) δ ppm 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 4.07 - 3.29 (m, 4H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 3.38 - 2.90 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.71 - 2.18 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 0.09 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (M)、3.32 (m, 2H), 2.71 - 2.18 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 4H), 0.94 - 0.82 (m, 4H), 1.05 - 0.80 (m, 9H); LC - MS: (m/z) 427.6 (MH)⁺。

【0154】

調製方法 N - (3 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 2 5]

実施例 3

【0155】

N-[3-bromo-4-(4-propylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (50.0 mg, 0.130 mmol) [1-(2-diphenylphosphino-1-naphthalenyl)-2-naphthalenyl]-diphenylphosphine (15.) を加えた。79 mg, 0.030 mmol) および Cs₂CO₃ (123.95 mg, 0.380 mmol) を乾燥トルエン (1.5 mL) に懸濁し、混合物を N₂ で 10 分間フラックスした。次に、[1, 4] オキサゼパン (64.13 mg, 0.630 mmol) および (1E, 4E)-1,5-diphenyl-3-penta-1,4-dienone; palladium (11.61 mg, 0.010 mmol) を加え、混合物を 120℃ に 48 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。得られた材料を、塩基性条件 (アンモニアで pH 10 に調整した重炭酸アンモニウム水溶液 100% から CH₃CN 100% を溶出する形) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 N-[3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を白色の固体として得ることができた。

収量: 2.2 mg

【0156】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.61-3.02 (m, 8H), 2.27-2.08 (m, 3H), 2.47-2.06 (m, 4H), 1.85 (quin, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 2.46-2.06 (m, 4H), 1.85 (quin, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 2H), 0.84 (t, 3H), 0.81-0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 415.3 (MH⁺)

【0157】

調製方法 N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)-3-(7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化 2 6]

実施例 4

【0158】

表題化合物の合成は、実施例 1 の化合物 (N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)-3-(6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、6-アザスピロ [3.4] オクタンの代わりに 7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン塩酸を使用した。表題化合物を収率 6.5% (7.3 mg) で得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22-10.06 (m, 1H), 7.00-6.79 (m, 3H), 3.66-3.47 (m, 10H), 3.24-3.10 (m, 2H), 2.46-2.18 (m, 6H), 1.76 (t, 1H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 0.85 (m, 3H), 1.18 (m, 6H), 1.76 (t, 1H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.80-0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 441.4 (MH⁺).

【0159】

調製方法 N-(3-(3-フェニルピロリジン-1-イル)-4-(4-プロピルピペ

ラジン-1-カルボニル) フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 2 7]

実施例 5

【0160】

[1, 4] オキサゼパンの代わりに 3-フェニル-ピロリジンを用いた実施例 3 の化合物 (N-(3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 7.7% (9 mg) で得た。

【0161】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.74-3.10 (m, 4H), 3.28-3.06 (m, 6H), 2.42-2.01 (m, 7H), 1.76 (d, 1H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.28-3.06 (m, 6H), 2.42-2.01 (m, 7H), 1.76 (d, 1H), 1.46-1.38 (m, 2H), 0.93-0.74 (m, 7H); LC-MS: m/z 461.4 (MH⁺)。のようになった。

【0162】

調製方法 N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化 2 8]

実施例 6

【0163】

[1, 4] オキサゼパンの代わりに 2-オキサ-6-アザスピロ [3.5] ノナンを用いた実施例 3 の化合物 (N-(3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 6% (4.8 mg) で得た。

【0164】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.28-4.21 (m, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.17-2.85 (m, 5H), 2.62 (d, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 4H), 3.62 (d, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.76 (dd, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.42 (q, 2H), 0.91-0.77 (m, 7H); LC-MS: m/z 441.4 (MH⁺)

【0165】

調製方法 N-(3-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 2 9]

実施例 7

【0166】

1, 4 オキサゼパンの代わりに 4, 4-ジフルオロピペリジンを用いた実施例 3 の化合物 (N-(3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 22% (12.3 mg) で得た。

【0167】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.28 (s, 1H), 7.

10

20

30

40

50

4.6 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.75–2.99 (m, 4H), 3.21–2.85 (m, 4H), 2.26–2.19 (m, 2H), 2.46–3.85 (m, 4H), 2.11–1.95 (m, 4H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 2.45–2.12 (m, 4H), 2.11–1.95 (m, 4H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.42 (sxt, 2H), 0.84 (t, 3H), 0.81–0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 435.3 (MH+).

【0168】

調製方法 N – (3 – (3 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル) – 4 – (4 – プロピルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

10

【化30】

実施例 8

【0169】

バイアル瓶に N – [3 – ブロモ – 4 – (4 – プロピルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド (100.0mg, 0.250mmol), トリポリリン酸 (114.66mg, 0.530mmol), 3 – メチル – 1H – ピラゾール (0.02mL, 0.300mmol) とドライトルエン (0.254mL) とを順に添加した。得られた懸濁液を N₂ をバブリングしながら 15 分間脱気した後、ヨウ化銅 (2.43mg, 0.010mmol) および N, N' – Dimethylcyclohexane – 1, 2 – diamine (0.0mL, 0.030mmol) を窒素フラックス下に加え、シュレンクライン法で再び脱気した。バイアルを密閉し、120℃で ON 攪拌した。その翌日、反応混合物を AcOEt で希釈し、セライトのパッドで濾過した。有機層を減圧下で蒸発させ、FConRP で塩基性条件を用いて精製した (溶離液。100% 炭酸水素アンモニウム水溶液をアンモニアで pH 10 に調整し、CH₃CN 100% にした) その後、セミ分取キラル HPLC でさらに精製した。

20

【表 2】

【0170】

調製方法 N – [3 – (3 – メチルピロール – 1 – イル) – 4 – (4 – プロピルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル]。

シクロプロパンカルボキサミド

30

【化31】

実施例 9

【0171】

表題化合物の合成は、実施例 8 の化合物 (N – (3 – メチル – 1H – ピラゾール – 1 – イル) – 4 – (4 – プロピルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル) の合成と類似に行われた。

シクロプロパンカルボキサミド) を用いて、3 – メチル – 1H – ピラゾールの代わりに 3 – メチル – 1H – ピロールを使用した。収率 4% で表題化合物を得た (3.6mg)。

【0172】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.50 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.12–6.02 (m, 1H), 3.87–2.66 (m, 4H), 3.87–2.66 (m, 4H), 2.11–2.06 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79 (quin, 1H), 2.41–1.37 (m, 4H), 1.36–1.30 (m, 2H), 0.82 (d, 4H), 0.79 (t, 3H); LC-MS: m/z 395.3 (MH+).

40

【0173】

調製方法 N – (6 – (4 – プロピルピペラジン – 1 – カルボニル) – [1, 1' – ビフェニル] – 3 – イル) シクロプロパンカルボキサミド

【化32】

50

実施例 10

【0174】

N-[3-bromo-4-(4-propylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (100.25mg, 0.250mmol), フェニルボロン酸 (31.0mg, 0.250mmol), 炭酸ナトリウム (188.63mg, 1.78mmol) をトルエン (1.112mL), エタノール (1.112mL) 及び水 (0.318mL) 混合液中に懸濁させた。得られた懸濁液をシュレンクライン法で脱気した後、窒素置換したパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (5.89mg, 0.010mmol) を添加した。混合物を再び脱気し、マイクロ波条件下で 140℃まで 60 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、H₂O で希釈し、AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。原料を NH カラム上の FC (cHex / AcOEt 95 : 5 ~ 100 % AcOEt から溶出) により精製し、式 (N-(6-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド) の生成物を得た。

収量 : 34mg

【0175】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.40 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.51-7.33 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 3.63-2.61 (m, 4H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 2H), 2.40-2.54 (m, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 2H), 2.40-1.11 (m, 4H), 0.92-0.64 (m, 7H); LC-MS: m/z 392.7 (MH⁺).

【0176】

調製方法 N-(4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化33]

実施例 11

【0177】

N-[3-bromo-4-(4-propylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (100.0mg, 0.250mmol) を乾燥 DMF (1.569mL) に溶解し、トリブチル(2-pyridinyl)stannane (0.1mL, 0.300mmol) を加えてシュレンクライン法で 15 分間溶液からガスを抜くと同時に、この溶液を乾燥 DMF に溶解させた。次に、窒素フラックス下でパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (14.51mg, 0.010mmol) を加え、120℃で反応物を攪拌 ON した。翌日、反応混合物を常温まで冷却し、10%のKF水溶液で希釈し、AcOEt で 3 回抽出した。次に、合わせた有機画分を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。得られた物質を NH カラムの FC で精製し (cHex / AcOEt 95 : 5 から AcOEt 100% に溶出)、さらに塩基性条件 (アンモニアで pH 10 に調整した重炭酸アンモニウム水溶液 100% から CH₃CN 100% に溶出) 用いて RP 上の FC により精製すると、式 (N-[4-(4-propylpiperazine-1-carbonyl)-3-pyridin-2-ylphenyl]cyclopropanecarboxamid) の化合物が得られた。

収量 : 10.5mg

【0178】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.44 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.87 (td, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, 1

H), 4.5 (m, 1H), 3.62–2.75 (m, 4H), 2.18–2.05 (m, 2H), 1.88–1.74 (m, 1H), 1.25 (d, 1H) 25 (d, 1H), 3.62–2.75 (m, 4H), 2.18–2.05 (m, 2H), 1.88–1.74 (m, 1H), 2.41–1.58 (m, 4H), 1.35 (sxt, 2H), 0.87–0.73 (m, 7H); LC-MS: m/z 265.3 (MH+).

[化34]

【0179】

合成ルート2-試薬と条件: a) シクロプロパンカルボニルクロリド、TEA、DCM、0℃~RT; b) LiOH·H₂O、THF/MeOH/H₂O 40℃、5時間; c) 1-プロピルピペラジン、HATU、DIPEA、DMF、RT、ON; d) 適正アミン、Δ.

10

【0180】

調製方法N-[3-フルオロ-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化35]

【0181】

DCM (40 mL) 中の4-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル (2.1 g, 12.42 mmol) およびトリメチルアミン (5.19 mL, 37.25 mmol) の0℃における冷却溶液に、DCM (22 mL) 中のシクロプロパンカルボニルクロリド (2.82 mL, 31.04 mmol) の溶液をゆっくり添加した。混合物をRTまで温め、ONで攪拌した。翌日、反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃, Brineで洗浄し、相分離器上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のFC (cHex/AcOEt 95:5~3:7から溶出) により精製し、式(メチル4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-フルオロベンゾエート)の生成物を得た。

20

収量: 1.8 g

【0182】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.92 (t, 1H), 7.69–7.60 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (tt, 1H), 1.17–1.11 (m, 2H), 0.93 (dt, 2H); LC-MS: 238.0 (MH+)

30

【0183】

調製方法4-シクロプロパンアミド-2-フルオロ安息香酸

[化36]

【0184】

メチル4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-fluorobenzoate (1.8 g, 7.72 mmol) のTHF (6.432 mL)/Methanol (3.216 mL) 混合溶液に水酸化リチウム (0.37 g, 15.44 mmol) in Water (6.432 mL) を加え、40℃で5時間反応させる。この時間の後、反応物をRTまで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をHCl 1Nで取り込み、懸濁液を濾過した。得られた固体をH₂Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、式(4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸)の生成物を得ることができた。

40

収量: 6.9 g

【0185】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (bs, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 0.92–0.81 (m, 4H); LC-MS: m/z 224.0 (MH+)

【0186】

調製方法N-[3-フルオロ-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェ

50

ニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化37]

【0187】

DCM (35 mL) 中の4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-フルオロ安息香酸 (1.5 g, 6.95 mmol) の溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；水和物 (2.2 g, 14.36 mmol) を添加する。36 mmol)、3-(エチルイミノメチリデンアミノ)-N,N-ジメチル-1-プロパナミン塩酸塩 (2.2 g, 11.49 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.0 mL, 11.49 mmol) を加え、得られた混合物をRTで30分間攪拌した。次に、DCM (7 mL) 中の1-プロピルピペラジン (1.5 g, 11.49 mmol) の溶液を加え、混合反応物をRTでON攪拌した。翌日、混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃, Brineのs.s.で洗浄し、相分離器上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をNHカラム上のFCで精製し(100% DCMからDCM/MeOH 95:5に溶出)、式(N-[3-フルオロ-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の生成物を得ることができた。

収量: 1.95 g

【0188】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.62 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.46-2.28 (m, 4H), 1.62 (s, 1H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.46-2.28 (m, 4H), 1.62 (s, 1H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.97-0.87 (m, 5H), LC-MS: m/z 334.17 (MH⁺)

【0189】

調製方法N-(3-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化38]

実施例12

【0190】

3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩 (358.7 mg, 3 mmol), 炭酸カリウム (207.27 mg, 1.5 mmol) N-[3-fluoro-4-(4-propylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (100 mg, 0.3 mmol) をDMF (0.500 mL) 中で混合し、120°Cで1週間加熱して反応させた。その後、反応物をRTまで冷却し、塩基性条件(アンモニアでpH 10に調整した重炭酸アンモニウム水溶液100%からCH₃CN 100%に溶出)を用いたRP上のFCにより精製し、式(N-[3-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)なる生成物を得た。

収量: 5 mg

【0191】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.46-1H, (1.5), 2.5-1H, (1), 3.7 (1H), 4H, 6.9 (1H) 2.33-2.29 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.76 (p, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.43 (h, 2H), 0.86 (d, 3H), 0.82-0.75 (m, 4H), 0.62 (td, 1H), 0.2

6 (q, 1H); LC-MS: m/z 397.6 (MH)⁺
 【0192】

調製方法 N-(3-(3-メチルピロリジン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化39]

実施例 13a、13b

【0193】

表題化合物の合成は、実施例 12 の化合物 (N-(3-(3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル) の合成と類似して行われた。

シクロプロパンカルボキサミド) の 3-Azabicyclo [3.1.0] hexane hydrochloride の代わりに 3-methylpyrrolidine hydrochloride を用いた。表題化合物を収率 15% (18mg) で得た。

【0194】

¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 7.19-7.10 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 4.10-3.12 (m, 7H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.79-2.29 (m, 4H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 2.79-2.29 (m, 4H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.18-1.06 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 7H); LC-MS: m/z 399.6 (MH)⁺

【0195】

その後、ラセミ混合物を分取 HPLC で単一エナンチオマーに分離した。

[表3]

【0196】

調製法: シン/アンチ N-(3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの調製

[化40]

実施例 14a、14b

【0197】

表題化合物の合成は、実施例 12 の化合物 (N-(3-(3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル) の合成と類似して行われた。

3-Azabicyclo [3.1.0] hexane hydrochloride の代わりに 3,5-dimethylpiperidine を用いたシクロプロパンカルボキサミド) を合成した。収率 99% (100mg) で表題化合物を syn/anti diastereoisomers の混合物として得た。

【0198】

その後、シン/アンチ異性体の混合物を分取キラル HPLC で単一異性体に分離した。

[表4]

【0199】

調製方法 N-(3-(4-メチルピペリジン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化41]

実施例 15

【0200】

10

20

30

40

50

表題化合物の合成は、実施例 12 の化合物（N-（3-（3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似して行われた。

シクロプロパンカルボキサミド）の 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride の代わりに 4-methylpiperidine を使用した。収率 26%（32mg）で表題化合物を得た。

【0201】

$^1\text{H NMR}$ （400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 10.21（s，1H），7.37（d，1H），7.18（dd，1H），7.01（d，1H），3.71-3.03（m，4H），3.40-2.31（m，4H），2.28-2.20（m，2H），2.46（-1H），2.02（-1H），2.03（-1H），2.03（-2H），（-2H），（2H），（2H），（2H）。4.6-2.05（m，4H），1.80-1.69（m，1H），1.43（sxt，3H），1.89-1.13（m，4H），0.93（d，3H），0.84（t，3H），0.81-0.75（m，4H）；LC-MS：m/z 413.3（MH⁺）。

10

【0202】

調製方法 N-〔4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）-3-（ピロリジン-1-イル）フェニル〕。

〔化 42〕

20

実施例 16

【0203】

表題化合物の合成は、実施例 12 の化合物（N-（3-（3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似して行われた。

3-Azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride の代わりにピロリジンを用いたシクロプロパンカルボキサミド）を合成した。表題化合物を収率 30%（28mg）で得た。

$^1\text{H NMR}$ （400MHz，Chloroform-d） δ 7.39（s，1H），7.18（s，1H），7.06（d，1H），6.66（dd，1H），4.01（d，1H），3.60（t，1H），3.47-3.14（m，6H），2.66-2.17（m，6H），1.93（t，4H），1.52（p，3H），1.11（p，2H）。1.4（m，6H），2.66-2.17（m，6H），1.93（t，4H），1.52（p，3H），1.11（p，2H），0.94（d，3H），0.91-0.84（m，2H）；LC-MS：m/z 385.5（MH⁺）

30

【0204】

調製方法 N-（3-（4，4-ジメチルピペリジン-1-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド

〔化 43〕

40

実施例 17

【0205】

N-（3-（4-メチルピペリジン-1-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド

【0206】

表題化合物の合成は、実施例 12 の化合物（N-（3-（3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似して行われた。

シクロプロパンカルボキサミド）の 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane hydrochloride の代わりに 4，4-dimethylpiperidine

50

eを使用した。収率24% (37mg) で表題化合物を得た。

【0207】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.70–3.47 (m, 2H), 3.20–2.68 (m, 6H), 2.47–2.14 (m, 6H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.51–1.34 (m, 6H), 0.95 (s, 6H), 6.00 (H), 3.47–2.14 (m, 6H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.51–1.34 (m, 6H), 0.95 (s, 6H), 0.84 (t, 3H), 0.81–0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 427.3 (MH⁺).

調製法 N- (3- (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -4- (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化44]

実施例18

【0208】

表題化合物の合成は、実施例12の化合物 (N- (3- (3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -4- (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) の合成と類似して行われた。

3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン塩酸塩の代わりに1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolineを用いたシクロプロパンカルボキサミドを用いた。収率12% (8mg) で表題化合物を得た。

【0209】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.28 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.20–7.03 (m, 5H), 4.25 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.36 (brd, 2H), 3.66–3.05 (m, 3H), 3.04 (m, 4H), 2.36–2.06 (m, 4H), 2.02 (t, 2H), 1.84–1.05 (m, 3H), 4.09 (d), 4.09 (d) 0.4 (m, 4H), 2.94–2.78 (m, 2H), 2.36–2.06 (m, 4H), 2.02 (t, 2H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.35–1.19 (m, 2H), 0.89–0.62 (m, 7H); LC-MS: m/z 447.3 (MH⁺).

【0210】

調製方法 N- (3- (ピペリジン-1-イル) -4- (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化45]

実施例19

【0211】

表題化合物の合成は、実施例12の化合物 (N- (3- (3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -4- (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) の合成と類似して行われた。

シクロプロパンカルボキサミド) の3-Azabicyclo [3.1.0] hexane hydrochlorideの代わりに、ピペリジンを使用した。収率41% (50mg) で表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 10.22 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.82–2.93 (m, 4H), 3.07–2.68 (m, 4H), 2.28–2.02 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.47–2.03 (m, 4H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.69–1.46 (m, 6H) 2.0 (m, 2H), 2.47–2.03 (m, 4H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.69–1.46 (m, 6H), 1.46–1.37 (m, 2H), 0.84 (t, 3H), 0.81–0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 399.3 (MH⁺).

調製方法 N- [3- (シクロペンチルアミノ) -4- (4-プロピルピペラジン-1-

10

20

30

40

50

カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド
[化 4 6]

実施例 2 0

【0 2 1 2】

表題化合物の合成は、実施例 1 2 の化合物 (N-(3-(3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) の合成と類似して行われた。

3-Azabicyclo [3. 1. 0] hexanehydrochloride の代わりにシクロペンタンアミンを用いたシクロプロパンカルボキサミド) を合成した。収率 26% (23mg) で表題化合物を得た。

10

【0 2 1 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.38 (d, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 4H), 2.34 (t, 4H), 2.24 (t, 4H), 1.24 (d, 2H), 1.24 (d, 2H), 2.24 (m, 3H), 3.24 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.24 (d, 1H) 2.5 (d, 2H), 1.97 (dt, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.50-1.34 (m, 4H), 0.86 (t, 3H), 0.81-0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 399.50 (MH⁺).

20

【0 2 1 4】

X₂カルボニルリンカーを介して架橋された基または部位は、合成スキーム 3 を用いて調製することができる。

[化 4 7]

実施例 2 1

【0 2 1 5】

合成スキーム 3 - 試薬と条件: a) Azepane, CH₃CN, 100°C, 2日間; b) Pd-C10%, EtOH, rt, 2h; c) cyclopropanecarbonylchloride, TEA, DCM, rt, overnight; d) LiOH, THF/H₂O 4:1, 50°C, 一晚; e) 適切なアミン、HATU、DIPEA、DMF、RT、ON; f) TFA、DCM、RT、2h; g) 適切なアルデヒド、STAB、DCM、RT、ON。

30

【0 2 1 6】

調製法: 2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-ニトロベンゾエートメチル

[化 4 8]

【0 2 1 7】

MeCN (25.11mL) 中の 2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸メチル (3.0g, 15.06mmol) および 3, 5-dimethylpiperidine (6.0mL, 45.19mmol) の混合物を RT で 2 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を AcOEt で取り込み、水および Brine で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (cHex 100% から cHex/AcOEt 7:3 へ溶出) により精製し、式メチル 2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-ニトロベンゾエートの生成物をシン・反異性体として混合物として得た。この生成物は、次のステップでそのまま使用した。

40

収量: 4g

LC-MS: m/z 293.1 (MH⁺)

調製法: 2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロ安息香酸メチル

[化 4 9]

【0 2 1 8】

50

3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-nitrobenzoateメチルの合成に準じ、3, 5-dimethylpiperidineの代わりにhomopiperidineを使用して表題化合物を合成した。収率93% (2.6 g) で表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.63 (t, 4H); LC-MS: m/z 278.7 (MH⁺).

調製法: 4-ニトロ-2-ピロリジン-1-イルベンゾエートメチル

[化50]

10

[0219]

3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-nitrobenzoateメチルの合成に準じ、3, 5-dimethylpiperidineの代わりにピロリジンを用いて表題化合物を合成した。表題化合物を収率94% (5.9 g) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 4H); LC-MS: 251.05 (MH⁺).

調製法: 2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-ニトロベンゾエートメチル

20

[化51]

[0220]

DMF (8 mL) 中の2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸メチル (600.0 mg, 3.01 mmol) およびN, N-Diisopropylethylamine (1.05 mL, 6.03 mmol) の溶液に6-aza-spro[3.4]octane (502.47 mg, 4.52 mmol) を加え、80℃で一晩攪拌した。UPLC反応物をRTまで冷却し、水を加えた。混合物をAcOEtで3回抽出した。結合した有機物をBrineで洗浄し、相分離器上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のFC (cHex 100% から cHex/AcOEt 9:1 へ溶出) により精製し、式メチル2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-ニトロベンゾエートの生成物を得ることができた。

30

収量: 792 mg

[0221]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.08-1.74 (m, 8H); LC-MS: m/z 291.1 (MH⁺).

調製法: 2-(3-メチルピロリジン-1-イル)-4-ニトロベンゾエートメチル

[化52]

[0222]

6-aza-spro[3.4]octane およびN, N-Diisopropylethylamineの代わりに3-methylpyrrolidinehydrochloride およびtrimethylamineを用いて、2-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-nitrobenzoateメチルの合成と同様の操作を行い表題化合物の合成を行った。収率92% (2.45 g) で表題化合物を得た。

40

[0223]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38-3.19 (m, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.31 (dq, 1H), 2.07 (dtd, 1H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.06 (dd, 1H), 0.88 (dd, 1H), 2

50

. 31 (dq, 1H), 2.07 (dtd, 1H), 1.64–1.49 (m, 1H), 1.06 (d, 3H); LC-MS: m/z 265.28 (MH+).

調製法: 4-アミノ-2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチル [化53]

【0224】

エタノール (54.73 mL) 中の 2-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-nitrobenzoate メチル (4.0 g, 13.68 mmol) の溶液にパラジウム (1456.16 mg, 1.37 mmol) を加え、H₂ 雰囲気下で 2 時間常温で攪拌することにより反応を行った。この後、混合物をセライトのパッドでろ過し、AcOEt で洗浄し、溶液を真空下で濃縮すると、式メチル 4-アミノ-2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)ベンゾエートがシン/アント異性体の混合物として得られた。この粗物質は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

10

収量: 3.5 g

LC-MS: m/z 264.1 (MH+)

調製法: 4-アミノ-2-ピロリジン-1-イルベンゾエートメチル

[化54]

【0225】

2-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-nitrobenzoate メチルの代わりに 4-nitro-2-pyrrolidin-1-ylbenzoate メチルを用いた 4-amino-2-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)methylbenzoate の合成と同様の操作を行いタイトル化合物を合成した。収率 92% (5 g) で表題化合物を得た。

20

【0226】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (d, 1H), 6.02–5.88 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.16–2.99 (m, 4H), 2.00–1.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 221.39 (MH+).

調製法: 4-アミノ-2-(6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-イル)安息香酸メチル

[化55]

30

【0227】

2-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-nitrobenzoate メチルの代わりに 2-(6-azaspiro [3.4] octan-6-yl)-4-nitrobenzoate メチルを用いた 4-アミノ-2-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)methylbenzoate の合成と同様の操作を行いタイトル化合物を合成した。表題化合物を 95% の収率で得た (672 mg)。

【0228】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (d, 1H), 5.98–5.87 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.01–1.74 (m, 8H); LC-MS: m/z 261.1 (MH+).

40

4-アミノ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)安息香酸メチルの調製

[化56]

【0229】

メチル 2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-ニトロベンゾエートの代わりにメチル 2-(3-メチルピロリジン-1-イル)-4-ニトロベンゾエートを使用した 4-アミノ-2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-ベンゾエートの合成に類似してタイトル化合物の合成が行われた。収率 99% で表題化合物を得た (1.5 g)。

50

【0230】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (d, 1H), 6.00–5.88 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (td, 1H), 3.14–2.97 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.28–2.14 (m, 1H), 1.98 (dtd, 1H), 1.53–1.5H)。97 (m, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.28–2.14 (m, 1H), 1.98 (dtd, 1H), 1.53–1.40 (m, 1H), 1.03 (d, 3H); LC-MS: m/z 245.72 (MH⁺)

調製法：4-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)安息香酸メチル

[化57]

10

【0231】

エタノール (100 mL) 中の 2-(azepan-1-yl)-4-nitrobenzoate メチル (6.3 g, 22.18 mmol) および 10% 炭素上パラジウム (2.36 g, 2.22 mmol) の混合物を H_2 の雰囲気下で RT で一晚攪拌した。翌日、反応物をセライトのパッドで濾過し、真空下で濃縮して、式メチル 4-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ベンゾエートの生成物をもたらした。

収量：5.4 g

【0232】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.53 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.10 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.39–3.29 (m, 4H), 1.83–1.71 (m, 4H), 1.67–1.55 (m, 6H); LC-MS: m/z 249.1 (MH⁺)

20

調製法：4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチル

[化58]

【0233】

DCM (66.7 mL) 中の 4-アミノ-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチル (3.5 g, 13.34 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.58 mL, 40.02 mmol) の溶液を 0℃ まで冷却して塩化シクロプロパンカルボニル (2.42 mL, 26.68 mmol) を滴下して添加した。混合物を RT/ON で攪拌した。翌日、反応混合物を DCM で希釈し、 NaHCO_3 、ブラインの s で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮すると、式生成物メチル 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)ベンゾエートがシン/アンチ異性体の混合物として得られ、これはさらなる精製なしに次のステップに使用された。

30

収量：4.2 g

LC-MS: m/z 331.15 (MH⁺).

調製法：4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾエートメチル

[化59]

40

【0234】

4-amino-2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)benzoate メチルの代わりに 4-amino-2-pyrrolidin-1-ylbenzoate メチルを用いた 4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)benzoate メチルの合成に類似して表題化合物を合成した。表題化合物を収率 99% (6 g) で得た。

【0235】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H),

50

3.11 (q, 4H), 1.92–1.83 (m, 4H), 1.83–1.75 (m, 1H), 0.83–0.76 (m, 4H). 11 (q, 4H), 1.92–1.83 (m, 4H), 1.83–1.75 (m, 1H), 0.83–0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 289.12 (MH+).

調製法：2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸メチル

[化60]

[0236]

4-アミノ-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)安息香酸メチルが使用され、表題化合物の合成は、4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチルの合成と同様に実施された。表題化合物を収率88%(742mg)で得た。

10

[0237]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.04–1.70 (m, 9H), 0.87–0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 329.11 (MH+).

調製法：4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)安息香酸メチル

20

[化61]

[0238]

4-アミノ-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチルの代わりに4-アミノ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)安息香酸メチルを用いた4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸メチル合成に類似して表題化合物の合成が行われた。収率99%で表題化合物を得た(1.7g)。

LC-MS: m/z 303.05 (MH+)

調製法：2-(アゼパン-1-イル)-4-シクロプロパンアミド安息香酸メチル

[化62]

[0239]

DCM (45 mL) 中の4-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)安息香酸メチル (5.4 g, 21.75 mmol) および N, N-Diisopropylethylamine (7.58 mL, 43.49 mmol) の溶液を 0 °C に冷却して 5 分後に塩化シクロプロパンカルボニル (2.96 mL, 32.62 mmol) を滴下して添加した。反応物を RTON で攪拌した。反応の翌日、DCM で希釈し、NaHCO₃ s. s. および Brine で洗浄した。有機相は、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (cHex/AcOEt 95:5 から cHex/AcOEt 50:50 に溶出) により精製し、式メチル 2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾエートの生成物を得た。

30

収量：6.5 g。

[0240]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38–3.32 (m, 4H), 1.83–1.75 (m, 4H), 1.60 (h, 4H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.17–1.09 (m, 2H), 0.87 (dt, 2H); LC-MS: m/z 317.2 (MH+).

40

調製法：2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸の調製法

[化63]

50

【0241】

メチル2-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-4-(cyclopropanecarbonylamino)benzoate (742.0mg, 2.26mmol)のTHF (16mL) / Methanol (19mL) 混合溶液に、水酸化リチウム (974mg, 40.68mmol) の水 (8mL) 溶液を添加した。反応物を80℃で24時間攪拌した。この後、反応物を常温まで冷却し、沈殿物の形成を観察した。懸濁液を濾過し、母液を真空下で濃縮した。残渣をH₂Oで取り込み、DCMで3回洗浄した。水相をHCl 3NでpH=1まで酸性化し、AcOEtで3回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、式2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸の生成物を得ることができるようにした。

10

収量：330mg

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.05-1.67 (m, 9H), 0.88-0.68 (m, 4H). を得た。23-3.13 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.05-1.67 (m, 9H), 0.88-0.68 (m, 4H); LC-MS: m/z 315.16 (MH⁺).

調製方法4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)安息香酸の合成

20

[化64]

【0242】

THF (11mL) / Methanol (4mL) の混合溶媒中のメチル4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-(3-methylpyrrolidin-1-yl)benzoate (2.46g, 5.86mmol) の溶液に水酸化リチウム (1.5g, 62.63mmol) 水 (4mL) を加え、その反応混合物を50℃で60時間攪拌した。反応物をRTまで冷却し、HCl 3NでpH=1まで酸性化し、真空下で濃縮した。残留物を、酸性条件 (CH₃CN / H₂O 5:95 + 0.1%のギ酸からCH₃CN / H₂O 7:3 + 0.1%のギ酸に溶出) を用いたRP上のFCによって直接精製し、式4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)安息香酸の生成物を得ることができた。

30

収量：1.06g

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 3.30 (td, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.20-3.12 (ddd, 1H), 2.27 (dt, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 2.48 (dd, 2H), 4.49 (1H) 10 (ddd, 1H), 2.27 (dt, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.78 (tt, 1H), 1.52 (dq, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.86-0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 289.12 (MH⁺).

40

調製方法4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イル安息香酸

[化65]

4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)安息香酸メチルの代わりに4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾエートを使用した4-(3-メチルピロリジン)安息香酸メチル合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率49% (3g) で得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.21-3.04 (m, 4H), 2.01-1.78 (m, 4H), 1.79 (tt

50

, 1 H), 0.86–0.73 (m, 4 H), 2.1–3.04 (m, 4 H), 2.01–1.78 (m, 4 H), 1.79 (tt, 1 H), 0.86–0.73 (m, 4 H); LC-MS: m/z 275.08 (MH+).

調製法: シン/アンチ 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸

[化66]

[0243]

THF (9.44 mL) / Methanol (3.14 mL) の混合溶媒中のメチル 4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)benzoate (2.6 g, 7.87 mmol) に水酸化リチウム (392.81 mg, 15.74 mmol) in Water (3.14 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を 50 °C に加熱した。反応の翌日、RT まで冷却し、HCl 3 N で pH 2 にし、減圧下で濃縮した。得られた固体を H₂O で取り込み、濾過し、H₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、式 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸の生成物をシン・反異性体の混合物として生じた。

収量: 2.37 g

LC-MS: m/z 317.19 (MH+).

調製方法 SYN-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸および ANTI-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸の製造。

[化67]

[0244]

THF (9.44 mL) / Methanol (3.14 mL) の混合溶媒中のメチル 4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)benzoate (2.6 g, 7.87 mmol) に水酸化リチウム (392.81 mg, 15.74 mmol) in Water (3.14 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を 50 °C に加熱した。反応の翌日、RT まで冷却し、HCl 3 N で pH 2 にし、減圧下で濃縮した。得られた固体を H₂O で取り、濾過し、H₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、式 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸の生成物をシン・反異性体の混合物として得た [2.37 g, LC-MS: m/z 317.19 (MH+)]。

[0245]

その後、混合異性体を Semipreparative MDAP 法で単一異性体に分離した。

[表5]

[0246]

調製法: 2-(アゼパン-1-イル)-4-シクロプロパンアミド安息香酸塩酸塩

[化68]

[0247]

THF (24 mL) およびメタノール (8 mL) 中の 2-(azepan-1-yl)-4-(cyclopropanecarbonylamino)benzoate メチル (6.5 g, 20.54 mmol) の溶液に水酸化リチウム (0.98 g, 41.09 mmol) in Water (8 mL) の溶液を追加した。反応物を 50 °C で攪拌した。反応の翌日、RT まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を HCl 1 N で取り込み、0 °C で 10 分間攪拌した。この時間の後、固体が観察されたので、混合物を濾過し、固体を H₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、式 2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸塩酸塩の生成物を得た。

収量: 6.45 g

[0248]

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.04 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 3.49 (s, 4H), 2.07–2.02 (m, 7H), 1.86 (s, 4H), 1.14–1.06 (m, 2H), 0.94 (dt, 2H) を得た。LC-MS: m/z 303.2 (MH $^+$)

調製法: tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-シクロプロパンアミドベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

[化69]

[0249]

2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸塩酸塩 (1.0 g, 2.95 mmol) の混合物に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; 水合物 (0.93 g, 6.09 mmol) を加える。0.9 mmol および 3-(エチルイミノメチリデンアミノ)-N,N-ジメチル-1-プロパナミン; 塩酸塩 (0.93 g, 4.87 mmol) を DCM (20 mL) 中で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.03 mL, 5.9 mmol) を加え、反応物を 30 分間 RT で攪拌した。この後、1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (0.91 g, 4.87 mmol) を加え、反応を RT ON で攪拌した。翌日、反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃, Brine の s.s. で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (cHex/AcOEt 9:1 から cHex/AcOEt 1:1 に溶出) により精製して、式の tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの生成物を残留させることができた。

収量: 1.18 g

[0250]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.53–7.49 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.04–3.94 (m, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 4H), 3.42–3.10 (m, 6H), 1.53 (d, 18H), 6.002 (1H). 68–3.60 (m, 1H), 3.57–3.49 (m, 4H), 3.42–3.10 (m, 6H), 1.53 (d, 18H), 1.12 (h, 2H), 1.00–0.84 (m, 2H); LC-MS: m/z 471.3 (MH $^+$).

調製方法 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化70]

[0251]

DCM (12.54 mL) 中の tert-butyl 4-[2-(azepan-1-yl)-4-(cyclopropanecarbonylamino)benzoyl]piperazine-1-carboxylate (1.18 g, 2.51 mmol) の溶液に Trifluoroacetic acid (0.96 mL, 12.54 mmol) を追加した。この反応物を RT で 2 時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、残留物を SCX によって精製し、最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の NH₃ 1 M で洗浄して式 (N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の生成物を得ることができるようにした。

収量: 0.8 g

[0252]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.59–7.44 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.86–6.63 (m, 1H), 4.02 (dt, 1H), 3.56–3.47 (m, 1H), 3.37–3.19 (m, 6H), 3.00–2.87 (m, 2H), 2.80–2.63 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 4H), 1.19 (m, 6H), 3.00–2.87 (m, 2H), 2.80–2.63 (m

, 2 H), 1.81–1.73 (m, 4 H), 1.61–1.47 (m, 5 H), 1.16–1.05 (m, 2 H), 0.91–0.81 (m, 2 H) となった。LC–MS: m/z 371.3 (MH⁺)

調製方法 N–(3–(アゼパン–1–イル)–4–(4–(イソオキサゾール–3–イルメチル)ピペラジン–1–カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド
[化71]

実施例 22

[0253]

N–[3–(azepan–1–yl)–4–(piperazine–1–carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (50.0 mg, 0.130 mmol) を MeCN (3 mL) に懸濁し、N,N–Diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.270 mmol) を、続いて 1,2–oxazol–3–carbaldehyde (14.41 mg, 0.150 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌した後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (57.21 mg, 0.270 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、混合物を EtOAc および H₂O で希釈し、有機相を分離した。水相を AcOEt で 2 回逆抽出し、次に合わせた有機画分を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。

10

[0254]

残渣を NH カラムの FC (100% cHex から 100% EtOAc に溶出) により精製し、式生成物 N–[3–(アゼパン–1–イル)–4–[4–(1,2–オキサゾール–3–イルメチル)ピペラジン–1–カルボニル]フェニル]を得た。]

20

[0255]

シクロプロパンカルボキサミドである。

収量: 20 mg。

[0256]

¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ 10.13 (s, 1 H), 8.87 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 3.73–3.54 (m, 4 H), 3.18 (td, 6 H), 2.46–2.23 (m, 4 H), 1.83–1.40 (m, 9 H), 3.73–3.54 (m, 4 H), 3.18 (td, 6 H), 2.46–2.23 (m, 4 H), 1.83–1.40 (m, 9 H), 0.86–0.63 (m, 4 H) となった。LC–MS: m/z 452.4 (MH⁺)

30

調製方法 N–[3–(azepan–1–yl)–4–{4–[(1H–pyrazol–3–yl)methyl]piperazine–1–carbonyl}phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化72]

実施例 23

[0257]

表題化合物の合成は、実施例 22 の化合物 (N–(3–(アゼパン–1–イル)–4–(4–(イソオキサゾール–3–イルメチル)ピペラジン–1–カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

40

シクロプロパンカルボキサミド)の代わりに、ピラゾール–3–カルバルデヒドを使用した。表題化合物を収率 21% (13 mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ 12.62 (d, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.66–3.48 (m, 4 H), 3.21–3.11 (m, 6 H), 2.45–1.32 (m, 4 H), 3.62 (d, 1 H), 6.62 (dd, 3 H), 6.6–3.48 (m, 4 H), 3.21–3.11 (m, 6 H), 2.45–2.16

50

(m, 4H), 1.87–1.32 (m, 9H), 0.83–0.67 (m, 4H) となった。LC-MS: m/z 451.4 (MH⁺)。

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド
[化73]

実施例 24

【0258】

表題化合物の合成は、実施例 22 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

10

【0259】

1, 2-オキサゾロ-3-カルバルデヒドの代わりに 2-オキサゾールカルボキサミドを使用したシクロプロパンカルボキサミド)。表題化合物を収率 37% で得た (22.5 mg)。

【0260】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.24–3.08 (m, 6H), 2.42–2.31 (m, 4H), 1.79–1.41 (m, 9H), 5.9 (d, 2H), 3.24–3.08 (m, 6H), 2.42–2.31 (m, 4H), 1.79–1.41 (m, 9H), 0.83–0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 452.4 (MH⁺)。

20

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

[化74]

シクロプロパンカルボキサミド

実施例 25

【0261】

表題化合物の合成は、実施例 22 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

30

【0262】

1, 2-オキサゾロ-3-カルバルデヒドの代わりに 3-メトキシベンズアルデヒドを用いたシクロプロパンカルボキサミド)を合成した。表題化合物を収率 46% で得た (30.5 mg)。

【0263】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.06–6.97 (m, 1H), 6.94–6.77 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (d, 4H), 3.25–3.08 (m, 6H), 2.45–2.17 (m, 4H), 1.80–1.43 (m, 9H), 0.82–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 491.3 (MH⁺)。

40

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(3-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化75]

実施例 26

【0264】

表題化合物の合成は、実施例 22 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

50

【0265】

1, 2-oxazolo-3-carbaldehydeの代わりに3-fluorobenzaldehydeを使用したシクロプロパンカルボキサミド)。表題化合物を収率40% (25mg) で得た。

【0266】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.13 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.18–6.98 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 3.53 (d, 4H), 3.27–3.10 (m, 6H), 2.46–2.19 (m, 4H), 1.80–1.45 (m, 9H), 0.84–0.72 (m, 9H). 27–3.10 (m, 6H), 2.46–2.19 (m, 4H), 1.80–1.45 (m, 9H), 0.84–0.72 (m, 4H); LCMS: m/z 479.3 (MH⁺).

10

【0267】

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化76]

実施例 27

【0268】

表題化合物の合成は、実施例22の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

20

【0269】

1, 2-oxazolo-3-carbaldehydeの代わりに2-methoxybenzaldehydeを使用したシクロプロパンカルボキサミド)。収率59% (58mg) で表題化合物を得た。

【0270】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19–10.05 (m, 1H), 7.37–7.19 (m, 3H), 6.90 (d, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.62–3.49 (m, 4H), 3.25–3.09 (m, 6H), 2.46–2.20 (m, 4H), 1.75–1.49 (m, 9H), 1.49 (m, 4H), 3.25–3.09 (m, 6H), 2.46–2.20 (m, 4H), 1.75–1.49 (m, 9H), 0.83–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 491.3 (MH⁺).

30

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化77]

実施例 28

【0271】

表題化合物の合成は、実施例22の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

40

【0272】

1, 2-oxazolo-3-carbaldehydeの代わりに2-fluorobenzaldehydeを使用したシクロプロパンカルボキサミド)。収率42% (41mg) で表題化合物を得た。

【0273】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16–10.04 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.20–7.13 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.57 (s

50

, 4 H), 3.23-3.05 (m, 6 H), 2.45-2.21 (m, 4 H), 1.78-1.20 (m, 1 H) 90 (d, 1 H), 3.57 (s, 4 H), 3.23-3.05 (m, 6 H), 2.45-2.21 (m, 4 H), 1.78-1.43 (m, 9 H), 0.82-0.73 (m, 4 H); LC-MS: m/z 479.3 (MH+).

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 78]

実施例 29

[0274]

表題化合物の合成は、実施例 22 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル) の合成と類似に行われた。

[0275]

1,2-oxazolo-3-carbaldehyde の代わりに 4-fluorobenzaldehyde を使用したシクロプロパンカルボキサミド)。収率 65% (56 mg) で表題化合物を得た。

[0276]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.12 (s, 1 H), 7.39-7.27 (m, 3 H), 7.19-7.08 (m, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 3.52-3.43 (m, 2 H), 3.25-3.06 (m, 4 H), 3.70-3.06 (m, 4 H), 2.46-2.16 (m, 4 H), 1.81-1.71 (m, 2 H), 3.25-3.06 (m, 4 H), 3.70-3.06 (m, 4 H), 2.46-2.16 (m, 4 H), 1.81-1.71 (m, 1 H), 1.70-1.43 (m, 8 H), 0.85-0.69 (m, 4 H); LC-MS: m/z 479.5 (MH+).

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 79]

実施例 30

[0277]

表題化合物の合成は、実施例 22 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル) の合成と類似に行われた。

[0278]

1,2-oxazolo-3-carbaldehyde の代わりに 4-methoxybenzaldehyde を使用したシクロプロパンカルボキサミド)。収率 56% (50 mg) で表題化合物を得た。

[0279]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 10.12 (brs, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.67-3.47 (m, 2 H), 3.02-4 (m, 2 H), 3.05 (m, 3 H), 3.05-4 (m, 3 H), 3.05-4 (m, 3 H), 4 (4 H), 6-6 (dd), 6 (6 H) 42 (d, 2 H), 3.24-3.06 (m, 6 H), 2.43-2.16 (m, 4 H), 1.82-1.71 (m, 1 H), 1.69-1.40 (m, 8 H), 0.88-0.70 (m, 4 H); LC-MS: m/z 491.5 (MH+).

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(2-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)。

10

20

30

40

50

シクロプロパンカルボキサミド

[化 8 0]

実施例 3 1

【0 2 8 0】

表題化合物の合成は、実施例 2 2 の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-（イソオキサゾール-3-イルメチル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

【0 2 8 1】

1, 2-oxazolo-3-carbaldehyde の代わりに 2-chlorobenzaldehyde を使用したシクロプロパンカルボキサミド）。表題化合物を収率 66%（52 mg）で得た。

10

【0 2 8 2】

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 10.13（s, 1H）, 7.49（dd, 1H）, 7.43（dd, 1H）, 7.43（dd, 1H）, 7.37-7.24（m, 3H）, 7.04-6.97（m, 1H）, 6.92（d, 1H）, 3.26-3.09（m, 4H）, 3.74-3.07（m, 4H）, 2.49-2.25（m, 4H）, 3.97（m, 1H）, 3.26-3.09（m, 4H）, 3.74-3.07（m, 4H）, 2.49-2.25（m, 4H）, 1.83-1.45（m, 9H）, 0.85-0.71（m, 4H）; LC-MS: m/z 495.4（MH⁺）。

20

調製方法 N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-（ピリジン-3-イルメチル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド

[化 8 1]

実施例 3 2

【0 2 8 3】

表題化合物の合成は、実施例 2 2 の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-（イソオキサゾール-3-イルメチル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

【0 2 8 4】

1, 2-オキサゾロ-3-カルバルデヒドの代わりに 3-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いたシクロプロパンカルボキサミド）を合成した。収率 34%（25 mg）で表題化合物を得た。

30

【0 2 8 5】

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 10.12（s, 1H）, 8.49（d, 1H）, 8.47（dd, 1H）, 7.71（dt, 1H）, 7.35（dd, 1H）, 7.32（d, 1H）, 7.00（dd, 1H）, 6.91（d, 1H）, 3.53（ブロード・ダーリン・1H）, 3.27-3.06（m, 4H）, 3.72-3.06（m, 4H）, 2.46-2.16（m, 4H）, 3.54（dd, 1H）, 3.53（brd, 2H）, 3.27-3.06（m, 4H）, 3.72-3.06（m, 4H）, 2.46-2.16（m, 4H）, 1.80-1.71（m, 1H）, 1.73-1.41（m, 8H）, 0.85-0.69（m, 4H）; LC-MS: m/z 462.4（MH⁺）。

40

【0 2 8 6】

調製方法 N-[3-（azepan-1-yl）-4-（4-thieno[2,3-c]pyridin-7-yl)piperazine-1-carbonyl]phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 8 2]

実施例 3 3

【0 2 8 7】

50

N-[3-(azepan-1-yl)-4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (75.0 mg, 0.200 mmol) と N,N-Diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.) の溶液に、N,N-Diisopropylethylamide (0.0 mmol) を添加し、DMSO (2 mL) に溶解した。300 mmol) を DMSO (2 mL) に溶解し、7-クロロチエノ [2, 3-c] ピリジン (41.21 mg, 0.240 mmol) を加え、反応物を 120℃ で一晩攪拌し、マイクロ波条件で 150℃ に 2 時間加熱した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残渣を AcOEt で取り上げた。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (100% AcOEt から AcOEt/MeOH 8:2 に溶出) により精製し、式生成物 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを得ることができた。

10

収量: 9 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.11-10.19 (m, 1H) 8.09 (d, 1H) 8.01 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.01 (s, 2H) 3.82-3.90 (m, 1H) 3.34-3.80 (m, 7H) 3.21-3.27 (m, 9H) 1.45-1.81 (m, 9H) 8.2-3.90 (m, 1H) 3.34-3.80 (m, 7H) 3.21-3.27 (m, 4H) 1.45-1.81 (m, 9H) 0.80 (d, 4H); LC-MS: m/z 504.4 (MH+).

20

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(4-thieno [3, 2-d] pyrimidin-4-yl)piperazine-1-carbonyl]phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 83]

実施例 34

[0288]

表題化合物の合成は、実施例 33 の化合物 (N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]) の合成と類似して行われた。

30

[0289]

Cyclopropanecarboxamide) で、7-chlorothieno [2, 3-c] pyridine の代わりに 4-chlorothieno [2, 3-d] pyrimidine を使用した。表題化合物を収率 85% (86 mg) で得た。

[0290]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.13-10.19 (m, 1H) 8.51 (s, 1H) 8.23 (d, 1H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.33-7.40 (m, 1H) 6.96-7.08 (m, 1H) 6.07 (m, 2H) 3.65-4.14 (m, 6H) 3.32-3.45 (m, 2H) 3.16-3.26 (m, 4H) 1.43-1.82 (m, 9H) 0.74-0.85 (m, 4H); LC-MS: m/z 505.4 (MH+).

40

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化 84]

実施例 35

[0291]

2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸塩酸塩 (50.0 mg, 0.150 mmol)、HATU: [ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニルオキシ)メチリデン]-ジメチルアンモニウム; ヘキサフル

50

オロホスフェート (67.33 mg, 0.180 mmol) および N, N-Diisopropylethylamine (76.29 mg, 0.590 mmol) を DMF (1.5 mL) 中で混合し 5 分間攪拌し、ピペリジン (14.45 mg, 0.170 mmol) を追加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。この時間の後、反応物を真空下で濃縮し、残渣を SCX カートリッジによって精製し、最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の NH₃ 1 M で溶出させた。塩基性画分を蒸発させ、残渣を NH カラム上の FC (100% の cHex から cHex / AcOEt 70 : 30 で溶出) により精製し、式 N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得た。

収量 : 46 mg

10

[0292]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.80-3.38 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 6H), 1.82-1.25 (m, 15H), 0.84-0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 370.3 (MH⁺).

調製方法 N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化 85]

実施例 36

[0293]

20

ピペリジンの代わりにアゼパンを用いた実施例 35 の化合物 (N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 77.2% (470 mg) で得た。

[0294]

NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.26-3.08 (m, 6H), 3.45-2.12 (m, 6H), 1.81-1.36 (m, 11H), 0.85 (3H), 3.62 (1), 3.62 (1) 26-3.08 (m, 6H), 2.45-2.12 (m, 6H), 1.81-1.36 (m, 11H), 0.85 (t, 3H), 0.80-0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 413.3 (MH⁺).

30

調製方法 N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 86]

実施例 37

[0295]

ピペリジンの代わりに 1, 2-ジメチルピペラジンを用いた実施例 35 の化合物 (N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 48% (42 mg) で得た。

40

[0296]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.26-3.08 (m, 6H) δ 2.45-2.12 (m, 6H), 1.81-1.36 (m, 11H), 0.85 (3H), 3H, 0.92 (1H) 26-3.08 (m, 6H), 2.45-2.12 (m, 6H), 1.81-1.36 (m, 11H), 0.85 (t, 3H), 0.80-0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 399.3 (MH⁺).

調製方法 N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (4- (トリフルオロメチル) ピペ

50

リジン-1-カルボニル) フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 8 7]

実施例 3 8

【0 2 9 7】

ピペリジンの代わりに 4-(トリフルオロメチル)ピペリジン塩酸塩を用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 54% (35 mg) で得た。

【0 2 9 8】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19-10.06 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.69-4.54 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 4H), 3.08-2.89 (m, 1H), 5.1-3.37 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 4H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.76-2.53 (m, 2H), 1.96-1.09 (m, 12H), 0.79 (m, 4H); LC-MS: m/z 438.3 (MH⁺)。 10

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 8 8]

実施例 2 1

【0 2 9 9】

ピペリジンの代わりに 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 68% (42 mg) で得た。

【0 3 0 0】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.28-6.92 (m, 6H), 4.90-4.25 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.25-3.01 (m, 4H), 2.93-2.69 (m, 2H), 1.82-1.24 (m, 9H), 1.40 (d, 1H), 3.25-3.01 (m, 4H), 2.93-2.69 (m, 2H), 1.82-1.24 (m, 9H), 0.87-0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 418.4 (MH⁺)。 30

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-カルボニル)フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 8 9]

実施例 3 9

【0 3 0 1】

ピペリジンの代わりに 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 70% (42 mg) で得た。

【0 3 0 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.07-5.94 (m, 1H), 5.92-5.63 (m, 1H), 4.96-4.22 (m, 2H), 4.07-3.76 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.20 (t, 4 50

H), 1.81–1.26 (m, 9H), 0.88–0.69 (m, 4H); LC-MS: m/z 407.4 (MH+).

調製方法 N – [3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – {オクタヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジン – 2 – カルボニル} フェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 9 0]

実施例 4 0

【0303】

ピペリジンの代わりに 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a – オクタヒドロピロロ [1, 2 – a] ピラジンをういた実施例 35 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 65% (65mg) で得た。

10

【0304】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.56–7.38 (m, 2H), 7.17–7.00 (m, 1H), 6.71 (ddd, 1H), 4.83 (ddd, 1H), 3.71–2.46 (m, 9H), 2.30–1.23 (m, 18H), 1.17–1.05 (m, 2H); LC-MS: m/z 411.5 (MH+).

調製方法 N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (3 – (トリフルオロメチル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 – a] ピラジン – 7 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

20

[化 9 1]

実施例 4 1

【0305】

ピペリジンの代わりに 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロ – 3 – (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 – a] ピラジンをういた例 35 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 72% (51mg) で得た。

【0306】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.30–10.12 (m, 1H), 7.53–7.36 (m, 1H), 7.18–6.97 (m, 2H), 5.31–4.46 (m, 2H), 4.35–3.61 (m, 4H), 3.26–3.02 (m, 4H), 1.77 (quin, 1H), 1.69–1.30 (m, 8H), 0.87–0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 477.4 (MH+).

30

調製法: 2 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – シクロプロパンアミド – N – [(ピリジン – 2 – イル) メチル] ベンズアミドの調製法

[化 9 2]

実施例 4 2

【0307】

ピペリジンの代わりに 2 – ピリジニルメタンアミンを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 43% (50mg) で得た。

40

【0308】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 10.11 (t, 1H), 8.53 (ddd, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35–7.26 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.16–3.00 (m, 4H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.16–3.00 (m, 4H), 1.84–1.76 (m, 1H), 1

50

． 6 9 (s , 4 H) , 1 . 5 3 (p , 4 H) , 0 . 8 1 (d t , 4 H) ; L C - M S : m / z 3 9 3 . 4 (M H +) .

調製法： 2 - (アゼパン - 1 - イル) - N - ベンジル - 4 - シクロプロパンアミドベンズアミド

[化 9 3]

実施例 4 3

[0 3 0 9]

ピペリジンの代わりにベンジルアミンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 6 9 % (6 6 m g) で得た。

10

[0 3 1 0]

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) δ 1 0 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (d , 1 H) , 7 . 9 4 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 2 9 (m , 5 H) , 6 . 9 8 (d d , 1 H) , 4 . 6 7 (d , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 0 3 (m , 4 H) , 1 . 6 0 - 1 . 5 6 (m , 4 H) , 1 . 5 4 - 1 . 5 1 (m , 1 H) , 1 . 4 7 (p , 4 H) , 1 . 1 2 (d d , 2 H) , 0 . 9 6 - 0 . 8 5 (m , 2 H) ; L C - M S : 3 9 2 . 4 (M H +) .

調製法： 2 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) ベンズアミドの調製法

20

[化 9 4]

実施例 4 4

[0 3 1 1]

ピペリジンの代わりに 3 - ピリジニルメタンアミンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 7 2 % (6 9 m g) で得た。

[0 3 1 2]

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) δ 1 1 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 6 8 - 8 . 6 4 (m , 1 H) , 8 . 5 5 (d d , 1 H) , 8 . 2 1 (d , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d d , 1 H) , 7 . 5 4 (d , 1 H) , 7 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 0 0 (d d , 1 H) , 7 . 5 4 (d , 1 H , 1 H . 1) . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 0 0 (d d , 1 H) , 4 . 6 9 (d , 2 H) , 3 . 2 4 - 2 . 9 6 (m , 4 H) , 1 . 5 9 (s , 9 H) , 1 . 2 4 - 1 . 1 0 (m , 2 H) , 0 . 9 1 (d d , 2 H) ; L C - M S : 3 9 3 . 4 (M H +) .

30

調製方法 N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化 9 5]

実施例 4 5

[0 3 1 3]

ピペリジンの代わりにモルホリンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 6 0 % (6 6 m g) で得た。

40

[0 3 1 4]

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 1 4 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H) , 7 . 0 3 (d d , 1 H) , 6 . 9 5 (d , 1 H) , 3 . 7 6 - 3 . 4 0 (m , 6 H) , 3 . 2 6 - 3 . 0 7 (m , 6 H) , 1 . 8 1 - 1 . 4 4 (m , 9 H) , 0 . 8 1 - 0 . 7 4 (m , 4 H) ; L C - M S : m / z 3 7 2 . 4 (M H +) .

調製方法 N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペ

50

ラジン-1-カルボニル) フェニル)。

シクロプロパンカルボキサミド

[化96]

実施例46

[0315]

ピペリジンの代わりに1-(2-ピリジニル)ピペラジンを用いた実施例35の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率60%(77mg)で得た。

[0316]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.67 (ddd, 1H), 3.84-3.47 (m, 5H), 3.39-3.13 (m, 6H), 1.81-1.39 (m, 10H), 0.82-0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 448.4 (MH+)

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化97]

実施例47

[0317]

ピペリジンの代わりに3-エチル-N-メチルヘキサン-1-アミンを用いた実施例35の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率45%(55mg)で得た。

[0318]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.11 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 4H), 4.61-2.54 (m, 4H), 1.79-1.39 (m, 12H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.22-0.82 (m, 4H), 1H (400 MHz) - 1H (dt) 5.4 (m, 4H), 1.79-1.39 (m, 12H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.22-0.82 (m, 4H), 0.90-0.82 (m, 3H), 0.81-0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 412.5 (MH+).

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化98]

実施例48

[0319]

ピペリジンの代わりに4-エトキシピペリジン-1-イウムクロリドを用いた実施例35の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率61%(75mg)で得た。

[0320]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.17-3.39 (m, 5H), 3.31-2.87 (m, 6H), 1.80-1.7 (m, 1H), 2.11-1.16 (m, 12H), 1.17-1.02 (m, 3H), 0.83-0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 414.4 (MH+).

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化 9 9]

実施例 4 9

【0 3 2 1】

ピペリジンの代わりに 1-メチルピペラジンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 7 6 % (8 6 m g) で得た。

【0 3 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z, D M S O-d 6) δ p p m 1 0 . 1 3 (s, 1 H), 7 . 3 3 (d, 1 H), 7 . 0 1 (d d, 1 H), 6 . 9 1 (d, 1 H), 3 . 8 8 - 2 . 9 6 (m, 8 H), 2 . 4 2 - 2 . 0 7 (m, 7 H), 1 . 8 3 - 1 . 4 2 (m, 9 H), 0 . 8 5 - 0 . 7 2 (m, 4 H) . 9 6 (m, 8 H), 2 . 4 2 - 2 . 0 7 (m, 7 H), 1 . 8 3 - 1 . 4 2 (m, 9 H), 0 . 8 5 - 0 . 7 2 (m, 4 H); L C - M S : m / z 3 8 5 . 4 (M H +) .

10

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 0 0]

実施例 5 0

【0 3 2 3】

ピペリジンの代わりに 1-ベンジルピペラジンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 2 3 % (3 1 m g) で得た。

20

【0 3 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z, D M S O-d 6) δ p p m 1 0 . 1 3 (s, 1 H), 7 . 3 7 - 7 . 2 7 (m, 5 H), 7 . 2 7 - 7 . 2 2 (m, 1 H), 7 . 0 0 (d d, 1 H), 6 . 9 0 (d, 1 H), 3 . 4 9 (d, 2 H), 3 . 6 9 - 3 . 0 2 (m, 4 H), 3 . 6 9 - 3 . 0 2 (d, 4 H), 1 . 7 9 - 1 . 7 1 (m, 1 H), 2 . 6 2 - 2 . 5 4 (m, 1 H), 3 . 6 2 - 2 . 5 4 (m, 2 H) 0 8 (m, 4 H), 3 . 2 6 - 3 . 0 8 (m, 4 H), 2 . 4 6 - 2 . 0 2 (m, 4 H), 1 . 7 9 - 1 . 7 1 (m, 1 H), 1 . 7 1 - 1 . 4 4 (m, 8 H), 0 . 8 6 - 0 . 7 0 (m, 4 H); L C - M S : m / z 4 6 1 . 4 (M H +) .

30

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 0 1]

実施例 5 1

【0 3 2 5】

ピペリジンの代わりに 1-ピリジン-3-イル-ピペラジンを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 2 0 % (2 6 m g) で得た。

40

【0 3 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z, D M S O-d 6) δ p p m 1 0 . 1 6 (s, 1 H), 8 . 3 1 (d, 1 H), 8 . 0 2 (d d, 1 H), 7 . 3 7 (d, 1 H), 7 . 3 3 (d d d, 1 H), 7 . 2 2 (d d, 1 H), 7 . 0 8 - 7 . 0 1 (m, 1 H), 7 . 0 0 - 6 . 0 4 (m, 1 H), 7 . 0 0 - 6 . 9 4 (m, 1 H), 3 . 2 4 - 3 . 1 9 (m, 4 H), 3 . 8 9 - 3 . 0 0 (m, 8 H), 1 . 8 1 - 1 . 7 3 (m, 1 H), 7 . 9 4 (m, 1 H), 3 . 2 4 - 3 . 1 9 (m, 4 H), 3 . 8 9 - 3 . 0 0 (m, 8 H), 1 . 8 1 - 1 . 7 3 (m, 1 H), 1 . 7 3 - 1 . 6 0 (m, 4 H), 1 . 6 0 - 1 . 4 3 (m,

50

4 H), 0.83–0.75 (m, 4 H); LC–MS: m/z 448.4 (MH+).

調製方法 N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (4 – フェニルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化 102]

実施例 52

[0327]

ピペリジンの代わりに 1 – フェニルピペラジンを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 28% (21 mg) で得た。

10

[0328]

¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.28–7.16 (m, 2 H), 7.08–7.01 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.94 (d, 2 H), 6.80 (t, 1 H), 3.91–3.26 (m, 4 H), 3.26–2.91 (m, 8 H), 1.84–1.72 (m, 1 H), 1.67 (brs, 4 H), 1.91–3.26 (m, 4 H), 3.26–2.91 (m, 8 H), 1.84–1.72 (m, 1 H), 1.67 (brs, 4 H), 1.60–1.39 (m, 4 H), 0.91–0.64 (m, 4 H); LC–MS: m/z 447.4 (MH+).

20

調製方法 N – [3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (4 – シクロペンチルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル]。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 103]

実施例 53

[0329]

ピペリジンの代わりに 1 – シクロペンチルピペラジンを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 68% (73 mg) で得た。

30

[0330]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform–d) δ 7.46 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 4.11 (d, 1 H), 3.53 (t, 1 H), 3.31 (tt, 6 H), 2.77–2.11 (m, 6 H), 1.96–1.61 (m, 12 H), 1.52–1.34 (m, 4 H), 1.11 (q, 2 H), 2.77–2.11 (m, 6 H), 1.96–1.61 (m, 12 H), 1.52–1.34 (m, 4 H), 1.11 (q, 2 H), 0.88 (dt, 2 H); LC–MS: m/z 439.5 (MH+).

40

調製方法 N – [3 – (azepan – 1 – yl) – 4 – [2 – (1 – benzyl tetrazol – 5 – yl) piperidine – 1 – carbonyl] phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 104]

実施例 54

[0331]

ピペリジンの代わりに 2 – (1 – ベンジルテトラゾール – 5 – イル) ピペリジンを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 60% (64 mg) で得た。

[0332]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform–d) δ 7.51–7.34 (m, 6

50

H), 7.13–6.96 (m, 1H), 5.81–5.69 (m, 2H), 5.19–4.59 (m, 1H), 3.76–3.53 (m, 0H), 3.45–3.17 (m, 4H), 3.11–2.77 (m, 1H), 2.55–2.36 (m, 1H), 2.07–1.91 (m, 0H), 2.17 (m, 4H), 3.11–2.77 (m, 1H), 2.55–2.36 (m, 1H), 2.07–1.91 (m, 0H), 1.90–1.25 (m, 19H), 1.10 (dq, 0H), 0.85 (tt, 2H); LC-MS: m/z 528.3 (MH+).

調製方法 N – [3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (3, 4 – ジメチルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 105]

10

実施例 55

[0333]

ピペリジンの代わりに 1, 2 – ジメチル – ピペラジンをを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 48% (42 mg) で得た。

[0334]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.05–6.86 (m, 2H), 4.42–4.12 (m, 1H), 3.25–2.90 (m, 6H), 2.88–2.57 (m, 2H), 2.17 (t, 3H), 2.10–1.37 (m, 11H), 88–2.57 (m, 2H), 2.17 (t, 3H), 2.10–1.37 (m, 11H), 0.94 (ddd, 3H), 0.82–0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 399.3 (MH+).

20

調製法: 2 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (シクロプロパンカルボニルアミノ) – N – [4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イル) フェニル] の調製法

メチル] ベンズアミド

[化 106]

実施例 56

ピペリジンの代わりに [4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イル) フェニル] メタナミンを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 59% (64 mg) で得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.27 (s, 1H), 9.83–9.70 (m, 1H), 7.66–7.50 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 6.89 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 3.15–2.97 (m, 8H), 2.47–2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.63–3.6 (m, 2H), 1.97 (m, 8H), 2.47–2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.63–1.50 (m, 4H), 1.44 (d, 4H), 0.85–0.72 (m, 4H); LC-MS: 490.4 (MH+).

40

調製方法 N – [3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (4 – ピリジン – 4 – イルピペラジン – 1 – カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 107]

実施例 57

[0335]

ピペリジンの代わりに 1 – ピリジン – 4 – イルピペラジンをを用いた実施例 35 の化合物 (N – (3 – (アゼパン – 1 – イル) – 4 – (ピペリジン – 1 – カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 24% (32 mg) で得た。

[0336]

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.27–7.99 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.07–6.96 (m, 2H), 6.85–6.79 (m, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.41–3.34 (m, 3H), 3.22 (td, 6H), 1.81–1.73 (m, 1H), 1.87 (1H), 2H), 3.87 (2H) 46 (dd, 1H), 3.41–3.34 (m, 3H), 3.22 (td, 6H), 1.81–1.73 (m, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.59–1.45 (m, 4H), 0.87–0.70 (m, 4H); LC-MS: m/z 448.4 (MH⁺)

調製方法 N – [4 – (3 – フェニルチオモルフォリン – 4 – カルボニル) – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル]。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 108]

実施例 58

[0337]

4 – (シクロプロパンカルボニルアミノ) – 2 – ピロリジン – 1 – イル安息香酸 (229.52 mg, 0.840 mmol) と HATU の溶液に。MeCN (2.4 mL) 中の [ジメチルアミノ (3 – トリアゾロ [4, 5 – b] ピリジニルオキシ) メチリデン] – ジメチルアンモニウム; ヘキサフルオロリン酸 (477.2 mg, 1.26 mmol), 順次 N, N – Diisopropylethylamine (324.4 mg, 2.51 mmol) と 3 – phenylthiomorpholine (150.0 mg, 0.840 mmol) が追加された。反応混合物を 70 °C に加熱し、ON 撹拌した。反応完了後、混合物を RT まで冷却し、NaHCO₃ (30 mL) および AcOEt (45 mL) 中に注いだ。相を分離し、有機層を NH₄Cl の飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (cHex / AcOEt 8 : 2 から cHex / AcOEt 2 : 8 へ溶出) により精製し、式 N – [4 – (3 – フェニルチオモルホリン – 4 – カルボニル) – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができた。

収量: 180 mg

[0338]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18–10.01 (m, 1H), 7.58–7.19 (m, 5H), 7.19–6.76 (m, 3H), 6.17–4.52 (m, 1H), 3.83–3.65 (m, 1H), 3.29–3.21 (m, 4H) δ 3.16–2.58 (m, 4H), 2.46–2.29 (m, 1H), 2.03–1.62 (m, 1H) 29–3.21 (m, 4H), 3.16–2.58 (m, 4H), 2.46–2.29 (m, 1H), 2.03–1.62 (m, 5H), 0.89–0.61 (m, 4H); LC-MS: m/z 436.17 (MH⁺).

調製方法 N – [4 – (4, 4 – ジフルオロピペリジン – 1 – カルボニル) – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 109]

実施例 59

[0339]

4 – (シクロプロパンカルボニルアミノ) – 2 – ピロリジン – 1 – イル安息香酸 (100.0 mg, 0.360 mmol), N, N – Diisopropylethylamine (0.19 mL, 1.) の溶液を調製する。0.9 mmol) および HATU: ([ジメチルアミノ (3 – トリアゾロ [4, 5 – b] ピリジニルオキシ) メチリデン] – ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスハト (207.91 mg, 0.550 mmol)) 中 DMF (1.823 mL) で、15 分間 RT で撹拌した。次に、4, 4 – ジフルオロピペリジン (53.43 mg, 0.440 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 2 時間撹拌した。この時間の後、NaHCO₃ の飽和溶液を加えた。反応物を AcOEt で 3 回抽出した。有機フラクションを集め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、

溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、酸性条件 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 5 : 95 + 0.1% のギ酸から $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 95 : 5 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 $\text{N}-[4-(4,4\text{-difluoropiperidine-1-carbonyl})-3\text{-pyrrolidin-1-ylphenyl}] \text{cyclopropanecarboxamide}$ の生成物が得られた。

収量 : 58 mg

[0340]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 4.00–3.84 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.55–3.39 (m, 2H), 3.23–2.98 (m, 4H), 2.14–1.82 (m, 8H), 1.77 (tt, 1H), 0.85–0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 378.17 (MH⁺).

10

調製方法 $\text{N}-[4-(1,1\text{-dioxo-1,4-thiazinane-4-carbonyl})-3\text{-pyrrolidin-1-ylphenyl}]$

シクロプロパンカルボキサミド

[化110]

実施例 60

[0341]

4,4-ジフルオロピペリジンの代わりに 1,4-チアジナン 1,1-ジオキシド塩酸塩を用いた実施例 59 の化合物 ($\text{N}-[4-(4,4\text{-difluoropiperidine-1-carbonyl})-3\text{-pyrrolidin-1-ylphenyl}] \text{cyclopropanecarboxamide}$) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。収率 46% (66 mg) で表題化合物を得た。

20

[0342]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.62 (dt, 2H), 3.25–2.98 (m, 8H), 1.93–1.81 (m, 4H), 1.82–1.71 (m, 1H), 1.62 (dt, 2H), 3.25–2.98 (m, 8H), 1.93–1.81 (m, 4H), 1.82–1.71 (m, 1H), 0.88–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 390.17 (MH⁺).

30

調製方法 $\text{N}-[3\text{-ピロリジン-1-イル-4-}[4\text{-}(\text{トリフルオロメチル})\text{ピペリジン-1-カルボニル}] \text{フェニル}]$ の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化111]

実施例 61

[0343]

4,4-ジフルオロピペリジンの代わりに 4-(トリフルオロメチル)ピペリジン; 塩酸塩を用いた実施例 59 の化合物 ($\text{N}-[4-(4,4\text{-difluoropiperidine-1-carbonyl})-3\text{-pyrrolidin-1-ylphenyl}] \text{cyclopropanecarboxamide}$) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 70% (52 mg) で得た。

40

[0344]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ , 10.10 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.01–6.83 (m, 2H), 4.61 (t, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.22–3.09 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H) δ . 72 (q, 1H) δ . 60 (s, 1H) δ . 72 (d, 5H) δ . 82 (m, 1H). 98 (dd, 2H), 2.72 (q, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.87 (d, 5H), 1.81–1.68 (m, 2H), 1.47–1.21 (m, 2H), 0.87–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 410.20 (MH⁺).

50

調製方法 N-〔4-（4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル）-3-ピロリジン-1-イルフェニル〕の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

〔化 1 1 2〕

実施例 6 2 a、6 2 b、6 2 c

〔0 3 4 5〕

4, 4-ジフルオロピペリジンの代わりに1-メチル-3-フェニルピペラジンを用いた実施例 5 9 の化合物 (N-〔4-（4, 4-difluoropiperidine-1-carbonyl）-3-pyrrolidin-1-ylphenyl〕cyclopropanecarboxamide) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物をラセミ体として収率 4 9 % (3 8 . 7 m g) で得た。

10

〔0 3 4 6〕

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ p p m 1 0 . 1 6 - 1 0 . 0 6 (m, 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 1 6 (m, 5 H) , 7 . 1 6 - 6 . 7 5 (m, 3 H) , 5 . 8 5 - 4 . 6 3 (m, 1 H) , 4 . 5 1 - 3 . 1 1 (m, 4 H) , 4 . 6 1 - 4 . 1 1 (m, 4 H) , 3 . 0 8 - 2 . 5 7 (m, 4 H) , 2 . 2 8 - 2 . 1 6 (m, 3 H) , 2 . 4 0 - 1 . 9 5 (m, 5 H) , 2 . 6 0 - 2 H, 2 H (4 H) Δ p r o m (4 M H z , D M S O d 7) Δ p p m 5 1 - 3 . 1 1 (m, 4 H) , 3 . 0 8 - 2 . 5 7 (m, 4 H) , 2 . 2 8 - 2 . 1 6 (m, 3 H) , 2 . 4 0 - 1 . 9 5 (m, 2 H) , 1 . 7 9 - 1 . 7 1 (m, 1 H) , 1 . 9 4 - 1 . 5 6 (m, 4 H) , 0 . 8 3 - 0 . 6 9 (m, 4 H) ; L C - M S : m / z 4 3 3 . 2 7 (M H +) .

20

〔0 3 4 7〕

次に、ラセミ混合物 (実施例 6 2 c) をキラルセミ分取 H P L C により単一エナンチオマーに分離した。

〔表 6〕

調製法：2 R 又は 2 S N-〔4-（4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル）-3-ピロリジン-1-イルフェニル〕シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩

〔化 1 1 3〕

実施例 6 2 d

〔0 3 4 8〕

(2 R 又は 2 S) N-〔4-（4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル）-3-ピロリジン-1-イルフェニル〕シクロプロパンカルボキサミド (エナンチオマー 1、例 6 2 a、1 0 m g) を M e O H (1 m L) に溶かし、ジオキサン中 1 e q の H C l で処理し、得た。蒸発後、式 2 R o 2 S N-〔4-（4-methyl-2-phenylpiperazine-1-carbonyl）-3-pyrrolidin-1-ylphenyl〕cyclopropanecarboxamide hydrochloride の生成物を得た。

30

収量：1 0 m g

L C - M S : m / z 4 3 3 . 3 2 (M H +)

調製方法 N-〔3-（3-メチルピロリジン-1-イル）-4-〔4-（トリフルオロメチル）ピペリジン-1-カルボニル〕フェニル〕の調製。

40

シクロプロパンカルボキサミド

〔化 1 1 4〕

実施例 6 3 a、6 3 b、6 3 c

〔0 3 4 9〕

表題化合物の合成は、実施例 5 9 の化合物 (N-〔4-（4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル）-3-ピロリジン-1-イルフェニル〕シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、4, 4-ジフルオロピペリジンおよび 4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イル安息香酸に替えて、それぞれ塩酸塩、4-（トリフルオロメチル）ピペリジンおよび 4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-

50

2- (3-メチルピロリジン-1-イル) 安息香酸を使用した。ラセミ混合物として収率 67% (98 mg) で表題化合物を得た。

【0350】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14-10.05 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98-6.84 (m, 2H), 4.78-3.40 (m, 1H), 3.27-2.53 (m, 6H), 2.37-1.66 (m, 5H), 1.60-1.15 (m, 5H), 1.10-1.01 (m, 3H), 1.53 (m, 6H), 2.37-1.66 (m, 5H), 1.60-1.15 (m, 5H), 1.10-1.01 (m, 3H), 0.86-0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 424.16 (MH⁺).

10

【0351】

次に、ラセミ混合物 (実施例 63c) をキラルセミ分取 HPLC により単一エナンチオマーに分離した。

[表 7]

調製方法 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル) -3- (3-メチルピロリジン-1-イル) フェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 115]

実施例 64a、64b、64c、64d

【0352】

4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) -2- (3-メチルピロリジン-1-イル) 安息香酸 (200.0 mg, 0.690 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.36 mL, 2.0 mmol) の攪拌溶液を得た。0.8 mmol) および HATU (ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニルオキシ) メチリデン] -ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (395.61 mg, 1.04 mmol) in DMF (7.291 mL) を RT で 15 分攪拌した。次に、1-メチル-3-フェニルピペラジン (146.71 mg, 0.830 mmol) を加え、反応混合物を RT ON で攪拌した。その翌日、NaHCO₃ の飽和溶液₃ を反応混合物に加え、水相を AcOEt で 3 回抽出した。有機部分を集め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を NH カラム上の FC (100% cHex から 100% AcOEt に溶出) により精製し、式 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル) -3- (3-メチルピロリジン-1-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物をジアステレオ異性体の混合物として得ることができる。

20

収量: 150 mg

LC-MS: m/z 447.23 (MH⁺)

【0353】

その後、ジアステレオ異性体の混合物をキラルセミ分取 HPLC で単一エナンチオマーに分離した。

[表 9]

調製方法 N- [3- (6-azaspiro [3.4] octan-6-yl) -4- (1,1-dioxo-1,4-thiazinane-4-carbonyl) phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 116]

実施例 65

【0354】

2- (6-アザスピロ [3.4] オクタン-6-イル) -4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) 安息香酸 (112.0 mg, 0.360 mmol)、HATU: [ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニルオキシ) メチリデン] -ジメチルアンモニウム; ヘキサフルオロホスフェート (162.55 mg, 0.430 mmol) およ

30

40

50

びN, N-Diisopropylethylamine (0.25 mL, 1.43 mmol) をDMF (3 mL) 中で混合し5分間攪拌し、チオモルホリン1, 1-dioxide (48.16 mg, 0.360 mmol) を追加した。反応混合物をRTで一晩攪拌した。翌日、水を加え、混合物をAcOEtで3回抽出した。結合した有機物をBrineで洗浄し、相分離器上で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。残渣は、塩基性条件 (100%の水+0.1%のNH₄OHから水+0.2%のNH₄OH/CH₃CN 6:4まで溶出) を用いてFConRPにより精製し、式の生成物を得た。

【0355】

(N-[3-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-4-(1, 1-dioxo-1, 4-thiazinane-4-carbonyl)phenyl]

10

シクロプロパンカルボキサミド。

収量: 26.8 mg

【0356】

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.36-2.97 (m, 8H), 2.04-1.80 (m, 8H), 2.60 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.36-2.97 (m, 8H), 2.04-1.80 (m, 8H), 1.79-1.72 (m, 1H), 0.90-0.65 (m, 4H); LC-MS: m/z 432.2 (MH⁺).

20

調製方法 N-[3-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-4-(4-methyl-2-phenylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化117]

実施例 66a, 66b, 66c

【0357】

表題化合物の合成は、実施例 65 の化合物 (N-[3-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-シアジナン-4-カルボニル)フェニル]) の合成と類似して行われた。

30

【0358】

シクロプロパンカルボキサミド)、チオモルフォリン1, 1-dioxideの代わりに1-methyl-3-phenylpiperazineを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率20% (30 mg) で得た。

【0359】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18-10.00 (m, 1H), 7.16-6.99 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 7.84-6.66 (m, 5H), 5.87-4.60 (m, 1H), 3.18-3.60 (m, 3H), 3.18-3.60 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 2H), 7.40-6.40 (m, 1H), 5.40-6.40 (m, 3H) 2.8-3.20 (m, 2H), 3.06-2.61 (m, 2H), 4.48-2.29 (m, 6H), 2.27-2.10 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 1H), 2.09-1.53 (m, 8H), 0.84-0.67 (m, 4H); LC-MS: m/z 473.2 (MH⁺).

40

【0360】

次に、ラセミ混合物 (実施例 66c) をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

[表10]

調製方法 Syn N-[3-[-3, 5-dimethylpiperidin-1-y

50

l] - 4 - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinane-4-carbonyl) phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化118]

実施例 67

【0361】

表題化合物の合成は、実施例 65 の化合物 (N-[3-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(1,1-ジオキソ-1,4-シアジナン-4-カルボニル)フェニル]) の合成と類似して行われた。

【0362】

シクロプロパンカルボキサミド) ここで、2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸の代わりに Syn 4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-[(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)benzoic acid] を使用することができた。表題化合物を収率 20% (21 mg) で得た。

【0363】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.27 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.29-3.39 (m, 4H), 3.30-3.00 (m, 2H), -3.61-2.97 (m, 4H), 2.38-1.88 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 2.38-1.88 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 4H), 0.99-0.71 (m, 6H), 0.62 (q, 1H); LC-MS: m/z 434.2 (MH⁺)

調製方法 Syn N-[3-[3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル] を調製する。

シクロプロパンカルボキサミド

[化119]

実施例 68a, 68b, 68c, 68d, 68e

【0364】

表題化合物の合成は、実施例 66 の化合物 (N-[3-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]) の合成と類似して行われた。

【0365】

シクロプロパンカルボキサミド) の代わりに、Syn 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-[(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)安息香酸] を使用し、2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸を得た。表題化合物をラセミ混合物として収率 62% (92 mg) で得た。

【0366】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.31-10.06 (m, 1H), 7.81-6.94 (m, 8H), 5.74 (brs, 1H), 2.94-2.22 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 4.68-4.71 (m, 1H), 1.68-4.71 (m, 1H), 1.68-4.72 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.72 (1H) 43-1.69 (m, 6H), 2.01-1.53 (m, 3H), 2.07-1.03 (m, 1H), 0.82-0.74 (m, 4H), 0.71-0.41 (m, 1H), 0.99-0.38 (m, 6H); LC-MS: m/z 475.3 (MH⁺).

【0367】

次に、ラセミ混合物 (実施例 68c) をキラルセミ分取 HPLC により単一エナンチオマーに分離した。

[表 8]

【0368】

調製する。アンチN-[3-[3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化120]

【0369】

DMF (1.58 mL) 中の4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)benzoic acid (50.0 mg, 0.160 mmol) とN,N-Diisopropylethylamine (0.07 mL, 0.400 mmol) の解決に、HATU: [ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ)メチリデン]-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (60.09 mg, 0.160 mmol) を加え、混合物をRTで30分間攪拌した。この後、1-メチル-3-フェニルピペラジン (32.03 mg, 0.180 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。翌日、H₂Oを加え、沈殿物の形成を観察した。固体を濾過し、H₂Oで洗浄した。得られた固体をまず酸性 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% of formic acid から CH₃CN/H₂O 6:4 + 0.1% of formic acid へ溶出) を用いたRP上のFCにより精製し、さらにSemipreparativeMDAPMethodにより精製を行った。

[表 9]

調製法Syn2Rまたは2SN-[3-[3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の調製法

[化121]

実施例 68 f

【0370】

Syn2Rまたは2SN-[3-[3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (エナンチオマー1、例68a、14 mg) をMeOH (1 mL) に溶かし、ジオキサンで1 eqのHClで処理し、得た。蒸発後、式Syn2Rまたは2SN-[3-[3,5-ジメチルピペリジン-1-イル]-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の生成物を得た。

収量: 10.1 mg

LC-MS: 475.33 (MH⁺)

調製方法N-[4-(2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化122]

【0371】

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル4-[4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-pyrrolidin-1-ylbenzoyl]-3-phenylpiperazine-1-carboxylate (156.0 mg, 0.300 mmol) の溶液にTrifluoroacetic acid (1.0 mL, 23.77 mmol) を加えて反応物を一晩RTで静置させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をMeOHで洗浄し、MeOH中の1NNH₃で溶出するSCXによって精製した。塩基性画分を蒸発させ、残渣をNHカラム上のFC (100% DCMからDCM/MeOH 95:5に溶出) により精製し、ラセミ混合物として式N-[4-(2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができた。

収量：85 mg。

【0372】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18–9.98 (m, 1 H), 7.15–7.02 (m, 1 H), 6.99–6.70 (m, 1 H), 7.98–6.57 (m, 6 H), 5.71–4.57 (m, 1 H), 3.71–2.76 (m, 4 H), 3.71–4.61 (m, 1 H), 5.71–4.61 (m, 1 H), 6.68–6.68 (m, 1 H) 3.1–2.76 (m, 4 H), 2.84–2.54 (m, 2 H), 4.49–2.54 (m, 4 H), 1.79–1.74 (m, 1 H), 2.01–1.54 (m, 4 H), 0.84–0.65 (m, 4 H); LC-MS: 419.2 (MH⁺)

10

調製方法 N – [4 – [2 – (2 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボニル] – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化123]

実施例 157

【0373】

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 4 – [4 – (シクロプロパンカルボニルアミノ) – 2 – ピロリジン – 1 – イルベンゾイル] – 3 – (2 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボキシレート (200.0 mg、0.370 mmol) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.29 mL, 3.73 mmol) を加え、反応を RT で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を MeOH で洗浄し、MeOH 中 1 N NH₃ で溶出する SCX で精製した。基本的なフラクションを蒸発させ、ラセミ混合物として式 N – [4 – [2 – (2 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボニル] – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を生じた。

20

収量：95 mg

LC-MS: m/z 437.17 (MH⁺)

調製方法 N – [4 – [2 – (4 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボニル] – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化124]

30

【0374】

表題化合物の合成は、実施例 157 の化合物 (N – [4 – [2 – (2 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボニル] – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、tert-ブチル 4 – [4 – [4 – フルオロフェニル] ピペラジン – 1 – イルベンゾイル] シクロプロパンカルボキサミドが合成できた。(シクロプロパンカルボニルアミノ) – 2 – ピロリジン – 1 – イルベンゾイル] – 3 – (4 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 4 – [4 – (シクロプロパンカルボニルアミノ) – 2 – ピロリジン – 1 – イルベンゾイル] – 3 – (2 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボキシレートが使用された。表題化合物をラセミ体として収率 95% (85 mg) で得た。

40

LC-MS: m/z 437.18 (MH⁺)

調製方法 N – [4 – [2 – (3 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボニル] – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化125]

【0375】

表題化合物の合成は、実施例 157 の化合物 (N – [4 – [2 – (2 – フルオロフェニル) ピペラジン – 1 – カルボニル] – 3 – ピロリジン – 1 – イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、tert-ブチル 4 – [4 – [4 – (3 – (シクロプロパンカルボニルアミノ) – 2 – ピロリジン – 1 – イルベンゾイル] – 3 – (3 –

50

フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物をラセミ体として収率 99% (75 mg) で得た。

LC-MS: m/z 437.18 (MH⁺).

調製方法 N-[3-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-4-(2-thiophen-2-ylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 126]

10

[0376]

表題化合物の合成は、実施例 157 の化合物 (N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、*tert*-ブチル 4-[2-(6-azaspiro[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率 60% (14 mg) で得た。

LC-MS: m/z 465.18 (MH⁺).

20

調製方法 N-[3-ピロリジン-1-イル-4-(2-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 127]

[0377]

表題化合物の合成は、実施例 157 の化合物 (N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、ここで *tert*-ブチル 4-[4-[2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルペプチド] の合成は、実施例 158 の合成のように、*tert*-ブチルが、実施例 14 の合成の場合と同様に行うことが出来た。[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物をラセミ体として収率 99% (170 mg) で得た。

30

LC-MS: m/z 425.12 (MH⁺).

調製方法 N-[4-[2-(1-methylpyrazol-4-yl)piperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]

40

シクロプロパンカルボキサミド

[化 128]

[0378]

表題化合物の合成は、実施例 157 の化合物 (N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、*tert*-ブチル 4-[4-[4-(1-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した

50

。表題化合物をラセミ混合物として収率 88% (88 mg) で得た。

LC-MS: m/z 425.12 (MH+).

調製法: N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[2-(チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル]フェニル]の調製法

シクロプロパンカルボキサミド

[化129]

[0379]

tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート (145.0 mg, 0.260 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL, 2.62 mmol) を添加した。混合物を RT で一晩攪拌した後、揮発分を真空下で除去し、残渣を MeOH で洗浄し、MeOH 中の 1 N NH₃ で溶出する SCX に装入した。塩基性画分を蒸発させると、式 (N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(2-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の化合物が得られ、これはさらなる精製なしに次の工程で使用された。

収量: 94 mg

LC-MS: 453.2 (MH+).

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(2-thiophen-3-ylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化130]

[0380]

表題化合物の合成は、実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して行われ、tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]-3-チオフェン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレートが、実施例 35 の化合物の合成の際に、使用した。1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-チオフェン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートが使用されていることを明らかにした。表題化合物を収率 96% (51 mg) で得た。

LC-MS: m/z 453.2 (MH+)

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-[2-(1-methylpiperazol-4-yl)piperazine-1-carbonyl]phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化131]

[0381]

表題化合物の合成は、実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、ここで tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-(1-メチルピペラジン-1-カルボキシレート)を使用した。yl)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率 92% (53 mg) で得た。

LC-MS: m/z 451.3 (MH+).

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(2-pyridin-2-yl

l p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o n y l) p h e n y l]

シクロプロパンカルボキサミド

[化132]

【0382】

表題化合物の合成は、実施例35の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（ピペリジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド）の合成に類似して行われ、tert-ブチル4-〔2-（アゼパン-1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートが、実施例35の化合物の合成の際に、使用した。1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-〔2-（アゼパン-1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率91%（60mg）で得た。

10

LC-MS：m/z 448.3（MH⁺）。

調製方法N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピペラジン-1-カルボニル〕フェニル〕の調製

シクロプロパンカルボキサミド

[化133]

【0383】

表題化合物の合成は、実施例35の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（ピペリジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド）の合成に類似して行われ、tert-ブチル4-〔2-（アゼパン-2-イル）-4-（ピペリジン-1-カルボニル）アミノ〕-3-（トリフルオロメチル）ピペラジン-1-カルボキシレートが、その代わりに用いられた。1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-3-（トリフルオロメチル）ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-〔2-（アゼパン-1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率90%で得た（33mg）。

20

LC-MS：m/z 439.3（MH⁺）。

調製方法N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-ベンジルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド

30

[化134]

【0384】

表題化合物の合成は、実施例35の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（ピペリジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、ここでtert-ブチル4-〔2-メチル〕-3-ベンジルピペラジン-1-カルボキシレートは、実施例35の化合物の合成の際に用いた。（アゼパン-1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-3-ベンジルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-〔2-（アゼパン-1-イル）-4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）ベンゾイル〕-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物を収率80%（65mg）で得た。

40

LC-MS：m/z 461.3（MH⁺）。

調製方法N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-〔2-（ヒドロキシメチル）ピペラジン-1-カルボニル〕フェニル〕の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化135]

【0385】

表題化合物の合成は、実施例35の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（ピペリジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド）の合成と類

50

似して行われ、tert-ブチル4-[2-(アゼパン-2-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートが、実施例35の化合物の合成のために用いられた。1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートが使用されていることを明らかにした。表題化合物を収率86%(72mg)で得た。

LC-MS:m/z 401.6 (MH+).

調製方法N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化136]

[0386]

表題化合物の合成は、実施例35の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド)の合成と同様に行い、ここでtert-ブチル4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物を収率80%(70mg)で得た。

LC-MS:m/z 385.3 (MH+).

調製方法N-[3-(azepan-1-yl)-4-(2-propan-2-yl piperazine-1-carbonyl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化137]

[0387]

表題化合物の合成は、実施例35の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド)の合成と同様に行い、ここでtert-ブチル4-[2-メチル-2-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]-3-プロパンを用いた。(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-プロパン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物を収率83%(80mg)で得た。

LC-MS:m/z 413.3 (MH+).

調製方法N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化138]

[0388]

表題化合物の合成は、実施例35の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド)の合成と同様に行い、ここでtert-ブチル4-[2-メチル-1-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)アミノ]-3-フェニルピペラジン-1-カルボキシレートは、実施例35の合成の際に用いた。(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-フェニルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率83%(80mg)で得た。

LC-MS:m/z 447.3 (MH+).

調製方法 N - [3 - (a z e p a n - 1 - y l) - 4 - (2 - p y r i d i n - 2 - y l p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o n y l) p h e n y l]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 3 9]

[0 3 8 9]

表題化合物の合成は、実施例 3 5 の化合物 (N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して行われ、 t e r t - ブチル 4 - [2 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) ベンゾイル] - 3 ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 カルボキシレートが、実施例 3 5 の化合物の合成の際に、使用した。1 - イル) - 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) ベンゾイル] - 3 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに t e r t - ブチル 4 - [2 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) ベンゾイル] - 2 - チオフェン - 2 - イルピペラジン - 1 - カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率 9 2 % (6 0 m g) で得た。

L C - M S : 4 4 8 . 3 (M H +) .

調製方法 N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (4 - メチル - 2 - (チオフェン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) 。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 4 0]

実施例 6 9 a 、 6 9 b 、 6 9 c

[0 3 9 0]

メタノール (5 m L) 中の N - [3 - (a z e p a n - 1 - y l) - 4 - (2 - t h i o p h e n - 2 - y l p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o n y l) p h e n y l] c y c l o p r o p a n e c a r b o x a m i d e (9 4 . 0 m g , 0 . 2 1 0 m m o l) および H ₂ O (0 . 1 5 m L , 2 . 0 8 m m o l) 中の 3 7 % ホルムアルデヒドの混合物に 0 ° C で トリアセトキシ水素化ナトリウム (2 6 4 . 1 m g , 1 . 2 5 m m o l) を追加した。反応物を R T まで温め、O N で攪拌した。反応の翌日、真空下で濃縮し、A c O E t および水を加え、有機相を分離した。水相を A c O E t で 2 回逆抽出し、次に合わせた有機画分を B r i n e で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の F C で精製し (c H e x 1 0 0 % から c H e x / A c O E t 1 0 : 9 0 に溶出) 、それをさらに塩基性条件を用いた R P 上の F C で精製した (水 1 0 0 % + 0 . 2 % o f N H ₄ O H t o W a t e r + 0 . 2 % N H ₄ O H / C H ₃ C N 6 : 4) により、式 N - [3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (4 - m e t h y l - 2 - t h i o p h e n - 2 - y l p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o n y l) p h e n y l] c y c l o p r o p a n e c a r b o x a m i d の生成物を得た。

収量 : 3 6 m g

[0 3 9 1]

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 0 . 2 1 - 1 0 . 0 6 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 2 3 - 6 . 5 5 (m , 4 H) , 6 . 0 1 - 4 . 2 7 (m , 1 H) , 2 . 2 7 - 2 . 1 9 (m , 3 H) , 4 . 4 0 - 1 . 8 4 (m , 1 0 H) , 1 . 8 1 - 1 . 6 7 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 1 7 (m , 1 H) , 1 . 2 7 - 2 . 1 9 (m , 3 H) , 4 . 4 0 - 1 . 8 4 (m , 1 0 H) , 1 . 8 1 - 1 . 6 7 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 1 7 (m , 8 H) , 0 . 8 6 - 0 . 6 9 (m , 4 H) ; L C - M S : 4 6 7 . 2 1 (M H +) .

[0 3 9 2]

次に、ラセミ混合物 (実施例 6 9 c) を分取 H P L C により単一エナンチオマーに分離した。

[表 1 0]

調製方法 N - (3 - (アゼパン - 1 - イル) - 4 - (4 - メチル - 2 - (チオフェン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 4 1]

実施例 7 0 a、7 0 b、7 0 c

【0 3 9 3】

表題化合物の合成は、実施例 6 9 a - c の化合物（N - （3 - （アゼパン - 1 - イル） - 4 - （4 - メチル - 2 - （チオフェン - 2 - イル）ピペラジン - 1 - カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

N - [3 - （アゼパン - 1 - イル） - 4 - （2 - チオフェン - 3 - イルピペラジン - 1 - カルボニル）フェニル] シクロプロパンカルボキサミド）である。

【0 3 9 4】

N - [3 - (azepan-1-yl) - 4 - (2-thiophen-2-ylpiperazine-1-carbonyl) phenyl] cyclopropanecarboxamide に代えて、シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率 3 2 % (1 7 m g) で得た。

10

【0 3 9 5】

¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d 6) δ p p m 1 0 . 0 6 - 1 0 . 2 7 (m, 1 H) 6 . 7 3 - 7 . 6 8 (m, 6 H) 4 . 2 9 - 5 . 7 7 (m, 1 H) 3 . 3 5 - 3 . 4 1 (m, 1 H) 2 . 5 7 - 3 . 2 6 (m, 5 H) 3 . 4 1 (m, 1 H) 2 . 5 7 - 3 . 2 6 (m, 5 H) 2 . 0 9 - 2 . 3 8 (m, 4 H) 1 . 0 5 - 2 . 0 1 (m, 1 2 H) 0 . 6 6 - 0 . 8 6 (m, 4 H) ; L C - M S : m / z 4 6 7 . 3 (M H +) .

20

【0 3 9 6】

次に、ラセミ混合物（実施例 7 0 c）を分取 H P L C により単一エナンチオマーに分離した。

[表 1 1]

調製方法 N - （3 - （アゼパン - 1 - イル） - 4 - （4 - メチル - 2 - （1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル）ピペラジン - 1 - カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 4 2]

実施例 7 1 a、7 1 b

【0 3 9 7】

表題化合物の合成は、実施例 6 9 a - c の化合物（N - （3 - （アゼパン - 1 - イル） - 4 - （4 - メチル - 2 - （チオフェン - 2 - イル）ピペラジン - 1 - カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

30

シクロプロパンカルボキサミド）の代わりに N - [3 - （アゼパン - 1 - イル） - 4 - [2 - （1 - メチルピラゾール - 4 - イル）ピペラジン - 1 - カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミドが使用された。表題化合物を収率 4 0 % (2 1 m g) で得た。

【0 3 9 8】

¹H NMR (5 0 0 M H z, D M S O - d 6) δ p p m 1 0 . 2 7 - 9 . 9 6 (m, 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 4 9 (m, 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 2 0 (m, 2 H) , 7 . 0 5 - 6 . 7 5 (m, 2 H) , 5 . 7 4 - 4 . 3 9 (m, 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 6 7 (m, 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 6 (m, 3 H) , 4 . 3 7 - 1 . 8 3 (m, 1 0 H) , 1 . 8 1 - 1 . 2 7 (m, 1 H) , 5 . 6 9 - 1 . 6 2 (3 H) 8 6 - 3 . 6 7 (m, 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 6 (m, 3 H) , 4 . 3 7 - 1 . 8 3 (m, 1 0 H) , 1 . 8 1 - 1 . 2 7 (m, 9 H) , 0 . 8 6 - 0 . 6 8 (m, 4 H) ; L C - M S : m / z 4 6 5 . 5 (M H +) .

40

【0 3 9 9】

その後、ラセミ混合物を分取 H P L C で単一エナンチオマーに分離した。

[表 1 2]

調製方法 N - （3 - （アゼパン - 1 - イル） - 4 - （2 - フェニル - 4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル）フェニル）。

シクロプロパンカルボキサミド

50

[化 1 4 3]

実施例 7 2 a、7 2 b

【0 4 0 0】

表題化合物の合成は、実施例 6 9 a-c の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-メチル-2-（チオフェン-2-イル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド）の合成に類似して実施し、N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-フェニルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕は合成された。

【0 4 0 1】

N-〔3-（azepan-1-yl）-4-（2-thiophen-2-yl piperazine-1-carbonyl）phenyl〕cyclopropanecarboxamide に代えてシクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率 70%（80mg）で得た。

10

【0 4 0 2】

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 10.27-9.95（m，1H），7.81-6.76（m，8H），5.89-4.49（m，1H），3.39-2.87（m，4H），2.15（brs，3H），3.86（m，6H），1.83-1.67（m，1H），1.84-1.25（m，8H）. 15（brs，3H），4.46-1.86（m，6H），1.83-1.67（m，1H），1.84-1.25（m，8H），0.88-0.67（m，4H）；LC-MS：m/z 461.4（MH⁺）。

20

【0 4 0 3】

その後、ラセミ混合物を分取 HPLC で単一エナンチオマーに分離した。

[表 1 3]

調製方法 N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-フェニル-4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕。

シクロプロパンカルボキサミド

[化 1 4 4]

実施例 7 3 a、7 3 b、7 3 c

【0 4 0 4】

MeCN（1.5 mL）中の N-〔3-（azepan-1-yl）-4-（2-phenyl piperazine-1-carbonyl）phenyl〕cyclopropanecarboxamide（110.0 mg，0.250 mmol）および N，N-Diisopropylethylamine（0.06 mL，0.370 mmol）の溶液に 1-bromopropane（45.44 mg，0.370 mmol）を加えて 60℃で一晩攪拌し反応させた。反応の翌日、濃縮乾固し、残渣を AcOEt に取り込んだ。有機相を NaHCO₃，Brine の s.s. で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を FCNH（100%の cHex から cHex/AcOEt 6：4 に溶出）で精製し、それをさらに RP 上の FC（水/CH₃CN 95：5 から水/CH₃CN 5：95 に溶出）で精製して式（N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-フェニル-4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕の生成物を得ることができるようにした。

30

Cyclopropanecarboxamide）。

収量：72mg

【0 4 0 5】

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 10.36-9.79（m，1H），8.12-6.60（m，8H），5.93-4.45（m，1H），3.62-3.35（m，1H）3.35-2.83（4H），4.44-2.82（m，2H），2.81-2.62（m，1H），2.42-2.52（m，1H），4.54-2.54（m，1H），5.54-2.54（M，1H），6.52（M，1-H），5.43

40

50

− 4.54 (m, 1-H) 4.3−2.28 (m, 1H), 2.29−2.19 (m, 2H), 2.11−1.87 (m, 1H), 1.80−1.66 (m, 1H), 1.51−1.38 (m, 2H), 1.85−1.23 (m, 8H), 0.94−0.72 (m, 7H); LC-MS: m/z 489.4 (MH+).

【0406】

次に、ラセミ混合物（実施例73c）を分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

【表14】

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(4-methyl-2-pyridin-2-ylpiperazine-1-carbonyl)phenyl] シクロプロパンカルボキサミド

10

【化145】

実施例74

【0407】

表題化合物の合成は、実施例69a-cの化合物（N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-メチル-2-(チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

【0408】

シクロプロパンカルボキサミド)の代わりに、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(2-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率70% (21mg)で得た。

20

【0409】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.28−9.92 (m, 1H), 8.70−8.37 (m, 1H), 7.88−7.65 (m, 1H), 7.55−6.68 (m, 5H), 5.72−4.54 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 4.53−1.86 (m, 10H), 1.85−1.36 (m, 9H), 5.72−4.54 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 4.53−1.86 (m, 10H), 1.85−1.36 (m, 9H), 0.92−0.63 (m, 4H); LC-MS: m/z 462.3 (MH+).

調製方法 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボニル]フェニル]の調製。

30

シクロプロパンカルボキサミド

【化146】

実施例75

【0410】

表題化合物の合成は、実施例69a-cの化合物（N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-メチル-2-(チオフェン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)の合成と類似に行われた。

【0411】

シクロプロパンカルボキサミド)の代わりに、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用することにより、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(2-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを得た。表題化合物を収率13% (4.4mg)で得た。

40

【0412】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.31−10.07 (m, 1H), 7.52−7.33 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.98−6.79 (m, 1H), 5.34−3.86 (m, 1H), 3.32 (s, 2H) δ ppm. 3.2 (s, 2H), 3.27−3.18 (m, 4H), 2.23−2.14 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 1.77−1.40 (m, 9H), 0.89−0.72 (m, 4

50

H) ; LC-MS : m/z 453.4 (MH+).

調製方法 N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (2-ベンジル-4-メチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化147]

実施例 76

【0413】

表題化合物の合成は、実施例 69 a-c の化合物 (N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-メチル-2- (チオフエン-2-イル) ピペラジン-1-カルボニル) フェニル) の合成と類似に行われた。

10

【0414】

シクロプロパンカルボキサミド) の代わりに、N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (2-ベンジルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率 40% (27 mg) で得た。

【0415】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23-9.99 (m, 1 H), 7.46-6.21 (m, 8 H), 4.89-3.40 (m, 1 H), 3.25-3.17 (m, 4 H) 2.20-2.10 (m, 3 H), 4.49-1.79 (m, 8 H), 1.78-1.36 (m, 9 H), 0.17 (m, 4 H) 2.20-2.10 (m, 3 H), 4.49-1.79 (m, 8 H), 1.78-1.36 (m, 9 H), 0.97-0.69 (m, 4 H); LC-MS : 475.3 (MH+).

20

調製方法 N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- [2- (ヒドロキシメチル) -4-メチルピペラジン-1-カルボニル] フェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化148]

実施例 77

【0416】

表題化合物の合成は、実施例 69 a-c の化合物 (N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-メチル-2- (チオフエン-2-イル) ピペラジン-1-カルボニル) フェニル) の合成と類似に行われた。

30

【0417】

シクロプロパンカルボキサミド) の代わりに、N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- [2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミドを使用することにより、N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの合成を行った。表題化合物を収率 12.3% (9.2 mg) で得た。

【0418】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19-10.05 (M, 1 H), 7.39-7.27 (m, 1 H), 7.08-6.80 (m, 2 H), 4.90-4.56 (m, 1 H), 4.90-4.56 (m, 1 H), 3.84-3.38 (m, 2 H), 4.51-3.52 (m, 3 H), 3.43-3.54 (M, 1 H), 3.43-3.54 (M, 2 H), 4.54-3.54 (M, 2 H), 5.54-3.54 (H" .) .32 (m, 1 H) 4.33-3.18 (m, 1 H), 3.27-3.17 (m, 4 H), 3.11-2.83 (m, 1 H), 2.23-2.08 (m, 3 H), 3.14-1.77 (m, 4 H), 1.75-1.43 (m, 9 H), 0.85-0.71 (m, 4 H); LC-MS : 415.3 (MH+).

40

調製方法 N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化149]

実施例 78

50

【0419】

表題化合物の合成は、実施例69a-cの化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-メチル-2-（チオフェン-2-イル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

【0420】

シクロプロパンカルボキサミド）の代わりに、N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-メチルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率60%（24mg）で得た。

【0421】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.12（s, 1H）, 7.37-7.29（m, 1H）, 7.05-6.98（m, 1H）, 6.95-6.73（m, 1H）, 4.73-3.47（m, 1H）, 3.28-3.11（m, 6H）, 3.02-2.57（m, 2H）, 2.22-1.95（m, 4H）, 1.85-1.42（m, 10H）, 1.11（m, 6H）, 3.02-2.57（m, 2H）, 2.22-1.95（m, 4H）, 1.85-1.42（m, 10H）, 1.27-1.04（m, 3H）, 0.84-0.74（m, 4H）; LC-MS: m/z 399.3（MH⁺）.

10

調製方法 N-〔3-（azepan-1-yl）-4-（4-methyl-2-propylpiperazine-1-carbonyl）phenyl〕

シクロプロパンカルボキサミド

【化150】

20

実施例79

【0422】

表題化合物の合成は、実施例69a-cの化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-メチル-2-（チオフェン-2-イル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

【0423】

シクロプロパンカルボキサミド）の代わりに、N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-プロパン-2-イルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミドが使用された。表題化合物を収率53%（22mg）で得た。

【0424】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.14（d, 0H）, 7.41-7.33（m, 1H）, 7.02（ddd, 1H）, 6.94-6.79（m, 1H）, 4.41-4.07（m, 1H）, 3.29-3.16（m, 6H）δ 4.16-2.57（m, 4H）, 2.40-2.25（m, 1H）, 1.92-1.43（m, 1H）, 3.29-3.16（m, 6H）, 3.16-2.57（m, 4H）, 2.40-2.25（m, 1H）, 1.92-1.43（m, 12H）, 1.00-0.51（m, 11H）; LC-MS: 427.1（MH⁺）.

30

調製方法 N-〔3-（azepan-1-yl）-4-（4-methyl-2-pyridin-2-ylpiperazine-1-carbonyl）phenyl〕

シクロプロパンカルボキサミド

【化151】

40

実施例80

【0425】

表題化合物の合成は、実施例69a-cの化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-メチル-2-（チオフェン-2-イル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）の合成と類似に行われた。

【0426】

シクロプロパンカルボキサミド）の代わりに、N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミドを使用することにより、N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（2-チ

50

オフエン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの合成を行った。表題化合物を収率70%で得た(21.5mg)。

[0427]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.28–9.92 (m, 1H), 8.70–8.37 (m, 1H), 7.88–7.65 (m, 1H), 7.55–6.68 (m, 5H), 5.72–4.54 (m, 1H), 4.53–1.86 (m, 10H), 2.10 (s, 3H), 1.85–1.36 (m, 9H), 1.72–4.54 (m, 1H), 4.53–1.86 (m, 10H), 2.10 (s, 3H), 1.85–1.36 (m, 9H), 0.92–0.63 (m, 4H); LC-MS: m/z 462.3 (MH⁺).

調製法 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[4-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化152]

実施例 81

[0428]

MeCN (3.5 mL) 中の N-[3-(azepan-1-yl)-4-(2-phenylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide (55.0 mg, 0.120 mmol) の溶液に N,N-Diisopropylethylamine (0.04 mL, 0.250 mmol)、続いて 3,5-dimethyl-4-isoxazolecarbaldehyde (23.12 mg, 0.180 mmol) を追加した。反応混合物を15分間攪拌した後、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (52.2 mg, 0.250 mmol) を添加した。得られた混合物を RTON で攪拌した。翌日、混合物を AcOEt で希釈し、Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC によって精製し (100% の cHex から cHex/AcOEt 3:7 に溶出)、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[4-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミドなる生成物を得ることができた。

収量: 32 mg

[0429]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (t, 1H), 7.71–7.40 (m, 1H), 7.37–7.18 (m, 4H), 7.13–7.00 (m, 1H), 6.96–6.85 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.90–4.17 (m, 1H), 3.50–3.19 (m, 4H), 3.11–2.61 (m, 4H), 2.44–1.95 (m, 4H), 1.90–4.17 (m, 1H), 3.50–3.19 (m, 4H), 3.11–2.61 (m, 4H), 2.44–1.95 (m, 9H), 1.86–1.22 (m, 10H), 0.78 (d, 4H); LC-MS: m/z 556.4 (MH⁺).

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-[4-(1,2-oxazol-3-ylmethyl)-2-phenylpiperazine-1-carbonyl]phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化153]

実施例 82

[0430]

表題化合物の合成は、実施例 81 の化合物 (N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[4-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド) を合成し、ここで 3,5-ジメチル-4-オキサゾールカルバルデヒドの代わりに 1,2-オキサゾ

ール-3-カルバルデヒドを用いて表題化合物を20% (7mg) の収量で得た。

【0431】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (t, 1H), 8.93-8.83 (m, 1H), 7.77-6.82 (m, 8H), 6.62-6.31 (m, 1H), 5.82-5.67 (m, 1H), 4.62-3.52 (m, 1H), 6.63-6.63 (m, 1H), 7.63-6.63 (m, 1H), 7.63-8.63 (m, 1H), 9.63-8.63 (m, 1H) 44 (m, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.21-2.66 (m, 4H), 2.45-2.05 (m, 2H), 1.86-1.16 (m, 10H), 0.85-0.62 (m, 4H); LC-MS: m/z 528.3 (MH⁺).

10

調製法: N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[4-(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル]フェニル]の調製法

シクロプロパンカルボキサミド

[化154]

実施例 83

【0432】

表題化合物の合成は、実施例81の化合物(N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[4-[(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)メチル]-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)を合成した。ここで、3,5-ジメチル-4-オキサゾールカルバルデヒドの代わりに2-オキサゾールカルボキシアルデヒドが使用され、42% (15mg) の収率で表題化合物が得られた。

20

【0433】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25-10.06 (m, 1H), 8.21-8.04 (m, 1H), 7.83-7.11 (m, 7H), 7.07-6.84 (m, 2H), 5.85-4.28 (m, 1H), 3.87-3.37 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.19-2.61 (m, 4H), 2.39-2.16 (m, 2H), 5.87-3.37 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.19-2.61 (m, 4H), 2.39-2.16 (m, 1H), 1.92-1.28 (m, 11H), 0.78 (d, 5H); LC-MS: m/z 528.3 (MH⁺)

30

調製方法 N-[4-[2-(2-fluorophenyl) piperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化155]

実施例 84a、84b、84c

【0434】

N-[4-[2-(2-fluorophenyl) piperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl] cyclopropanecarboxamide (95.0mg, 0.220mmol) in Methanol (5mL) の溶液にホルムアルデヒド (176.63mg, 2.18mmol) とトリアセトキシ水素化ナトリウム (276.75mg, 1.31mmol) を加えた。反応物を室温ONで攪拌した。反応の翌日、減圧下で濃縮乾固し、MeOHで洗浄し、MeOH中の1NNH₃で溶出するSCXで精製した。塩基性画分を蒸発させ、残渣をNHカラムのFC (100% cHex から cHex/AcOEt 1:1 に溶出) により精製して、式 N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物をラセミ混合物として得ている。

40

収量: 54mg

【0435】

50

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.36–9.83 (m, 1 H), 8.06–7.40 (m, 1 H), 7.39–7.25 (m, 1 H), 7.24–6.41 (m, 5 H), 6.07–4.84 (m, 1 H), 4.65–2.64 (m, 8 H), 2.42–2.23 (m, 1 H), 2.21–2.09 (m, 3 H), 1.80–1.71 (m, 1 H), 1.65–2.64 (m, 8 H), 2.42–2.23 (m, 1 H), 2.21–2.09 (m, 3 H), 1.80–1.71 (m, 1 H), 2.06–1.42 (m, 5 H), 0.87–0.66 (m, 4 H); LC-MS: 451.19 (MH⁺).

【0436】

次に、ラセミ混合物（実施例84c）を分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

10

【表18】

調製方法 N-[3-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-4-(4-methyl-2-thiophen-2-ylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

【化156】

実施例85

【0437】

表題化合物の合成は、実施例84a-cの化合物（N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド）の合成と類似して行われ、N-[3-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドをN-[4-[2-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドに代えて使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率17%（2.5mg）で得た。

20

【0438】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 7.40–7.27 (m, 2 H), 7.07–7.03 (m, 1 H), 6.90–6.82 (m, 1 H), 7.19–6.59 (m, 1 H), 7.48–6.56 (m, 1 H), 6.17–4.97 (m, 1 H), 4.55–3.35 (m, 2 H), 6.59 (m, 1 H), 7.48–6.56 (m, 1 H), 6.17–4.97 (m, 1 H), 4.55–3.35 (m, 2 H), 3.06–3.02 (m, 1 H), 3.00–2.85 (m, 1 H), 3.05–3.09 (m, 1 H), 4.05–3.09 (m, 1 H), 6.09–3.09 (m, 1 H) 8.6 (m, 1 H), 2.85–2.73 (m, 1 H), 2.67–2.57 (m, 1 H), 4.64–2.39 (m, 2 H), 2.51–2.38 (m, 1 H), 2.35–2.38 (m, 1 H), 2.35–2.26 (m, 3 H), 2.12–1.94 (m, 1 H), 1.81–1.65 (m, 1 H), 2.22–1.58 (m, 8 H), 1.00–0.81 (m, 4 H), LC-MS: m/z 479.2 (MH⁺).

30

40

調製方法 N-[4-(4-メチル-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

【化157】

実施例86a、86b、86c

【0439】

表題化合物の合成は、実施例84a-cの化合物（N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド）の合成と類似して行われ、N-[4-[2-[2-フルオロフェニル]-3-ピロリジン-1-イル]フェニル]は、その際、N-[4-[2

50

ーメチルー１ーカルボニル]ー３ーピロリジンー１ーイルフェニルは、その際に用いた。

[Nー[4ー[2ー(2ーフルオロフェニル)ピペラジンー１ーカルボニル]ー３ーピロリジンー１ーイルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりに[3ーピロリジンー１ーイルー４ー(2ーチオフェンー２ーイルピペラジンー１ーカルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドは使用された。表題化合物をラセミ体として収率５．３％(１５．９mg)で得た。

【０４４０】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.26ー10.01 (m, 1H), 7.45ー7.32 (m, 1H), 7.27ー6.55 (m, 5H), 6.05ー4.83 (m, 1H), 4.39ー2.61 (m, 8H), 2.40ー2.16 (m, 4H), 2.06ー1.82 (m, 3H), 1.80ー1.71 (m, 1H). 61 (m, 8H), 2.40ー2.16 (m, 4H), 2.06ー1.82 (m, 3H), 1.80ー1.71 (m, 1H), 1.71ー1.52 (m, 2H), 0.83ー0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 437.25 (MH⁺).

10

【０４４１】

次に、ラセミ混合物(実施例８６c)を分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

【表１５】

調製方法 Nー[4ー[4-methyl-2-(1-methylpyrazol-4-yl)piperazine-1-carbonyl]ー3-pyrrolidin-1-ylphenyl]

20

シクロプロパンカルボキサミド

【化１５８】

実施例 87

【０４４２】

表題化合物の合成は、実施例８４aーcの化合物(Nー[4ー[2ー(2ーフルオロフェニル)ー４ーメチルピペラジンー１ーカルボニル]ー３ーピロリジンー１ーイルフェニル])の合成と類似に行われた。

シクロプロパンカルボキサミド)の代わりに、Nー[4ー[2ー(2ーフルオロフェニル)ピペラジンー１ーカルボニル]ー３ーピロリジンー１ーイルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用することができた。表題化合物をラセミ混合物として収率３０％(27mg)で得た。

30

【０４４３】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23ー9.99 (m, 1H), 7.80ー7.50 (m, 1H), 7.48ー7.01 (m, 1H), 7.15ー6.68 (m, 3H), 5.70ー4.70 (m, 1H), 3.89ー3.67 (m, 3H), 4.38ー2.57 (m, 8H), 2.29ー2.07 (m, 4H). 50 (m, 1H), 3.89ー3.67 (m, 3H), 4.38ー2.57 (m, 8H), 2.29ー2.07 (m, 4H), 2.04ー1.57 (m, 6H), 0.87ー0.68 (m, 4H); LC-MS: m/z 437.23 (MH⁺).

40

調製方法 Nー[4ー[2ー(3ーフルオロフェニル)ー４ーメチルピペラジンー１ーカルボニル]ー３ーピロリジンー１ーイルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

【化１５９】

実施例 88 a、88 b、88 c

【０４４４】

Nー[4ー[2ー(3-fluorophenyl)piperazine-1-carbonyl]ー3-pyrrolidin-1-ylphenyl] cyclopropanecarboxamide (72.0mg, 0.160mmol)と炭酸カリウム(42.86mg, 0.310mmol)の混合物に、Nー[4ー(2-fluorophenyl)ピペラジンー１ーカルボニル]シクロペンタンカルボキサミドを添加し、さ

50

らに、炭酸カリウムを添加して、0.310 mmol) および DMF (1 mL) の 4-メチルベンゼンスルホン酸メチルエステル (28.87 mg, 0.160 mmol) の DMF (0.500 mL) 溶液を加え、反応を RT ON で攪拌した。の NaHCO₃、AcOEt に注いだ反応の翌日。2 相を分離し、有機のものを Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で乾燥まで濃縮した。残渣を MeOH で洗浄し、MeOH 中の 1 N NH₃ で溶出する SCX で精製した。塩基性画分を蒸発させ、残渣を NH カラム上の FC (100% の cHex から cHex / AcOEt 1 : 1 に溶出) により精製し、式 N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得た。

収量: 31 mg

10

[0445]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20-10.05 (m, 1H), 7.59-6.99 (m, 2H), 7.18-6.79 (m, 2H), 7.61-6.76 (m, 3H), 5.83-4.65 (m, 1H), 4.50-3.25 (m, 1H), 3.30-2.94 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.49-3.59 (m, 1H), 4.59-4.99 (m, 1H), 5.69-5.92 (m, 1H) 8.2-2.57 (m, 1H), 3.48-2.54 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.98-1.59 (m, 4H), 0.86-0.68 (m, 4H); LC-MS: m/z 451.16 (MH⁺).

20

[0446]

次に、ラセミ混合物 (実施例 88c) を分取 HPLC により単一エナンチオマーに分離した。

[表 16]

調製方法 N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 160]

実施例 89

[0447]

表題化合物の合成は、実施例 88a-c の化合物 (N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と類似して行われ、N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1-メチル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドであることがわかった。[N-[4-[2-(3-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドに代えて、N-[4-[2-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率 48% (42 mg) で得た。

30

[0448]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (d, 1H), 7.90-7.37 (m, 1H), 7.28-7.12 (m, 3H), 7.02-6.76 (m, 3H), 5.89-4.25 (m, 1H), 3.09-2.63 (m, 8H), 2.38-2.15 (m, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.68 (4H). 25 (m, 1H), 3.09-2.63 (m, 8H), 2.38-2.15 (m, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.68 (d, 3H), 0.76 (d, 4H); LC-MS: m/z 451.24 (MH⁺)

40

[0449]

R1 基を変化させた化合物の例は、合成スキーム 4 を用いて調製することができる。

[化 161]

合成スキーム 4

50

【0450】

合成スキーム4-試薬と条件：a) アゼパン、 CH_3CN 、 80°C 、3日間；b) 1-プロピルピペラジンジヒドロブロミド、HATU、DIPEA、DMF、rt、一晚；c) H_2 1 atm, Pd-C 10%, EtOH, rt, 2h；d) カップリング

調製法：2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロ安息香酸塩酸塩

[化162]

【0451】

MeCN (40 mL) 中の2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (4.0 g, 21.61 mmol) およびホモペリジン (12.18 mL, 108.04 mmol) の混合物を 80°C で4日間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を HCl 1 N で取り込み、懸濁液を濾過した。次に、固体を H_2O で洗浄し、真空下で乾燥させると、式2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロ安息香酸塩酸塩の生成物が得られた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用された。

収量：5.14 g

【0452】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (bs, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.44-3.32 (m, 4H), 1.79 (s, 4H), 1.57 (dq, 4H); LC-MS: m/z 265.1 (MH+)

調製方法1-[5-ニトロ-2-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]アゼパンの合成

[化163]

【0453】

DMF (21.8 mL) 中の2-(azepan-1-yl)-4-nitrobenzoic acid hydrochloride (650 mg, 2.16 mmol) および [dimethylamino(3-triazolo[4,5-b]pyridinyloxy)methylidene]-dimethylammonium; hexafluorophosphate (821.8 mg, 2.16 mmol) 混合物に N, N-Diisopropylethylamine (0.38 mL, 2.16 mmol) を追加した。反応物を RT で30分間攪拌し、この後、DMF (3 mL) 中の N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.75 mL, 4.32 mmol) および1-プロピルピペラジンジヒドロブロミド (626.87 mg, 2.16 mmol) の溶液を追加した。反応混合物を RT ON で攪拌した。翌日、反応物を NaHCO_3 で s. s. 希釈し、AcOEt で3回抽出した。次いで、有機相を Brine で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (cHex/AcOEt 95:5 から cHex/AcOEt 1:1 に溶出) により精製し、式([2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロフェニル]-(4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノン)の化合物を得ることができる。

収量：870 mg

【0454】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.72-3.52 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H) δ 1, 4H, 2.35-2.20 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 4H), 1.65-1.48 (m, 1H) 46-2.38 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 4H), 1.65-1.48 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); LC-MS: m/z 375.3 (MH+)

調製方法3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)アニリン

[化164]

【0455】

エタノール（20mL）中の〔2-（azepan-1-yl）-4-nitrophenyl〕-（4-propylpiperazin-1-yl）metanone（1.2g，3.2mmol）の溶液にPd-C（341.02mg，0.320mmol）を追加した。この後、反応物をセライトのパッドで濾過し、真空下で濃縮して、式〔4-アミノ-2-（アゼパン-1-イル）フェニル〕-（4-プロピルピペラジン-1-イル）メタノンの生成物をもたらした。

収量：1g

【0456】

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 6.68（d，1H），6.15（d，1H），6.03（dd，1H），5.10（s，2H），3.54（d，2H），3.23-3.08（m，6H），2.45-2.10（m，6H），1.74-1.32（m，10H），0.85（t，3H）；LC-MS：m/z 345.3（MH⁺）

10

調製方法N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）シクロブタンカルボキサミド

【化165】

実施例90

【0457】

4-アミノ-2-（アゼパン-1-イル）フェニル〕-（4-プロピルピペラジン-1-イル）メタノン（100mg，0.290mmol）、シクロブタンカルボン酸（0.03mL，0.3mmol）の混合液に、0.5mmolのジメチルアンモニウムを加えた。350mmol）および〔ジメチルアミノ（3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニルオキシ）メチリデン〕-ジメチルアンモニウム；ヘキサフルオロホスハト（132.45mg，0.350mmol）中DMF（2mL）N，N-Diisopropylethyamine（56.27mg，0.440mmol）を加え、RTONで反応物を撹拌させた。その翌日s.s.NaHCO₃を反応物に加え、それをAcOEtで3回抽出した。結合した有機相を次にBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した残渣をシリカゲル上のFCによって精製し（100%のDCMからDCM/MeOH9へ溶出。1）で精製し、さらにNHカラム（cHex/AcOEt8：2からAcOEt100%に溶出）でFC精製して、式N-〔3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル〕シクロブタンカルボキサミドという化合物が得られた。

20

収量：75mg

【0458】

¹H NMR（500MHz，DMSO-d₆）δ ppm 9.66（s，1H），7.33（d，1H），7.05（dd，1H），6.90（d，1H），3.24-3.17（m，5H），3.73-3.06（m，4H），2.25-2.13（m，5H），2.44-2.12（m，3H），2.05（dd，3H），3.05（dd，1H），3.05-3.11（m，1H），3.11（m，3H），2.11（m，5H）13（m，4H），2.09（dtd，2H），2.01-1.88（m，1H），1.85-1.75（m，1H），1.74-1.61（m，4H），1.60-1.47（m，4H），1.42（sxt，2H），0.84（t，3H）；LC-MS：m/z 427.32（MH⁺）。

40

調製方法N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）ベンズアミド

【化166】

実施例91

【0459】

シクロブタンカルボン酸の代わりに安息香酸を用いた実施例90の化合物（N-（3-（アゼパン-1-イル）-4-（4-プロピルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）

50

シクロブタンカルボキサミド)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率66%(85mg)で得た。

[0460]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 7.99–7.91 (m, 2H), 7.63–7.45 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.27–3.13 (m, 6H), 2.43–2.13 (m, 6H), 1.79–1.67 (m, 4H), 1.58 (dd, 4H), 2.7–3.13 (m, 6H), 2.43–2.13 (m, 6H), 1.79–1.67 (m, 4H), 1.58 (dd, 4H), 1.49–1.39 (m, 2H), 0.86 (t, 3H); LC-MS: m/z 449.3 (MH $^+$).

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボン酸アミド

[化167]

実施例92

[0461]

シクロブタンカルボン酸の代わりに2,2-ジフルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸を用いた実施例90の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。収率45%(30mg)で表題化合物を得た。

[0462]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.07–6.91 (m, 2H), 3.74–3.48 (m, 2H), 3.27–3.14 (m, 6H), 2.93–2.72 (m, 1H), 2.03–1.03 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 4H), 1.63–1.50 (m, 2H), 2.43–2.17 (m, 6H), 2.06–1.92 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 4H), 1.63–1.50 (m, 4H), 1.43 (q, 2H), 0.85 (t, 3H); LC-MS: m/z 449.6 (MH $^+$)。のようになった。

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)イソブチラミド

[化168]

実施例93

[0463]

シクロブタンカルボン酸の代わりに2-メチルプロパン酸を用いた実施例90の化合物(N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率63%(76mg)で得た。

[0464]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.74–3.46 (m, 2H), 3.26–3.10 (m, 6H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.45–2.10 (m, 6H), 1.76–1.63 (m, 4H), 1.61–1.52 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 2.45–2.10 (m, 6H), 1.76–1.63 (m, 4H), 1.61–1.52 (m, 4H), 1.43 (q, 2H), 1.09 (d, 6H), 0.85 (t, 3H); LC-MS: m/z 415.4 (MH $^+$)

調製方法 N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)プロピオンアミド

[化169]

実施例94

[0465]

10

20

30

40

50

1, 4-Dioxane (1 mL) 中の [4-amino-2-(azepan-1-yl) phenyl] - (4-propylpiperazin-1-yl) metanone (50.0 mg, 0.150 mmol) および N, N-Diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.290 mmol) の溶液は 0℃ に冷却し、10 分後にプロパノールクロリド (0.02 mL, 0.220 mmol) を追加した。反応物を RT に温め、ON で攪拌した。翌日、反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃, Brine の s. s. で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濾過し、濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (100% の cHex から cHex / AcOEt 2 : 8 に溶出) により精製し、式 N - [3 - (アゼパン-1-イル) - 4 - (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] プロパンアミドを生成させることができた。

10

収量 : 40.7 mg

[0466]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.79-3.42 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 6H), 2.43~2.14 (m, 8H), 1.68 (s, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.43 (q, 2H), 1.08 (m, 4H)。43-2.14 (m, 8H), 1.68 (s, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.43 (q, 2H), 1.08 (d, 3H), 0.85 (t, 3H); LC-MS : m/z 401.3 (MH⁺)

調製方法 N - (3 - (アゼパン-1-イル) - 4 - (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) アセトアミド

20

[化170]

実施例 95

[0467]

DCM (2 mL) 中の [4-アミノ-2-(アゼパン-1-イル) フェニル] - (4-プロピルピペラジン-1-イル) メタノン (70.0 mg, 0.200 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL, 0.410 mmol) の混合物に無水酢酸 (0.02 mL, 0.200 mmol) を加え、反応を RT ON で攪拌させた。翌日、反応物を DCM で希釈し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH 上の FC (cHex / AcOEt 8 : 2 から cHex / AcOEt 2 : 8 に溶出) により精製し、式 N - [3 - (アゼパン-1-イル) - 4 - (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] アセトアミドの生成物を生じた。

30

収量 : 60 mg

[0468]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.73-3.46 (m, 2H), 3.25-3.04 (m, 6H), 2.44-2.13 (m, 6H) δ 2.02 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 4H) 44-2.13 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.43 (q, 2H), 0.85 (t, 3H); LC-MS : m/z 387.3 (MH⁺)。のようになった。

40

調製方法 [3 - (アゼパン-1-イル) - 4 - (4-プロピルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] ウレア

[化171]

実施例 96

[0469]

シアネートカリウム (111.95 mg, 1.38 mmol) を温水 (0.459 mL) に溶かし、水 (0.919 mL) および酢酸 (0.100 mL) の混合溶液中の [4-amino-2-(azepan-1-yl) phenyl] - (4-propylpiperazin-1-yl) metanone (50.0 mg, 0.140 mmol) に

50

徐々に添加する。反応物をRTで1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、AcOEtで3回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を酸性条件下でRP上のFCによって精製した(CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% of formic acid から CH₃CN/H₂O 95:5 + 0.1% of formic acid へ溶出する)。所望の生成物を含む画分を一緒に集め、真空下で濃縮した。得られた材料をDCMに溶解し、NaHCO₃の秒数で洗浄し、相分離器を通して濾過することにより乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、式生成物[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]尿素を得た。

収量: 6 mg

10

[0470]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.77 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.18 (brt, 4H), 3.72-3.03 (m, 4H), 2.22 (brt, 2H), 2.45-2.09 (m, 4H), 1.76-1.47 (m, 8H), 1.42.03 (m, 4H), 2.22 (brt, 2H), 2.45-2.09 (m, 4H), 1.76-1.47 (m, 8H), 1.42 (sxt, 2H), 0.84 (t, 3H); LC-MS: m/z 388.6 (MH⁺).

調製法: (2-(アゼパン-1-イル)-4-((5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)フェニル)(4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノンの調製

20

[0471]

ステップ a:

[化172]

[0472]

MeCN (8 mL) 中のチオシアン酸カリウム (193.75 mg, 1.99 mmol) と塩化シクロプロパンカルボニル (0.18 mL, 1.99 mmol) の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。この後、[4-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)フェニル]-4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノン (300.0 mmol) の溶液を加えた。0 mg, 0.870 mmol) の MeCN (2 mL) 溶液を加え、同温度で 1 時間攪拌した。その後、反応物を RT まで冷却し、ろ過し、上清を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (100% DCM から DCM/MeOH 9:1 に溶出) により精製し、中間体 1-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-3-シクロプロパンカルボニルチオウレアを得た。

30

収量: 316 mg

LC-MS: m/z 472.3 (MH⁺)

[0473]

ステップ b

[化173]

実施例 98

40

[0474]

中間体 1-[3-(azepan-1-yl)-4-(4-propylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]-3-cyclopropanecarbonylthiourea (316.0 mg, 0.670 mmol) を EtOH (12 mL) に溶解し、ヒドラジン; hydrate (0.7 mL, 9.21 mmol) を加えて RT で 24 時間攪拌した。この時間の後、反応物を真空下で濃縮し、残渣を RP 上で FC により塩基性条件を用いて精製した (溶離液。アンモニアで pH 10 に調整した 100% 炭酸水素アンモニウム水溶液から CH₃CN 100%)、それをさらにシリカゲル上の FC (DCM 100% から DCM/MeOH 9:1 に溶出) により精製して式化合物 2-(アゼパン-1-イル)-4-((5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾ

50

ール-3-イル) アミノ) フェニル (4-プロピルピペラジン-1-イル) メタノンを得た。

収量：13 mg

【0475】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.25-12.46 (m, 1H), 9.31-8.76 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.97-6.73 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 4H), 3.79-3.02 (m, 4H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 4H) δ pm、3.97-3.15 (m, 3H) 25-2.20 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.80-1.48 (m, 8H), 1.42 (sxt, 2H), 0.98 (brd, 2H), 0.89-0.78 (m, 5H); LC-MS: m/z 452.34 (MH⁺).

10

【0476】

X2がイミダゾ [1, 5-a] ピラジン基である化合物の合成を以下のスキーム5で示す。

[化174]

スキーム5

【0477】

Scheme 5-試薬と条件。a) 2-アミノメチルピラジン、HATU、DIPEA ON、RT; b) POCl₃, CH₃CN; 85°C、2日間; c) Azepane, DIPEA, DMF, 80°C、4h; d) H₂1atm, Pd-C10%, EtOH, rt, 2h; e) Cbz-Cl, TEA, DCM, rt, 2h; f) Cyclopropane carbonyl chloride, TEA, DCM, rt, ON; g) H₂1atm, Pd-C10%, EtOH, rt, 3h; h) Poperaldehyde, DIPEA, STAB, DCM, rt, ON.

20

調製法：2-フルオロ-4-ニトロ-N-[(ピラジン-2-イル)メチル]ベンズアミドの調製

[化175]

【0478】

2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (2.0 g, 10.8 mmol), HATU (4.93 g, 12.97 mmol) および N,N-Diisopropylethylamine (7.53 mL, 43.22 mmol) を DMF (50 mL) 中で混合し 30 分間攪拌した後、0°C で DMF (5 mL) 中の 2-aminomethylpyrazine (1.41 g, 12.97 mmol) を追加した。反応混合物を RT まで温め、同温度で ON 攪拌した。反応物を乾燥するまで濃縮し、残渣を AcOEt で取り、有機相を NaHCO₃, Brine の s. で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で蒸発させた。残渣を DCM で取り込み、濾過した。固体を DCM で洗浄し、真空下で乾燥させて、さらなる精製なしに次の工程で使用された式 2-フルオロ-4-ニトロ-N-(ピラジン-2-イルメチル)ベンズアミドの生成物を得た。

30

収量：1.9 g

40

【0479】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H); LC-MS: m/z 277.04 (MH⁺).

調製方法3-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)イミダゾ [1, 5-a] ピラジン

[化176]

【0480】

2-フルオロ-4-ニトロ-N-(ピラジン-2-イルメチル)ベンズアミド (1.9 g, 6.88 mmol) を CH₃CN (95 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (6.41

50

mL, 68.79 mmol) を滴下し、85 °C 48 時間で攪拌し、反応混合物を RT まで冷却し蒸発させた。残渣を DCM で取り込み、濾過した。固体を DCM で洗浄し、真空下で乾燥させ、式 3 - (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジンの生成物を得ることができた。

収量: 1 g

[0481]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.11 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H); LC-MS: m/z 259.02 (MH⁺).

調製方法 3 - [2-(azepan-1-yl)-4-nitrophenyl] imidazo [1, 5-a] pyrazine

[化177]

[0482]

DMF (9 mL) 中の N, N-Diisopropylethylamine (0.62 mL, 3.56 mmol) および Homopiperidine (1.2 mL, 10.69 mmol) の溶液に 3-(2-fluoro-4-nitrophenyl) imidazo [1, 5-a] pyrazine (920.0 mg, 3.56 mmol) を添加した。56 mmol) を加え、反応物を 80 °C で 4 時間攪拌した。この後、反応物を RT まで冷却し、H₂O で希釈し、混合物を AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機フラクションを Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を FCNH カラムで精製した (cHex から cHex/AcOEt 1:1 へ溶出)。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発させた。残渣をペンタンでトリチュレートして、式 3 - [2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロフェニル] イミダゾ [1, 5-a] ピラジンの生成物を得た。

収量: 800 mg

[0483]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.09 (d, 1H), 8.02 (dd, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 3.01 (s, 4H), 1.45 (s, 9H); LC-MS: m/z 338.2 (MH⁺). のようになった。

調製方法 3 - (4-ニトロ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) イミダゾ [1, 5-a] ピラジンの合成

[化178]

[0484]

ホモピペリジンの代わりにピロリジンを用いた 3-[2-(azepan-1-yl)-4-nitrophenyl] imidazo [1, 5-a] pyrazine の合成に類似して、表題化合物の合成を行った。収率 99% (600 mg) で表題化合物を得た。

[0485]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.72-7.55 (m, 5H), 2.72-2.62 (m, 4H).

1.73-1.60 (m, 4H); LC-MS: 310.12 (MH⁺).

調製する。Syn/Anti 3-[2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-ニトロフェニル] イミダゾ [1, 5-a] ピラジンの調製

[化179]

[0486]

ホモピペリジンの代わりに 3,5-ジメチルピペリジンを用いた 3-[2-(azepan-1-yl)-4-nitrophenyl] imidazo [1, 5-a] pyrazine の合成と同様にして表題化合物の合成を行った。収率 87% (475 mg) で表題化合物をステロ異性体の混合物として得た。

LC-MS: m/z 352.15 (MH⁺)

調製方法 3 - (azepan-1-yl) - 4 - (5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1, 5-a]pyrazin-3-yl) aniline

[化180]

[0487]

MeOH (10 mL) 中の 3 - [2 - (azepan-1-yl) - 4 - nitrophenyl] imidazo[1, 5-a] pyrazine (380.0 mg, 1.13 mmol) および酢酸 (67.64 mg, 1.13 mmol) の混合物に 20% 水酸化パラジウム (395.43 mg, 0.560 mmol) を加え、H₂ 気圧下で 2 時間、RT で反応物をかき混ぜた。次に、反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を SCX により精製し、まず MeOH で洗浄し、次に MeOH 中 NH₃ 1 M で洗浄して、式 3 - (アゼパン-1-イル) - 4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル) アニリンの生成物を得ることができるようにした。

収量: 300 mg

[0488]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.10 (d, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 4H), 3.15 (t, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 4H), 1.58 - 1.43 (m, 9H); LC-MS: m/z 312.2 (MH⁺).

調製方法 3 - pyrrolidin-1-yl-4 - (5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1, 5-a]pyrazin-3-yl) aniline

[化181]

[0489]

3 - (4-nitro-2-pyrrolidin-1-ylphenyl) imidazo[1, 5-a] pyrazine (597.0 mg, 1.93 mmol), 酢酸 (0.33 mL, 5.79 mmol) および 20% 水酸化パラジウム (271.04 mg, 0.) の混合物を、メタノール (15 mL) に溶解した。390 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、H₂ 雰囲気下、RT で 1 時間攪拌した。この後、混合物をセライトのパッドでろ過し、真空下で溶媒を除去した。残渣を SCX カートリッジによって精製し、最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の NH₃ 1 M で溶出し、式 3 - ピロリジン-1-イル-4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル) アニリンの生成物を残留させることができる。

収量: 358 mg

[0490]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.81 - 6.50 (m, 2H), 6.11 - 5.86 (m, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 3.63 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 0H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 6.3 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 0H), 2.81 - 2.65 (m, 4H), 1.70 (q, 4H), LC-MS: 284.0

調製法 Syn / Anti 3 - (3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル) - 4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル) アニリン

[化182]

[0491]

表題化合物の合成は、3 - ピロリジン-1-イル-4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル) アニリンの合成に類似して行われ、Syn / Anti 3 - [2 - (3.0%) - 4 -] pyrazine は、その代わりに使用された。5-ジメチルピペリジン-1-イル) - 4 - ニトロフェニル] イミダゾ[1, 5-a]ピラジンを 3 - (4-ニトロ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) イミダゾ[1, 5-a]ピラジンのかわりに使用した。収率 47% (120 mg) で表題化合物をステロ

異性体の混合物として得た。

LC-MS: m/z 326.1 (MH⁺)

調製法: ベンジル 3- [4-アミノ-2- (アゼパン-1-イル) フェニル] -6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの調製
[化183]

[0492]

DCM (16 mL) 中の 3- (azepan-1-yl) -4- (5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo [1, 5-a] pyrazin-3-yl) aniline (300.0 mg, 0.960 mmol) およびトリエチルアミン (0.27 mL, 1.93 mmol) の溶液を 0℃ に冷却して、5 分後 Cbz-Cl (0.12 mL, 0.870 mmol) を滴下して添加した。反応物を同温度で 2 時間攪拌した。HCl 1N を加え、有機相を分離した。次に、水相を NaHCO₃ s.s. で pH 8 になるまで戻し、DCM で 3 回抽出した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を NH カラム上の FC (100% の AcOEt から AcOEt/MeOH 9:1 に溶出) により精製し、式ベンジル 3- [4-アミノ-2- (アゼパン-1-イル) フェニル] -6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの生成物を得た。

収量: 165 mg

[0493]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.42-7.35 (m, 5 H), 7.12 (d, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 6.29 (dd, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.81-4.69 (m, 2 H), 3.86-3.68 (m, 4 H), 3.03 (t, 4 H), 1.58-4.61 (1 H) 21 (s, 2 H), 4.81-4.69 (m, 2 H), 3.86-3.68 (m, 4 H), 3.03 (t, 4 H), 1.58-1.37 (m, 8 H); LC-MS: m/z 446.3 (MH⁺) (2 H, 2 H)。

調製法: ベンジル 3- (4-アミノ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) -6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの調製

[化184]

[0494]

表題化合物の合成は、ベンジル 3- [4-アミノ-2- (アゼパン-1-イル) フェニル] -6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレートここで、3- (アゼパン-1-イル) -4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) アニリンの代わりに、3-ピロリジン-1-イル-4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) アニリンが使用された。表題化合物を収率 43% で得た (126 mg)。

[0495]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43-7.26 (m, 5 H), 6.81-6.73 (m, 2 H), 6.07-5.98 (m, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 4.92-5.92 (m, 2 H), 6.92-6.92 (m, 2 H), 6.92-6.92 (m, 2 H), 6.02-6.02 (m, 2 H) 73-4.55 (m, 2 H), 3.78-3.56 (m, 4 H), 2.76-2.59 (m, 4 H), 1.75-1.59 (m, 4 H); LC-MS: m/z 418.2 (MH⁺)。

調製法: ベンジル 3- [2- (アゼパン-1-イル) -4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) フェニル] -6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートの調製

[化185]

実施例 99

[0496]

ベンジル 3- [4-アミノ-2- (アゼパン-1-イル) フェニル] -6, 8-ジヒド

ロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレート (165.0 mg, 0.370 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.740 mmol) を DCM (3 mL) 中で 0℃ に冷却し、5 分後に塩化シクロプロパンカルボニル (0.05 mL, 0.560 mmol) を滴下して添加した。反応物を RT ON で攪拌した。その翌日、反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ および Brine で s. s. 洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (cHex / AcOEt 95 : 5 から cHex / AcOEt 40 : 60 に溶出) により精製して、式ベンジル 3-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレートの生成物を生じた。

10

収量 : 175 mg

LC-MS : m/z 514.3 (MH⁺)

調製法 : ベンジル 3-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレートの調製

[化 186]

実施例 100

[0497]

表題化合物の合成は、実施例 99 の化合物 (ベンジル 3-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレート) の代わりに、ベンジル 3-[4-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレートを使用することにより、標記化合物を得た。表題化合物を収率 88% で得た (130 mg)。

20

[0498]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 7.44-7.26 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.12 (s, 1H) 13 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.73 (s, 4H), 1.84-1.62 (m, 5H), 0.84-0.71 (m, 4H); LC-MS : m/z 486.2 (MH⁺).

30

調製方法 Syn / Ant ベンジル 3-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレート

[化 187]

実施例 101

[0499]

3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) アニリン (119.0 mg, 0.370 mmol) および トリエチルアミン (0.1 mL, 0.0) の溶液を DCM (7 mL) に溶解させた。730 mmol) を DCM (7 mL) に溶解したものを 0℃ に冷却し、10 分後にカルボクロリド酸 (フェニルメチル) エステル (0.05 mL, 0.330 mmol) を滴下して添加した。この後、さらに トリエチルアミン (0.1 mL, 0.730 mmol) を加え、続いてシクロプロパンカルボニルクロリド (0.04 mL, 0.400 mmol) を加えた。反応物を RT / ON で攪拌した。混合反応の翌日、DCM で希釈し、有機相を NaHCO₃, Brine の s. で洗浄し、相分離器上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (100% cHex から 100% AcOEt に溶出) により精製し、式ベンジル 3-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ

40

50

[1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレートの生成物が、シン・アンティ異性体混合物として得られた。

収量：121mg

LC-MS：528.23 (MH+)

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1, 5-a]pyrazin-3-yl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化188]

【0500】

エタノール (7mL) 中のベンジル 3-[2-(azepan-1-yl)-4-(cyclopropanecarbonylamino)phenyl]-6, 8-dihydro-5H-imidazo[1, 5-a]pyrazine-7-carboxylate (175.0mg, 0.340mmol) および酢酸 (0.35mL, 6.13mmol) の混合物に10%パラジウムオンカーボン (36.26mg, 0.030mmol) を加え、反応混合物をH₂雰囲気下、RTで3時間攪拌した。その後、反応物をセライトのパッドで濾過し、真空下で濃縮した。残渣をSCXにより精製し、まずMeOHで洗浄し、次にMeOH中NH₃ 1Mで洗浄して、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミドなる生成物を得ることができるようにした。

収量：95mg

LC-MS：m/z 380.3 (MH+).

調製方法 N-[3-pyrrolidin-1-yl-4-(5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1, 5-a]pyrazin-3-yl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化189]

【0501】

表題化合物の合成は、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル]の合成と類似の方法で行われた。ベンジル 3-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボキシレートの代わりに、ベンジル 3-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボキシラートを使用した。表題化合物を収率87% (81mg) で得た。

【0502】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.75 (s, 4H), 1.84-1.65 (m, 5H), 0.85-0.71 (m, 4H); LC-MS: 352.1 (MH+).

調製方法 Syn/Anti N-[3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化190]

【0503】

表題化合物の合成は、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル]の合成と類似の方法で行われた。Syn/Anti ベンジル 3-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H

ーイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシレートの代わりに、ベンジル 3-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)フェニル]-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボキシラートを使用した。表題化合物を Syn/Anti 異性体の混合物として収率 80% (72mg) で得た。

LC-MS: m/z 394.26 (MH+)

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-{7-methyl-5H, 6H, 7H, 8H-imidazo [1, 5-a] pyrazin-3-yl} phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化191]

10

実施例 102

[0504]

N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (45.0mg, 0.120mmol) の混合物に、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-[5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ]ピラジン-3-イル)フェニルを添加した。120mmol) およびメタノール (2mL) 中の H₂O 中 37% ホルムアルデヒド (0.09mL, 1.19mmol) を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (150.79mg, 0.710mmol) を 0℃ にて加えた。反応物を RT に温め、ON で攪拌した。溶媒を蒸発させ、AcOEt および水を加え、有機相を分離し、乾燥させた。水相を AcOEt で 2 回逆抽出し、次に合わせた有機画分を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (100:0 から 10:90 の Cy/EtOAc から溶出) により精製し、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(7-メチル-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを得た。

20

収量: 21.5mg

[0505]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.78 (qd, 1H), 1.54 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.78 (qd, 1H), 1.46 (s, 8H), 0.87-0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 394.3 (MH+).

30

調製法 N-[4-(7-methyl-6, 8-dihydro-5H-imidazo [1, 5-a] pyrazin-3-yl)-3-pyrrolidin-1-yl]phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化192]

40

実施例 103

[0506]

表題化合物の合成は、実施例 102 の化合物 (N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-{7-メチル-5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル}フェニル) の合成と類似して行われた。

[0507]

シクロプロパンカルボキサミド) の代わりに、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用すること。表題化合物を収率 64% (54mg) で得た。

50

【0508】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.12 (br s, 1H), 7.22–7.13 (m, 1H), 7.05–6.94 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.65–3.56 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.79 (m), 3.69 (m), 3.69 (s), 3.69 (s), 5.69 (m), 7.22 (m), 6.94 (m), 7.94 (h 79–2.70 (m, 4H), 2.64 (br t, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.75–1.69 (m, 4H), 0.84–0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 355.2 (MH⁺).

調製する。Syn/Anti N-[3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(7-メチル-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

10

[化193]

実施例 104a、104b

【0509】

表題化合物の合成は、実施例102の化合物(N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-{7-メチル-5H, 6H, 7H, 8H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル}フェニル)の合成と類似して行われた。

【0510】

シクロプロパンカルボキサミド)ここで、Syn/Anti N-[3-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物をSyn/Anti異性体の混合物として収率99% (75mg)で得た。

20

LC-MS: m/z 409.9 (MH⁺).

【0511】

その後、混合異性体をSemipreparativeMDAP法で異性体に分離したところ。

[表17]

30

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(7-propyl-6, 8-dihydro-5H-imidazo[1, 5-a]pyrazin-3-yl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化194]

実施例 105

【0512】

MeCN (2mL) 中の N-[3-(azepan-1-yl)-4-(5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1, 5-a]pyrazin-3-yl)phenyl] cyclopropanecarboxamide (35.0mg, 0.090mmol) およびプロパナル (6.43mg, 0.110mmol) の混合物に 0℃ でトリアセトキシ水素化ナトリウム (39.09mg, 0.180mmol) を添加した。反応物を RT に温め、ON で攪拌した。混合物を SCX で直接精製し、最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の NH₃ 1M で洗浄し、さらに NH カラム (cHex 100% から cHex/AcOEt 1:1 に溶出) 上の FC で精製して、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(7-プロピル-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を残留させることができた。

40

収量: 15mg

【0513】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.69–3.56 (m, 4H), 2.98 (t, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.45–2.40 (m, 2H), 1.82–1.75 (m, 1H), 1.56–1.37 (m, 10H), (以上) λ . 71 (t, 2H), 2.45–2.40 (m, 2H), 1.82–1.75 (m, 1H), 1.56–1.37 (m, 10H), 0.89 (t, 3H), 0.83–0.77 (m, 4H); LC-MS: m/z 422.0 (MH⁺).

[化195]

スキーム 6

10

【0514】

合成スキーム6－試薬と条件。a) 2, 4-dimethoxybenzylamine, CsF, DMSO, 60°C, 2h; b) TFA, DCM, rt, 30min; c) Azepane, DMF, 80°C, 4h; d) シクロプロパンカルボニルクロリド、ピリジン、80°C、ON; e) LiOH $\cdot$ H₂O, MeOH/THF/H₂O, 40°C、ON; f) 1-プロピルピペラジンジヒドロブロミド、DIPEA, DMF, rt, ON.

調製法：3-クロロ-5-〔(2, 4-ジメトキシフェニル)メチル〕アミノ}ピラジン-2-カルボン酸メチル

[化196]

【0515】

20

DMSO (16.1 mL) 中の 3, 5-dichloropyrazine-2-carboxylate メチル (1.0 g, 4.83 mmol) の溶液に (2, 4-dimethoxyphenyl) methanamine (0.73 mL, 4.83 mmol) とフッ化セシウム (0.73 g, 4.83 mmol) を添加した。反応物を 60°C で 2 時間攪拌した。この後、反応物を rt まで冷却し、H₂O で希釈した。反応物を AcOEt で 3 回抽出した。次に、有機相を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (100% の cHex から cHex/AcOEt 1:1) により精製し、式 3-クロロ-5-〔(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ〕ピラジン-2-カルボン酸のメチル生成物を得ることができた。

収量：1.4 g

30

【0516】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); LC-MS: m/z 338.3 (MH⁺).

調製法：5-アミノ-3-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル

[化197]

【0517】

メチル 3-クロロ-5-〔(2, 4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ〕ピラジン-2-カルボキシレート (400.0 mg, 1.18 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.95 mL, 12.39 mmol) の混合物を rt で 30 分間攪拌した。この時間の後、反応物を真空下で濃縮した。残渣を SCX で直接精製し、まず MeOH で洗浄し、次に NH₃ MeOH 中 1 M で洗浄して、式メチル 5-アミノ-3-クロロピラジン-2-カルボキシレートの生成物を得、これをさらに精製せずに次のステップに使用した。

40

収量：220 mg

【0518】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LC-MS: m/z 186.11 (M-H)

調製法：3-クロロ-5-〔(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸メチル

50

[化198]

【0519】

ピラジン(6 mL)中のメチル5-アミノ-3-クロロピラジン-2-カルボキシレート(220.0 mg, 1.17 mmol)の懸濁液にシクロプロパンカルボニッククロリド(0.32 mL, 3.52 mmol)を加え、80℃ONで攪拌した。反応翌日、真空下で濃縮した。残渣をAcOEtに溶解し、NaHCO₃、ブラインで秒速洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して式メチル3-クロロ-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボキシレートの生成物を生ずるとともに、その生成物を得た。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用された。

収量：220 mg

10

【0520】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.04 (tt, 1H), 0.95-0.88 (m, 4H) となった。

調製法：3-(アゼパン-1-イル)-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸メチル

[化199]

【0521】

DMF(2.22 mL)中のメチル3-クロロ-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボキシレート(222.0 mg, 0.870 mmol)およびN,N-Diisopropylethylamine(0.15 mL, 0.870 mmol)の溶液にHomopiperidine(0.29 mL, 2.61 mmol)を加えて80℃で4時間攪拌した。この時間の後、反応物をRTまで冷却し、H₂Oで希釈し、混合物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機フラクションをBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をNHカラム上のFC(cHexからcHex/AcOEt 1:1に溶出)により精製して、式メチル3-(アゼパン-1-イル)-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボキシレートの生成物を得た。

20

収量：240 mg

【0522】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (t, 4H), 2.08 (p, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.46 (p, 4H), 0.85 (d, 4H); LC-MS: m/z 319.4 (MH⁺)

30

調製方法3-(アゼパン-1-イル)-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸の合成

[化201]

【0523】

THF(1 mL)/メタノール(1 mL)中のメチル3-(azepan-1-yl)-5-(cyclopropanecarbonylamino)pyrazine-2-carboxylate(240 mg, 0.750 mmol)の混合物に水酸化リチウム水和物(63.26 mg, 1.51 mmol) in Water(0.500 mL)の水溶液を添加した。反応物を40℃ONで攪拌した。翌日、反応物をRTまで冷却し、HCl 1NでpH=1まで酸性化した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をH₂Oで取り込み、濾過した。固体を真空下で乾燥させ、式3-(アゼパン-1-イル)-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸の生成物を得た。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

収量：230 mg

LC-MS: m/z 305.33 (MH⁺)

調製方法N-[6-(azepan-1-yl)-5-(4-propylpiper

50

azine-1-carbonyl) pyrazin-2-yl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化202]

実施例106

【0524】

3-(アゼパン-1-イル)-5-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸(230.0mg, 0.790mmol)と[ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ)メチレン]-ジメチルアンモニウム;ヘキサフルオロホスハト(299)の溶液に、3.85mg, 0.790mmol)をDMF(3mL)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL, 0.790mmol)を加え、混合物をRTで10分間攪拌した。この後、1-プロピルピペラジンジヒドロブロミド(228.72mg, 0.790mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.28mL, 1.58mmol)のDMF(3mL)中の溶液を加え、反応をRTでON攪拌した。翌日、反応物をNaHCO₃でs.s.希釈し、AcOEtで3回抽出した。有機相をBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、まずMeOHで洗浄し、次にMeOH中のNH₃1Mで洗浄し、次にC18上のFCによって精製した(アンモニアでpH10に調整したCH₃CN/水溶液の5:95から溶出する。5のCH₃CN/アンモニアでpH10に調整した水溶液)により、式N-[6-(アゼパン-1-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得る。

収量:20mg

【0525】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.54(s, 1H), 8.44(s, 1H), 3.60(brs, 2H), 3.53-3.43(m, 4H), 3.37(brt, 2H), 2.37(brs, 2H), 2.35(brt, 2H), 3.35(brs, 2H), 3.35(brt, 2H), 3.35(brs, 2H), 3.36(brs, 1H), 3.37(Brs, 1H) 3.4-2.28(m, 2H), 2.28-2.21(m, 2H), 2.10-1.97(m, 1H), 1.73(brs, 4H), 1.54-1.36(m, 6H), 0.90-0.79(m, 7H); LC-MS: m/z 415.4(MH⁺).

[化203]

スキーム7

調製法:2-クロロ-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル

[化204]

【0526】

2,6-dichloro-3-pyridinecarboxylic acid methyl ester(1.2g, 5.82mmol), (2,4-dimethoxyphenyl)methanamine(0.88mL, 5.82mmol) and cesium fluoride(0.)の混合物をDMF(19.41mL)に入れ、80℃で3時間攪拌した。88g, 5.82mmol) in DMF(19.41mL)を80℃で3時間攪拌した。この時間の後、反応物をH₂Oで希釈し、AcOEtで3回抽出し、RTまで冷却した。有機相をBrineで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をNHカラム上のFC(cHexからcHex/AcOEt1:1に溶出)により精製して、式メチル2-クロロ-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの生成物を得た。

収量:726mg

【0527】

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.93(brs, 1H), 7.87(brd, 1H), 7.13(brd, 1H), 6.57(d, 1H), 6.54

− 6.45 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.36 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); LC-MS: m/z 337.2 (MH+).

調製法：2-(アゼパン-1-イル)-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

[化205]

[0528]

DMF (14 mL) 中のメチル2-クロロ-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (726.0 mg, 2.16 mmol), N,N-Diisopropylethylamine (1.12 mL, 4.31 mmol) および Homopiperidine (0.5 mL, 3.80 mmol) の混合液を 120°C で5時間攪拌した。この時間の後、反応物を RT まで冷却し、H₂O を加えた。次に、混合物を AcOEt で3回抽出した。合わせた有機フラクションを Brine で洗浄し、濾過し、真空下で濃縮した。粗製を NH カラム上の FC (100% の cHex から cHex/AcOEt 1:1 に溶出) により精製し、メチル2-(アゼパン-1-イル)-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレートの生成物を得ることができた。

収量：543 mg

[0529]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.41-1.36 (m, 4H); LC-MS: m/z 400.22 (MH+).

調製法：6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

[化206]

[0530]

2-クロロ-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボン酸メチル (820.0 mg, 2.43 mmol), N,N-Diisopropylethylamine (0.85 mL, 4.08 mmol) の混合物を、DMF (16.4 mL) に入れ、80°C で5時間加熱した。87 mmol) およびピロリジン (0.41 mL, 4.87 mmol) を DMF (16.4 mL) 中で80°C に5時間加熱した。この時間の後、反応物を RT まで冷却し、H₂O を添加した。次に、混合物を AcOEt で3回抽出した。合わせた有機フラクションを Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC によって精製し (100% の cHex から cHex/AcOEt 3:7 に溶出)、式メチル6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-カルボキシレートの化合物を得ている。

収量：900 mg。

LC-MS: 372.2 (MH+).

調製方法 [6-(アゼパン-1-イル)-5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル] アザニウム; 2,2,2-トリフルオロアセテート

[化207]

[0531]

DCM (2 mL) 中のメチル2-(アゼパン-1-イル)-6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]ピリジン-3-カルボキシレート (200.0 mg, 0.500 mmol) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.19 mL, 2.5 mmol) を添加

した。この後、反応物を真空下で濃縮し、式〔6-(アゼパン-1-イル)-5-メトキシカルボニルピリジン-2-イル〕アザニウム；2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩の生成物を得ることができた。

収量：200mg

LC-MS：m/z 250.10 (MH⁺)。

調製法：(5-メトキシカルボニル-6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル)アザニウム；2, 2, 2-トリフルオロアセテート

[化208]

【0532】

DCM (5mL) 中のメチル 6-[(2, 4-dimethoxyphenyl)methylamino]-2-pyrrolidin-1-ylpyridine-3-carboxylate (900.0mg, 2.42mmol) の溶液に Trifluoroacetic acid (0.93mL, 12.12mmol) を追加した。反応物を RTON で攪拌した。反応の翌日、真空下で濃縮して式 (5-メトキシカルボニル-6-ピロリジン-1-イルピリジン-2-イル) アザニウムの生成物を得た；2, 2, 2-トリフルオロアセテート

収量：800mg

LC-MS：m/z 222.0 (MH⁺)

調製法：2-(アゼパン-1-イル)-6-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジン-3-カルボン酸メチル

[化209]

【0533】

ピリジン (2.752mL) 中の [6-(azepan-1-yl)-5-methoxycarbonylpyridin-2-yl] azanium；2, 2, 2-trifluoroacetate (200.0mg, 0.550mmol) および塩化シクロプロパンカルボニル (0.05mL, 0.550mmol) の混合物を 80℃ に 3 時間加熱し、この時間の後に反応物は RT まで冷却し、H₂O を加えてその混合物は濾過された。固体を H₂O で洗浄し、真空下で乾燥させて、式メチル 2-(アゼパン-1-イル)-6-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジン-3-カルボキシレートの生成物を生じ、これはさらなる精製なしに次のステップで使用された。

収量：165mg

【0534】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (t, 4H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.45 (q, 4H), 0.80 (d, 4H)。となった。

調製法：6-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-カルボン酸メチル

[化210]

【0535】

ピリジン (11.01mL) 中の (5-methoxycarbonyl-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl) azanium；2, 2, 2-trifluoroacetate (800.0mg, 2.39mmol) および塩化シクロプロパンカルボニル (0.22mL, 2.39mmol) の混合物を 3 時間 80℃ に加熱し、この時間後に反応を RT まで冷却して H₂O を加えてそうして得られたサスペンションを濾過した。固体を H₂O で洗浄し、真空下で乾燥して、式メチル 6-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-カルボキシレートの生成物を生じ、これはさらなる精製なしに次のステップで使用された。

収量：275mg

【0536】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.50–3.28 (m, 7H), 2.14–2.04 (m, 1H), 1.93–1.77 (m, 4H), 0.86–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 290.0 (MH+).

調製方法 N – [6-ピロリジン-1-イル-5-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化211]

実施例 107

[0537]

4-(トリフルオロメチル)ピペリジン (0.19 mL, 0.380 mmol) のトルエン (2 mL) 中の溶液を 0°C に冷却し、10 分後にトリメチルアルマン (0.19 mL, 0.380 mmol) 2 M のトルエン中溶液を N_2 下に添加した。同温度で 30 分間攪拌し、トルエン (2 mL) 中のメチル 6-(cyclopropanecarbonylamino)-2-pyrrolidin-1-ylpyridine-3-carboxylate (100.0 mg, 0.350 mmol) の混合物に添加した。反応物を 72 時間還流に加熱した。この時間後、反応物を RT まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を NH カラムの FC で精製し (100% の DCM から DCM/MeOH 95:5)、さらに塩基性条件 (100% の水 + 0.1% の NH_4OH から 100% の CH_3CN で溶出) を使用して RP で精製すると、式 N – [6-ピロリジン-1-イル-5-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを生成することができる。

収量: 9.5 mg

[0538]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.37–10.18 (m, 1H), 7.40–7.27 (m, 2H), 4.69–3.54 (m, 2H), 3.51–3.16 (m, 4H), 3.18–2.68 (m, 2H), 2.68–2.51 (m, 1H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.94–1.60 (m, 6H), 1.68 (m, 2H), 2.68–2.51 (m, 1H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.94–1.60 (m, 6H), 1.46–1.22 (m, 2H), 0.88–0.70 (m, 4H); LC-MS: m/z 411.2 (MH+).

調製方法 6-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-3-カルボン酸; ギ酸

[化212]

[0539]

メチル 2-(azepan-1-yl)-6-(cyclopropanecarbonylamino)pyridine-3-carboxylate (165.0 mg, 0.520 mmol) の THF (1.752 mL) / Methanol (0.701 mL) 溶液に水酸化リチウム水和物 (43.63 mg, 1.04 mmol) in Water (0.701 mL) の溶液を追加した。反応物を 50°C で ON 攪拌した。反応物を RT まで冷却し、HCl 1 N で pH = 1 まで酸性化し、真空下で濃縮した。残留物を C18 カラム上の FC によって精製し ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 + 0.1% のギ酸から $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 5:95 + 0.1% の FA へ溶出)、式 6-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-3-カルボン酸ギ酸の生成物を得た。

収量: 180 mg

LC-MS: m/z 236.10 (MH+).

調製方法 [6-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノンの合成

[化213]

[0540]

ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ)メチリデン]ージ

メチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (270.33 mg, 0.710 mmol)、6-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-3-カルボン酸ギ酸の混合物に、6-アミノ-2-イルピリジン-3-カルボン酸 (200.0 mg, 0.710 mmol) および 1-プロピルピペラジンジヒドロブロミド (412.41 mg, 1.42 mmol) を DMF (6 mL) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.74 mL, 4.27 mmol) を加え、RT ON で攪拌しながら反応させた。混合反応の翌日、酸性条件下で RP 上の FC により精製し (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% of formic acid から CH₃CN/H₂O 95:5 + 0.1% のギ酸)、さらに塩基性条件 (アンモニアで pH 10 に調整した CH₃CN/水溶液 5:95 からアンモニアで pH 10 に調整した CH₃CN/水溶液 95:5 に溶出) を用いた RP 上で FC により精製し、式 [6-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノンの生成物を得ることができた。

収量: 33 mg

LC-MS: m/z 346.28 (MH⁺).

調製方法 N-[6-(アゼパン-1-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 214]

実施例 108

[0541]

ピリジン (2 mL) 中の [6-アミノ-2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(4-プロピルピペラジン-1-イル)メタノン (33.0 mg, 0.100 mmol) の溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル (0.01 mL, 0.100 mmol) を加えて反応物を 80°C で 2 時間攪拌し、この時間の後に反応物を RT まで冷却し真空下に濃縮した。残渣を、まず MeOH で洗浄し、次に MeOH 中 NH₃ 1 M で洗浄し、次に RP 上で FC により酸条件を用いて精製した (5:95 の CH₃CN/H₂O + 0 から溶出。1% のギ酸から 95:5 の CH₃CN/H₂O + 1% の FA に溶出)、それをさらに SCX で最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の NH₃ 1 M で精製して、式 N-[6-(アゼパン-1-イル)-5-(4-プロピルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドという生成物が得られた。

収量: 14 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 3.58 (br t, 2H), 3.54-3.35 (m, 4H), 3.26 (br t, 2H), 2.42-2.18 (m, 6H), 2.05 (quin, 1H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.58-1.35 (m, 6H), 0.85 (t, 3H), 0.81-0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 414.28 (MH⁺).

[化 215]

スキーム 8

[0542]

合成スキーム 8-試薬と条件: a) 水和ヒドラジン、EtOH、還流、ON; b) イソチオシアン酸メチル、THF、MW 130°C、8 分後、s.s. of NaHCO₃, MW 100°C, 3 min; c) CH₃I, NaOH, EtOH, 30 min, RT or Iodobenzene, CuI, K₂CO₃, DMF, 120°C, ON or (2-bromoethyl) dimethylamine hydrobromide, K₂CO₃, Acetone, 65°C, ON; d) Zn, AcOH, RT, 1 h; e) cyclopropanecarbonyl chloride, TEA, DCM, RT, ON.

調製法: 2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロベンゾヒドラジド

[化 216]

[0543]

10

20

30

40

50

2-(azepan-1-yl)-4-nitrobenzoateメチル(1.89 g, 6.79 mmol)のEthanol(15.79 mL)中の溶液に水加ヒドラジン(2.56 mL, 33.96 mmol)を加え、還流加熱してON攪拌し、反応させた。翌日、反応混合物を常温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた物質をNHカラム上のFC(DCM/AcOEt 95:5からDCM/AcOEt 6:4へ溶出)により精製し、式2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロベンゾヒドラジドの生成物を得た。

収量: 690 mg

[0544]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.37 (dd, 4H), 1.73 (p, 4H), 1.51 (p, 4H); LC-MS: m/z 279.13 (MH $^+$).

10

調製方法5-[2-(azepan-1-yl)-4-nitrophenyl]-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol

[化217]

[0545]

THF(10 mL)中の2-(azepan-1-yl)-4-nitrobenzohydrazide(550.0 mg, 1.98 mmol)の溶液にMethylisothiocyanate(0.15 mL, 2.17 mmol)を加え、MW条件下130℃で8分間攪拌した。有機溶液を濃縮し、12.5 mLのNaHCO₃のs.s.を加え、混合反応物をMW条件下、100℃で3分間攪拌した。その後、水溶液をHCl 2 Mで中和し、AcOEtで3回抽出した。有機画分をBrineで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のFC(100%のcHexからcHex/AcOEt 7:3に溶出)により精製し、式5-[2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロフェニル]-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-チオールの生成物を得た。

20

収量: 420 mg

[0546]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 11.14 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 4H), 1.68 (q, 4H), 1.63-1.59 (s, 4H); LC-MS: m/z 334.12 (MH $^+$)

30

調製方法1-[2-(4-methyl-5-methylsulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)-5-nitrophenyl]azepane

[化218]

[0547]

5-[2-(azepan-1-yl)-4-nitrophenyl]-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol(250.0 mg, 0.750 mmol), 水酸化ナトリウム(1.57 mL, 1.57 mmol) 1 M solution and iodomethane(0.07 mL, 1.2 mmol) in mixed ethanol(0.375 mL) and the reaction was stirred for 30 min at room temperature. 反応混合物をNaHCO₃で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を一緒に集め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して式1-[2-(4-メチル-5-メチルスルホニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ニトロフェニル]アゼパンの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

収量: 224 mg

[0548]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.1

50

4 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 1.65–1.41 (m, 8 H); LC-MS: m/z 348.15 (MH⁺)

調製方法1 – [2 – (4-methyl-5-phenylsulfanyl-1, 2, 4-triazol-3-yl) – 5-nitrophenyl] azepane
[化219]

【0549】

乾燥DMF (2 mL) 中のヨードベンゼン (0.03 mL, 0.240 mmol)、ヨウ化銅 (1.9 mg, 0.010 mmol) および炭酸カリウム (35.57 mg, 0.260 mmol) の溶液に、5 – [2 – (azepan-1-yl) – 4-nitrophenyl] – 4-methyl-1, 2, 4-triazole-3-thiol (66 mg, 0.198 mmol) in DMF (0.2 mL) を追加した。得られた混合物をシュレンクライン法で脱気し、120°C ONで撹拌した。反応混合物をRTまで冷却した翌日、NaHCO₃のs.sで希釈し、AcOEtで抽出し、Brineで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮すると、式1 – [2 – (4-メチル-5-フェニルスルはニル) 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] – 5-ニトロフェニル] アゼパンの生成物を生じ、これはさらなる浄化なしに次のステップに使用された。

10

収量: 40 mg

LC-MS: m/z 410.14 (MH⁺)

調製法: 2 – [5 – [2 – (アゼパン-1-イル) – 4-ニトロフェニル] – 4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] スルはニル] – N, N-ジメチルエタンアミンの調製法

20

[化220]

【0550】

アセトン (3 mL) 中の5 – [2 – (azepan-1-yl) – 4-nitrophenyl] – 4-methyl-1, 2, 4-triazole-3-thiol (100.0 mg, 0.300 mmol), (2-bromoethyl) dimethylamine hydrobromideの混合物に、炭酸カリウム (82.91 mg, 0.600 mmol) を追加した。反応物を65°C ONで撹拌した。この後、反応混合物をRTまで冷却し、NaHCO₃のs.sで希釈し、DCMで3回抽出した。有機相をBrineで洗浄し、Na₂SO₄で濾過し、真空下で濃縮して式生成物2 – [[5 – [2 – (アゼパン-1-イル) – 4-ニトロフェニル] – 4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] サルはニル] – N, N-ジメチルエタンミンを生じ、それをさらなる精製なしに次のステップで使用する事ができるようにした。

30

収量: 120 mg

LC-MS: m/z 405.15 (MH⁺).

調製方法3 – (azepan-1-yl) – 4 – (4-methyl-5-methylsulfanyl-1, 2, 4-triazol-3-yl) aniline

[化221]

【0551】

乾燥酢酸 (3 mL) 中の1 – [2 – (4-methyl-5-methylsulfanyl-1, 2, 4-triazol-3-yl) – 5-nitrophenyl] azepane (100.0 mg, 0.290 mmol) の溶液に亜鉛 (94.09 mg, 1.44 mmol) をゆっくり添加した。得られた懸濁液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、AcOEtで洗浄し、有機相を減圧下で濃縮した。得られた物質をNaHCO₃のs.sで取り込み、AcOEtで3回抽出した。合わせた有機画分をBrineで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して式3 – (アゼパン-1-イル) – 4 – (4-メチル-5-メチルスルはニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) の生成物を生じ、これはさらに精製せずに次のステップで使用された。

40

収量: 60 mg

LC-MS: m/z 318.20 (MH⁺)

50

調製方法 3-(azepan-1-yl)-4-(4-methyl-5-phenylsulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)aniline

[化 2 2 2]

【0 5 5 2】

表題化合物の合成は、3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-メチル-5-メチルスルはニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリンの合成に類似して行われ、1-[2-(4-メチル-5-フェニルスルはニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ニトロフェニル]アゼパンの代わりに1-[2-(4-メチル-5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ニトロフェニル]アゼパンが使用された。表題化合物を収率 71% (80 mg) で得た。

10

LC-MS: m/z 380.18 (MH+)

調製方法 3-(azepan-1-yl)-4-[5-[2-(dimethylamino)ethylsulfanyl]-4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl]aniline

[化 2 2 3]

【0 5 5 3】

表題化合物の合成は、3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-メチル-5-メチルスルはニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリンの合成に類似して行われ、2-[5-[2-(アゼパン-1-イル)-4-ニトロフェニル]-4-メチル-1,4-トリアゾール-3-イル]スルはニルの代わりに2-[1,2-[5-[2-[5-[5-メチル-5-メチル-2,2,1-[2-(4-メチル-5-メチルスルはニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-5-ニトロフェニル]アゼパンの代わりにN,N-ジメチルエタナミンが使用された。収率 67% (50 mg) で表題化合物を得た。

20

LC-MS: m/z 375.27 (MH+).

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(4-methyl-5-methylsulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化 2 2 4]

実施例 109

30

【0 5 5 4】

DCM (0.945 mL) 中の 3-(azepan-1-yl)-4-(4-methyl-5-methylsulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)aniline (60.0 mg, 0.190 mmol) およびトリエチルアミン (0.08 mL, 0.570 mmol) の溶液を 0°C に冷却し、塩化シクロプロパンカルボニル (0.04 mL, 0.470 mmol) を追加した。混合物を室温に到達させ、ON 攪拌した。翌日、反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ の s. で洗浄し、相分離器上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、酸性条件 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% のギ酸から CH₃CN/H₂O 95:5 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4-メチル-5-メチルスルはニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]の生成物を得ることができるようになった。

40

シクロプロパンカルボキサミド。

イールド: 16.8 mg

【0 5 5 5】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (t, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.90 (dt, 2H), 1.12 (t, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.90 (dt, 2

50

H) ; LC-MS : m/z 386.20 (MH+).

調製方法 N- [3- (azepan-1-yl) -4- (4-methyl-5-phenylsulfanyl-1, 2, 4-triazol-3-yl) phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化225]

実施例 110

【0556】

表題化合物の合成は、実施例 109 の化合物の合成に類似して行われた (N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-メチル-5-フェニルスルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の代わりに 3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-メチル-5-フェニルスルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アニリンを用いて、実施例 109 の化合物を得た。収率 12% (19 mg) で表題化合物を得た。

10

【0557】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.73 (d, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.03 (d, 4H), 1.57 (s, 1H), 1.45-1.32 (m, 8H), 1.16-1.05 (8H). 33 (s, 3H), 3.03 (d, 4H), 1.57 (s, 1H), 1.45-1.32 (m, 8H), 1.16-1.05 (m, 2H), 0.89 (dt, 2H); LC-MS : m/z 448.17 を得た。

20

調製方法 N- [3- (azepan-1-yl) -4- [5- [2- (dimethylamino) ethylsulfanyl] -4-methyl-1, 2, 4-triazol-3-yl] phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化226]

実施例 111

【0558】

表題化合物の合成は、実施例 109 の化合物 (N- [3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-メチル-5-メチルスルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の 3- (アゼパン-1-イル) -4- [5- [2- (ジメチルアミノ) エチルスルハニル] -4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] アニリンの代わりに 3- (アゼパン-1-イル) -4- (4-メチル-5-メチルスルハニル) 1, 2, 4-トリアゾール-3-イルを用いて、実施例 111 の化合物を合成することができる。収率 9% で表題化合物を得た (6.3 mg)。

30

【0559】

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.73 (brs, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 2.20 (brs, 3H) 19-3.04 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.52 (brs, 9H), 1.19-1.05 (m, 2H), 0.96-0.83 (m, 3H); LC-MS : 443.18 (MH+).

40

合成スキーム 9

[化227]

調製方法 N- [3- (3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル) -4- (ヒドラジンカルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化228]

【0560】

メチル 4- (cyclopropanecarbonylamino) -2- (3, 5-dimethylpiperidin-1-yl) benzoate (1.5 g, 4.

50

54 mmol) のエタノール (10.56 mL) 中の溶液に、水和ヒドラジン (3.43 mL, 45.4 mmol) を加えた。得られた溶液を 85 °C で 4 時間攪拌した。この後、反応物を常温まで冷却し、減圧下で濃縮して、式生成物 N-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドをシン/アンチ異性体の混合物として得る。

収量: 1.5 g

LC-MS: 331.22 (MH⁺)。

調製方法 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化229]

10

[0561]

DMF 中の 2-(アゼパン-1-ウム-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸クロリド (250.0 mg, 0.740 mmol) の溶液に (7.018 mL) 0.18 mL) HATU = [ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジニルオキシ) メチリデン] -ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (308.6 mg, 0.810 mmol) および塩酸ヒドラジン (252.74 mg, 3.69 mmol) を追加した。この溶液を室温で 30 分間攪拌し、DMF (2 mL) 中の N,N-Diisopropylethylamine (333.75 mg, 2.58 mmol) の溶液をゆっくりと加え、室温でオンタイムに攪拌した。翌日、反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃、Brine で 3 回洗浄し、相分離器を通して乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物は、酸性条件 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% のギ酸から CH₃CN/H₂O 95:5 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を生じた。

20

収量: 60 mg

[0562]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.20~3.10 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 5H), 1.59 (dt, 4H), 0.89-0.67 (m, 4H), 2.0-3.10 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 5H), 1.59 (dt, 4H), 0.89-0.67 (m, 4H); LC-MS: m/z 317.23 (MH⁺)

30

調製方法 N-[4-(ヒドラジンカルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化230]

[0563]

2-(azepan-1-ium-1-yl)-4-(cyclopropanecarbonylamino) benzoic acid chloride の代わりに 4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-pyrrolidin-1-yl benzoic acid を用いた N-[3-(azepan-1-yl)-4-(hydrazinecarbonyl) phenyl] cyclopropanecarboxamid と同様の操作を行い表題化合物の合成を行った。収率 99% (1 g) で表題化合物を得た。

40

[0564]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 3.20-3.09 (m, 4H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.77 (tt, 2H), 0.83-0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 289.16 (MH⁺)。

調製方法 N-[3-(azepan-1-yl)-4-(4-methyl-5-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl) phenyl]

50

シクロプロパンカルボキサミド

[化231]

実施例112

【0565】

N-メチルベンズアミド (25.63 mg, 0.190 mmol) および 2,6-dimethylpyridine (0.04 mL, 0.380 mmol) の乾燥 DCM (0.948 mL) 中の溶液を 0℃ に冷却し、10 分後に塩化オキサリル (0.02 mL, 0.190 mmol) を N₂ 気下で慎重に加え、得られた混合物を同温度で 30 分間攪拌した。この後、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル] を得た。

10

【0566】

cyclopropanecarboxamide (60.0 mg, 0.190 mmol) を加え、反応混合物を R.T. に到達させ、2 時間攪拌した。この後、反応混合物を濃縮し、残渣を 5 mL の NaHCO₃ で取り込み、混合物を還流 ON させた。翌日、反応混合物を HCl 1 N で pH = 2 まで酸性化し、真空下で濃縮した。残渣は、塩基性条件 (100% の水 + 0.1% の NH₄OH から 100% の CH₃CN に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製され、式化合物を得た。

収量: 5.8 mg

【0567】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.36-10.27 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 1H), 1.44-3.38 (m, 3H), 3.07-2.99 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 8H), 0.86-0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 416.27 (MH⁺).

20

調製方法 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化232]

実施例113

【0568】

DCM (2.528 mL) 中の N-メチルアセトアミド (36.96 mg, 0.510 mmol) および 2,6-dimethylpyridine (0.12 mL, 1.01 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、10 分後に窒素雰囲気下で二塩化オキサリル (0.04 mL, 0.510 mmol) を注意深く加えた。得られた混合物を同温度で 30 分間攪拌した後、N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミド (160.0 mg, 0.510 mmol) を追加した。反応物を RT に温め、3.5 時間攪拌した。揮発分を減圧下で除去し、得られた物質を NaHCO₃ 3.5 mL の s で取り込み、100℃ で 45 分間攪拌した。この時間の後、反応物を r t まで冷却し、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機フラクションを相分離器を通して乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた物質を、酸性条件 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% のギ酸から CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によって 2 回精製し、式 N-[3-(アゼパン-1-イル)-4-(4,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができるようにした。

40

収量: 4.8 mg

【0569】

¹H NMR (500 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 7.65 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.09 (t, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H)

50

, 1.63–1.41 (m, 8H), 0.97 (キノウロス), 0.92 (キノウロス) 48 (s, 3H), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.63–1.41 (m, 8H), 0.97 (quin, 2H), 0.92–0.82 (m, 2H); LC-MS: m/z 354.26 (MH+).

調製方法 N-[3-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(4-methyl-5-sulfanyll-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化233]

[0570]

THF (23.36 mL) 中の N-[3-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(hydrazinecarbonyl)phenyl] cyclopropanecarboxamide (1.3 g, 3.93 mmol) の溶液に methylimino(sulfanylidene)methane (0.316 g, 4.33 mmol) を加えて MW 照射下に 130 °C で 8 分撹拌させた。その後、反応物を RT まで冷却し、30 mL の NaHCO₃ を s.s. 添加した。得られた混合物を還流 ON に加熱した。その翌日、反応物を RT まで冷却し、HCl 2 N で pH=1 まで酸性化した。次に、水溶液を AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (100% の cHex から cHex/AcOEt 7:3 に溶出) により精製して、式化合物 N-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-スルはニル-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミドを得ることができた。

収量: 1.1 g

LC-MS: m/z 386.2 (MH+)

調製方法 N-[4-(4-methyl-5-sulfanyll-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化234]

[0571]

表題化合物の合成は、N-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-スルはニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの合成と類似して行われ、N-[4-(ヒドラジンカルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル] が合成された。

[0572]

N-[3-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(hydrazinecarbonyl)phenyl] cyclopropanecarboxamide の代りにシクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率 18% (405 mg) で得た。

[0573]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.89 (d, 4H), 1.89–1.71 (m, 5H), 0.88–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 344.16 (MH+)

調製方法 N-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-スルはニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化235]

[0574]

THF (7.566 mL) 中のビス(1-イミダゾリル)メタンチオン (177.98

10

20

30

40

50

mg, 1 mmol) の溶液に N', N'-dimethylethane-1, 2-diamine (0.09 mL, 0.830 mmol) を加え、15 分間攪拌した。この溶液に N-[3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(ヒドラジンカルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (250.0 mg, 0.760 mmol) を加え、MW 照射下で 10 分間 130℃ に加熱した。この時間の後、反応物を真空下で濃縮し、10 mL の NaHCO₃ の s. s. を加えた。得られた混合物をさらに MW 照射下、100℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を HCl 2 N で pH 2 にし、減圧下で濃縮した。行物質を、酸性条件 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% のギ酸から CH₃CN/H₂O 95:5 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 N-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-サルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニルの生成物を得ることができるようにした。

10

シクロプロパンカルボキサミド。

収量: 70 mg

LC-MS: 443.5 (MH⁺) .

調製方法 N-[3-(3, 5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(4-methyl-5-phenylsulfanyl-1, 2, 4-triazol-3-yl)phenyl]

[化 236]

シクロプロパンカルボキサミド

20

実施例 114 a、114 b、114 c

[0575]

乾燥 DMF (4.323 mL) 中のヨウ化銅 (6.21 mg, 0.030 mmol), 1, 10-phenanthroline (11.69 mg, 0.060 mmol), 炭酸カリウム (116.51 mg, 0.840 mmol) の溶液にヨードベンゼン (0.09 mL, 0.780 mmol) を添加した。この溶液に、乾燥 DMF (2.162 mL) 中の N-[3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-サルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (250.0 mg, 0.650 mmol) の溶液を加え、得られる混合物をシュレンク線法で脱気した。混合物を 120℃ に加熱した。その翌日、反応混合物を水で希釈し、AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。原料を、塩基性条件 (100% の水 + 0.1% の NH₄OH から水 + 0.1% の NH₄OH/CH₃CN 6:4 へ溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式生成物 N-[3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-フェニルサルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル]を得ることができるようにした。

30

シクロプロパンカルボキサミドは、シン/アンチ異性体の混合物として。

収量: 70 mg

LC-MS: m/z 462.03 (M+Na)

[0576]

40

次に、シン・アンチ異性体の混合物 (実施例 114 c) を、セミ分取キラル HPLC により単一異性体に分離した。

[表 18]

調製方法 N-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-フェニルサルハニル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-3-(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 237]

実施例 115

[0577]

表題化合物の合成は、実施例 114 a、b の化合物 (N-[3-(3, 5-ジメチルピ

50

ペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-フェニルスルハニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成と類似して行われ、N-[4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-スルハニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりにN-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-スルハニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物を収率41%(35mg)でsyn/anti異性体の混合物として得た。

【0578】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.37 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.24 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.07 (t, 2H), 2.04-1.8 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.87-1.92 (m, 1H), 3.92-2.90 (m, 1H) 86 (m, 2H), 1.82 (s, 6H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.52 (brd, 1H), 1.35-0.95 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 4H), 0.77-0.54 (m, 6H), 0.47 (q, 1H); LC-MS: m/z 519.3 (MH⁺)

10

プレパレートN-[4-(4-methyl-5-pyridin-2-ylsulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]

20

シクロプロパンカルボキサミド

[化238]

実施例116

【0579】

表題化合物の合成は、実施例114a、bの化合物(N-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-フェニルスルハニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して行われ、N-[4-(4-メチル-5-スルハニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]は合成に使用した。

【0580】

N-[3-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(4-methyl-5-sulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]cyclopropanecarboxamideおよび2-iodopyridineの代わりにそれぞれiodobenzeneを使用した。表題化合物を収率27%(43mg)で得た。

30

【0581】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.35 (ddd, 1H), 7.79 (ddd, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 5H), 0.87-0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 421.15 (MH⁺).

40

調製方法N-[4-(4-methyl-5-pyridin-3-ylsulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化239]

実施例117

【0582】

表題化合物の合成は、実施例114a、bの化合物(N-[3-(3,5-ジメチルピ

50

ペリジン-1-イル)-4-(4-メチル-5-フェニルスルハニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して行われ、N-[4-(4-メチル-5-スルハニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]は合成に使用した。

【0583】

N-[3-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-4-(4-methyl-5-sulfanyl-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]cyclopropanecarboxamideおよび3-iodopyridineの代わりにそれぞれiodobenzeneを使用した。表題化合物を収率88%(140mg)で得た。

10

【0584】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.78-2.65 (m, 4H), 1.80 (tt, 1H), 1.77-1.61 (m, 4H), 0.87-0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 421.17 (MH $^+$).

[化240]

スキーム10

【0585】

Scheme 10-試薬と条件。a) Azepane, CH_3CN , RT, ON; b) NH_2OHHCl , TEA, $t\text{BuOH}$, 80°C, ON, then Cs_2CO_3 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, cyclopropanecarbonitrile, Na_2SO_4 , DMSO, 120°C, ON; c) LiOH , $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 50°C, ON, 次に HATU, DIPEA, 1-propylpiperazine, DMF, RT, ON.

20

調製法：2-(アゼパン-1-イル)-4-シアノ安息香酸メチル

[化241]

【0586】

MeCN (11 mL) 中の 4-シアノ-2-フルオロ安息香酸メチル (1.2 g, 6.7 mmol) とホモピペリジン (3.77 mL, 33.49 mmol) の混合物を RT で一晩攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を NH カラム上の FC (100%の $c\text{Hex}$ から $c\text{Hex}/\text{AcOEt}$ 9:1 に溶出) により精製し、式メチル 2-(アゼパン-1-イル)-4-シアノベンゾエートの生成物を得た。

収量：1.3 g

【0587】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 7.56 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.40-3.23 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.62 (dt, 4H); LC-MS: m/z 258.8 (MH $^+$).

30

40

調製法：2-(アゼパン-1-イル)-4-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)安息香酸メチル

[化242]

【0588】

2-(azepan-1-yl)-4-cyanobenzoate メチル (317.65 mg, 1.23 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (94.0 mg, 1.35 mmol) およびトリエチルアミン (0.34 mL, 2.46 mmol) の $t\text{ert-butanol}$ (3.5 mL) 中の混合物を 80°C ON で攪拌した。この後、反応物を RT まで冷却し、シクロプロパンカルボニトリル (165.0 mg, 2.46 mmol)、二酢酸銅 (45.17 mg, 0.250 mmol)、炭酸二カリウム (1.21 g, 3.69 mmol) を添加し、混合物を 80°C ON で攪拌した。その後、反応物を RT まで冷却し、 CH_2Cl_2 で希釈し、 Na_2CO_3 で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥剤で乾燥し、溶剤を減圧で除去し、残渣を NH カラム上の FC (100%の $c\text{Hex}$ から $c\text{Hex}/\text{AcOEt}$ 9:1 に溶出) により精製し、式メチル 2-(アゼパン-1-イル)-4-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)安息香酸メチルの生成物を得た。

50

mol) および無水 Na_2SO_4 (1.2 g, 8.61 mmol) と DMSO (3 mL) を加え、反応物を 120°C で一夜撹拌した。反応物を RT まで冷却し、濃縮した。残渣を NH カラムの FC (100% cHex から cHex/AcOEt 70:30 に溶出) により精製し、式メチル 2-(アゼパン-1-イル)-4-(3-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) ベンゾエートの生成物を得た。

収量: 30 mg

LC-MS: m/z 341.2 (MH^+)

調製法 [2-(azepan-1-yl)-4-(5-cyclopropyl-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl) phenyl]-(4-propylpiperazin-1-yl) methanone

[化 243]

10

実施例 118

[0589]

THF (0.111 mL) およびメタノール (0.037 mL) 中の 2-(azepan-1-yl)-4-(5-cyclopropyl-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl) methylbenzoate (30.0 mg, 0.090 mmol) の溶液に水酸化リチウム (4.22 mg, 0.180 mmol) in Water (0.037 mL) を追加する。反応物を 50°C で一晩撹拌した。翌日、反応物を RT まで冷却し、 $\text{pH}=5$ まで HCl 1N で酸性化し、真空下で濃縮して式 2-(アゼパン-1-イル)-4-(5-シクロプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) 安息香酸の中間体を得、これはさらなる精製なしに次のステップで使用された。 LC-MS: m/z 327.1 (MH^+) .

20

[0590]

中間体 2-(アゼパン-1-イル)-4-(5-シクロプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) 安息香酸 (25.0 mg, 0.075 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解し、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL, 0.310 mmol)、 HATU を加えた。[ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ)メチリデン]-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (69.9 mg, 0.180 mmol) を添加した。混合物を RT で 10 分間撹拌し、次に DMF (0.5 mL) 中の 1-プロピルピペラジン (51.1 mg, 0.180 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応混合物を RT で 1 時間撹拌した。反応混合物を SCX により精製し、最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の NH_3 1M で洗浄した。塩基性画分を蒸発させ、残渣を NH カラムの FC で精製した (100% AcOEt から AcOEt/MeOH 9:1 に溶出させる)。生成物を、酸性条件 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 5:95 + 0.1% のギ酸から $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 5:95 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によってさらに精製し、式 [2-(azepan-1-yl)-4-(5-cyclopropyl-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl) phenyl]-(4-propylpiperazin-1-yl) metanone の生成物がもたらされた。

30

収量: 15 mg

40

[0591]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.26 (m, 1H) - 13.34, 7.54 (brs, 1H), 7.38 (brd, 1H), 7.08 (brd, 7.3 Hz, 1H), 3.26 (t, 4H), 3.55-3.10 (m, 2H), 3.75-3.10 (m, 2H), 3.25-3.26 (m, 3H), 3.26-3.26 (r, 2h), 3.26-3.25 (r, 2h), 3.26-1H (p, 1H) 10 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.48-2.13 (m, 4H), 2.06 (brs, 1H), 1.77-1.48 (m, 8H), 1.42 (sxt, 2H), 1.10-0.87 (m, 4H), 0.84 (t, 3H); LC-MS: m/z 437.4 (MH^+) .

50

合成スキーム 11

[化 2 4 4]

調製法：4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルベンゾエートメチル

[化 2 4 5]

【0592】

DMF (7.122 mL) 中の 4-bromo-2-fluorobenzoate メチル (1.0 g, 4.29 mmol) の溶液にピロリジン (1.43 mL, 17.17 mmol) を加え、80℃で8時間攪拌した。この後、反応物を RT まで冷却し H₂O を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、濾過した。得られた固体を H₂O で洗浄し、真空下で乾燥させると、式メチル 4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルベンゾエートの生成物が得られた。

10

収量：1 g

【0593】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19–3.12 (m, 4H), 1.92–1.84 (m, 4H); LC-MS: m/z 284.03, 286.01 (MH⁺).

調製方法 4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イル安息香酸

[化 2 4 7]

【0594】

THF (3 mL) / Methanol (1 mL) 中の 4-bromo-2-pyrrolidin-1-ylbenzoate メチル (0.5 g, 1.76 mmol) の混合物に水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (147.67 mg, 3.52 mmol) の溶液を加え、50℃ON で攪拌した。翌日、HCl 3 N を pH = 1 まで加え、反応物を AcOEt で抽出した。次に、有機相を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、式 4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イル安息香酸 m の生成物を得、これはさらに精製せずに次のステップで使用された。

20

収量：387 mg

【0595】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.81 (dt, 1H), 3.17 (q, 4H), 1.88 (h, 4H); LC-MS: m/z 269.99, 271.97 (MH⁺).

30

調製法：(4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) - (4-プロピルピペラジン-1-イル) メタノンの調製法

[化 2 4 8]

【0596】

4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イル安息香酸 (389.0 mg, 1.44 mmol)、HATU、[ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニルオキシ) メチリデン] - ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (657.08 mg, 1.73 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 2.88 mmol) を DMF (6 mL) 中で混合し、5 分間攪拌した後、DMF (2 mL) 中の 1-プロピルピペラジンジヒドロプロミド (480.34 mg, 1.66 mmol) および N, N-Diisopropylethylamine (0.5 mL, 2.88 mmol) の溶液を追加した。反応混合物を RT で一晩攪拌した。その翌日、溶媒を真空下で除去した。残渣を SCX カートリッジにより精製し、まず MeOH で洗浄し、次に MeOH 中 NH₃ 1 M で溶出させた。塩基性画分を蒸発させ、残渣を NH カラム上の FC (100% の cHex から cHex / AcOEt 7 : 3 に溶出) により精製し、式 (4-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) - (4-プロピルピペラジン-1-イル) メタノンの生成物を生じた。

40

収量：430 mg

50

【0597】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94–6.85 (m, 1H), 6.84–6.73 (m, 2H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.49 (ddd, 1H), 3.26–3.02 (m, 6H), 2.44–2.16 (m, 6H), 1.92–1.80 (m, 4H), 1.42 (h, 2H), 0.84 (m, 2H). 02 (m, 6H), 2.44–2.16 (m, 6H), 1.92–1.80 (m, 4H), 1.42 (h, 2H), 0.84 (t, 3H); LC-MS: m/z 380.10, 382.10 (MH+).

調製法: (4-プロピルピペラジン-1-イル) – [4-(ピリジン-2-イルアミノ) – 2-ピロリジン-1-イルフェニル] メタノンの調製法

10

[化249]

実施例 119

【0598】

(4-プロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) – (4-プロピルピペラジン-1-イル) メタノン (0.2 g, 0.530 mmol), (1E, 4E) – 1, 5-diphenyl-3-penta-1, 4-dienone; palladium (24.08 mg, 0.030 mmol), diceium carbonate (257.01 mg, 0.790 mmol), 2-ピリジンアミン (59.39 mg, 0.630 mmol) および [1-(2-ジフェニルホスフィノ-1-ナフタレニル) – 2-ナフタレニル] – ジフェニルホスフィン (32.74 mg, 0.050 mmol) をトルエン (2.815 mL) 中に懸濁させた。N₂ で10分間脱気した後、100°C ONで攪拌し、反応物を得た。反応の翌日、セライトのパッドで濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、塩基性条件 (H₂O + 0.1% 水酸化アンモニウム / CH₃CN 95:5 から H₂O + 0.1% 水酸化アンモニウム / CH₃CN 5:95 に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 (4-プロピルピペラジン-1-イル) – [4-(ピリジン-2-イルアミノ) – 2-ピロリジン-1-イルフェニル] メタノンの生成物をアフিনিシングした。

20

収量: 5.8 mg

【0599】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.15–6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, 2H), 6.79–6.69 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.27–2.97 (m, 6H), 2.24 (t, 4H), 1.88 (d, 4H). 69 (m, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.27–2.97 (m, 6H), 2.24 (t, 4H), 1.88 (d, 4H), 1.43 (q, 2H), 0.85 (t, 3H); LC-MS: m/z 394.3 (MH+).

30

調製法: (4-プロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) – (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの調製法

[化250]

【0600】

1-プロピルピペラジン二臭化物の代わりに1-メチル-3-フェニルピペラジンを用いた(4-プロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) – (4-プロピルピペラジン-1-イル) メタノンの合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率66% (1.04 g) で得た。

40

【0601】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83–7.15 (m, 5H), 7.09–6.67 (m, 3H), 5.85–4.30 (m, 1H), 3.31–3.21 (m, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.81–2.64 (m, 2H), 2.45–2.11 (m, 5H), 2.07–1.80 (m, 4H), 3.06 (d, 2H), 2.81–2.64 (m, 2H), 2.45–2.11 (m, 5H), 2.07–1.80 (m, 4H), 1.75–1.54 (m, 2H), LC-MS: m/z 428.08, 430.

50

10 (MH+).

調製法：(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)-[2-ピロリジン-1-イル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノンの調製法

[化251]

実施例120

[0602]

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(311.22mg, 1.23mmol)、(4-ブromo-2-ピロリジン-1-イルフェニル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノン(500.0mg, 1.17mmol)および酢酸カリウム(347.19mg, 3.5mmol)を1,4-ジオキサン(22mL)中で窒素/真空の5サイクルによって脱気した。次に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(19.11mg, 0.020mmol)を加え、再び5サイクルの窒素/真空による脱気後、反応混合物を100℃において2時間加熱した。この後、反応混合物を常温まで冷却し、AcOEtで洗浄したセライトのパッドで濾過した。有機溶液を減圧下で濃縮し、式(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)-[2-ピロリジン-1-イル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]の生成物を得ることができた。

10

20

[0603]

メタノンを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

収量：559mg

LC-MS：m/z 476.22 (MH+).

調製法 [4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製

[化252]

実施例121

[0604]

パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(6.08mg, 0.010mmol)、炭酸ナトリウム2Mの水溶液(0.16mL, 0.320mmol)の混合物。320mmolおよび(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)-[2-ピロリジン-1-イル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノン(50.0mg, 0.110mmol)の1,2-ジメトキシエタン(1mL)中の溶液を窒素/真空の5サイクルによって脱ガスした。次に、2-ブromo-1-メチルイミダゾール(0.01mL, 0.120mmol)を加え、容器を密閉した。反応混合物を再び5サイクルの窒素/真空で脱気し、その後95℃ONに加熱した。反応の翌日、RTまで冷却し、混合物を直接FConRPで酸条件(CH₃CN/H₂O5:95+0.1%のギ酸からCH₃CN/H₂O5:5+0.1%のギ酸へ溶出)で精製した。好適なフラクションを一緒に集め、真空下で濃縮した。残渣を、塩基性条件(H₂O+0.1%水酸化アンモニウム/CH₃CN95:5からH₂O+0.1%水酸化アンモニウム/CH₃CN2:8に溶出)を用いたRP上のFCによってさらに精製し、式[4-(1-methylimidazol-2-yl)-2-pyrrolidin-1-ylphenyl]-(4-methyl-2-phenylpiperazine-1-yl)metanoneの生成物をラセミ混合物として得ることができた。

30

40

収量：11.6mg

[0605]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81-7.69 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44-6.89 (m, 8H), 5.90-4.74 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.56-2.62 (m, 8H), 2.47-2

50

. 31 (m, 1H), 2.30–2.15 (m, 3H), 2.10–1.89 (m, 1H)
) 56–2.62 (m, 8H), 2.47–2.31 (m, 1H), 2.30–2.15
(m, 3H), 2.10–1.89 (m, 3H), 1.78–1.61 (m, 2H); LC-MS: m/z 430.22 (MH+)

調製法 [4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製
[化253]

実施例 122

[0606]

実施例 121 の化合物 ([4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノン) の合成に類似して表題化合物の合成を行ったが、2-ブロモ-1-メチルイミダゾールの代わりに 4-ブロモ-2-メチルイミダゾールが使用された。表題化合物を収率 38.3% (17.3 mg) で得た。

10

[0607]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (d, 1H), 8.08–6.54 (m, 9H), 5.89–4.68 (m, 1H), 3.55–2.59 (m, 8H), 2.42–2.11 (m, 7H), 1.95 (s, 3H), 1.77–1.59 (m, 2H); LC-MS: 430.20 (MH+).

調製法 [4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製

20

[化254]

実施例 123

[0608]

実施例 121 の化合物 ([4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノン) の合成に類似して表題化合物の合成を行ったが、2-ブロモ-1-メチルイミダゾールの代わりに 2-ブロモ-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾールが使用された。表題化合物をラセミ体として収率 16.5% (7.5 mg) で得た。

30

[0609]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03–6.97 (m, 8H), 5.86–4.62 (m, 1H), 3.53–3.26 (m, 2H), 3.30–2.54 (m, 9H), 2.37–1.87 (m, 8H), 1.79–1.60 (m, 1H); LC-MS: m/z 432.26 (MH+).

スキーム 12

[化255]

[0610]

合成スキーム 12-試薬および条件: a) パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、適切なボロン酸エステル、Na₂CO₃ 2M、1, 2ジメトキシエタン、95°C、1.5時間または; b) PtO₂, EtOH, RT, 1 atm, 3h; c) Boc₂O, TEA, DCM, 0°C~RT, ON.

40

調製法: 2-チオフエン-2-イルピラジン

[化256]

[0611]

1, 2-dimethoxyethane (100 mL) 中の 2-chloropyrazine (2.6 mL, 29.13 mmol), thiophen-2-ylboronic acid (4.1 g, 32.04 mmol) および炭酸ナトリウムの水溶液 2M (43.69 mL, 87.38 mmol) の混合液を窒素/真空を 5 サイクルかけて脱気し、1-クロロピラジンを加えた。次に、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (

50

1.7 g, 1.46 mmol)を加え、容器を密閉した。反応混合物を再び窒素／真空の5サイクルによって脱気し、次に95℃ONに加熱した。反応物をRTまで冷却し、H₂Oで希釈し、反応物をEtOAcで抽出した(x3)。有機部分を集め、Brineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をNHカラムのFC(cHex 100%からcHex/AcOEt 8:2に溶出)により精製し、2-チオフェン-2-イルピラジンを得た。

収量: 3.9 g

LC-MS: m/z 162.85 (MH⁺).

調製方法 3-チオフェン-2-イルピラジン

[化257]

10

【0612】

チオフェン-2-イルボロン酸の代わりに3-チオフェニルボロン酸を用いた2-チオフェン-2-イルピラジンの合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。表題化合物は85% (3 g)の収率で得られた。

【0613】

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.94 (d, 1H) 8.57 (dd, 1H) 8.45 (d, 1H) 8.01 (dd, 1H) 7.71 (dd, 1H) 7.46 (dd, 1H); LC-MS: m/z 162.9 (MH⁺)

調製法: 2-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラジンの調製

[化258]

20

【0614】

チオフェン-2-イルボロン酸の代わりに1-Methylpyrazole-4-boronic acid pinacol esterを用いた2-thiophen-2-ylpyrazineの合成と同様にして表題化合物を合成した。収率96% (0.8 g)で表題化合物を得た。

【0615】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 3.91 (s, 3H); LC-MS: m/z 160.95 (MH⁺).

調製法: 2-ピリジン-2-イルピラジン

30

[化259]

【0616】

2-クロロピラジン (250.0 mg, 2.18 mmol) とトリブチル (2-pyridinyl) stannane (0.85 mL, 2.62 mmol) の乾燥トルエン (10 mL) 中の混合溶液を脱気し、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (126.12 mg, 0.110 mmol) を窒素フラックス下添加した。懸濁液を再度脱気し、115℃でON攪拌した。翌日、反応混合物をKF 10 mol%水溶液で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機画分を水、Brineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。得られた物質をシリカゲル上のFC(cHex 100%からcHex/AcOEt 60:40に溶出)により精製し、式2-ピリジン-2-イルピラジンの生成物を得た。

40

収量: 350 mg

【0617】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.66 (d, 1H), 8.75 (ddd, 1H), 8.66-8.61 (m, 2H), 8.39 (dt, 1H), 7.87 (td, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H); LC-MS: m/z 158.1 (MH⁺)

調製法: 2-チオフェン-2-イルピペラジン

[化260]

【0618】

50

エタノール（5 mL）およびAcOH（1 mL）中の2-チオフエン-2-イルピラジン（275.0 mg, 1.7 mmol）および酸化白金（192.49 mg, 0.850 mmol）の混合物を、H₂気圧下、1 atm、3時間RTで攪拌し、反応の翌日にパッドをセライトでろ過して真空下に濃縮した。残渣をSCXによって精製し、最初にMeOHで洗浄し、次にMeOH中のNH₃ 1 Mで洗浄して、式2-チオフエン-2-イルピペラジンの生成物を生じた。

収量：240 mg

LC-MS：m/z 169.0 (MH⁺) .

調製法：2-（1-メチルピラゾール-4-イル）ピペラジン

[化261]

10

【0619】

2-チオフエン-2-イルピペラジンの合成の代わりに2-（1-メチルピラゾール-4-イル）ピラジンを用いて、2-チオフエン-2-イルピペラジンの合成と同様にして表題化合物を合成した。収率53%（550 mg）で表題化合物を得た。

LC-MS：m/z 167.0 (MH⁺)

調製法：2-チオフエン-3-イルピペラジン

[化262]

【0620】

2-チオフエン-3-イルピラジン（315.0 mg, 1.94 mmol）と酸化白金（220.49 mg, 0.970 mmol）のエタノール（8 mL）およびAcOH（1 mL）中の混合物をH₂の雰囲気下、6 barでRTONで攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、真空下で濃縮した。残渣をSCXにより精製し、最初にMeOHで洗浄し、次にMeOH中NH₃ 1 Mで洗浄して、式2-チオフエン-3-イルピペラジンの生成物を得た。

20

収量：150 mg

LC-MS：m/z 169.0 (MH⁺)

調製法：2-ピリジン-2-イルピペラジン

[化263]

【0621】

2-チオフエン-3-イルピペラジンの合成の代わりに2-ピリジン-2-イルピラジンを用いて、2-チオフエン-3-イルピペラジンの合成と同様にして表題化合物を合成した。収率83%（130 mg）で表題化合物を得た。

30

【0622】

¹H NMR（400 MHz, Chloroform-d）δ 8.57（ddd, 1H）, 7.67（td, 1H）, 7.37（dt, 1H）, 7.19（ddd, 1H）, 3.93（dd, 1H）, 3.28-3.13（m, 2H）, 3.04-2.96（m, 2H）, 2.91-2.75（m, 2H）。となった。

調製法：tert-ブチル3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート

[化264]

40

【0623】

DCM（4 mL）中の2-チオフエン-2-イルピペラジン（140.0 mg, 0.830 mmol）、炭酸ジ-tert-ブチル（181.59 mg, 0.830 mmol）およびトリエチルアミン（0.13 mL, 0.920 mmol）の混合物を室温で3時間攪拌し、反応物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をNHカラム上のFCによって精製し（100%のcHexからcHex/AcOEt 90:10に溶出）、式のtert-ブチル3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの生成物を得た。

収量：200 mg

【0624】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.21–7.15 (m, 1H), 7.04–6.99 (m, 2H), 4.05–3.92 (m, 2H), 2.90 (dd, 4H), 1.82–1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

調製法: *tert*-ブチル 3-チオフェン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレート

[化 265]

【0625】

2-チオフェン-2-イルピペラジンの代わりに2-チオフェン-3-イルピペラジンを用いた3-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。収率 20% (45 mg) で表題化合物を得た。

10

LC-MS: m/z 269.1 (MH⁺).

調製法: *tert*-ブチル 3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

[化 266]

【0626】

2-チオフェン-2-イルピペラジンの代わりに2-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジンを用いた3-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-butyl の合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率 99% (430 mg) で得た。

20

LC-MS: m/z 267.1 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート

[化 267]

【0627】

2-チオフェン-2-イルピペラジンの代わりに2-ピリジン-2-イルピペラジンを使用し、*tert*-ブチル 3-チオフェン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。収率 46% (185 mg) で表題化合物を得た。

LC-MS: m/z 264.3 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

[化 268]

【0628】

DCM (2.5 mL) 中の2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン (200.0 mg, 1.11 mmol) およびトリエチルアミン (0.17 mL, 1.22 mmol) の溶液に、DCM (1 mL) 中の炭酸ジエチル (242.2 mg, 1.11 mmol) の溶液をゆっくりと加え、反応を RT で 1 時間攪拌し、他の DCM で希釈し H₂O で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、式 *tert*-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの生成物をラセミ混合物として生じた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用された。

40

収量: 300 mg

【0629】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36–7.30 (m, 1H), 7.24–7.11 (m, 2H), 7.03–6.93 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.73 (dd, 1H), 3.18–3.04 (m, 1H), 3.00–2.88 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 1.83–1.73 (dd, 1H), 3.18–3.04 (m, 1H), 3.00–2.88 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.49 (s, 9H); LC-MS: m/z 281.1 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 3-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

50

[化 2 6 9]

【 0 6 3 0 】

2-（3-フルオロフェニル）ピペラジンの代わりに2-（2-フルオロフェニル）ピペラジン-1，4-ジアジアンモニウムジクロリドを用いたtert-ブチル3-（3-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート合成に類似して表題化合物の合成が行われた。収率99%で表題化合物を得た（220mg）。

LC-MS：m/z 281.1（MH⁺）。

調製法：tert-ブチル3-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

[化 2 7 0]

10

【 0 6 3 1 】

2-（3-フルオロフェニル）ピペラジンの代わりに2-（4-フルオロフェニル）ピペラジンを用いた3-（3-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-butylの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。収率90%で表題化合物を得た（280mg）。

【 0 6 3 2 】

¹H NMR（400 MHz，Methanol-d₄）δ 7.48-7.39（m，2H），7.15-7.04（m，2H），4.02（ddt，2H），3.69（dd，1H），3.10-2.70（m，4H），1.47（d，10H），LC-MS：m/z 281.1（MH⁺）。

20

調製法：tert-ブチル3-（2-クロロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【 0 6 3 3 】

2-（3-フルオロフェニル）ピペラジンの代わりに2-（2-クロロフェニル）ピペラジンを用いた3-（3-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率99%（752mg）で得た。

【 0 6 3 4 】

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 7.68（dd，J=7.59，1.87 Hz，1H），7.44（dd，J=7.81，1.43 Hz，1H），7.40-7.28（m，2H），4.03（brd，J=12.10 Hz，1H），3.97-3.81（m，2H），2.98（brd，J=11.00 Hz，1H），2.93-2.73（m，2H）10 Hz，1H），3.97-3.81（m，2H），2.98（brd，J=11.00 Hz，1H），2.93-2.73（m，2H），2.73-2.63（m，2H），1.41（s，9H）；LC-MS：m/z 297.132（MH⁺）。

30

調製法：tert-ブチル3-（3-クロロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

[化 2 7 1]

【 0 6 3 5 】

40

2-（3-フルオロフェニル）ピペラジンの代わりに2-（3-クロロフェニル）ピペラジンを用いたtert-ブチル3-（3-fluorophenyl）piperazine-1-carboxylateの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率99%（752mg）で得た。

【 0 6 3 6 】

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 7.48（s，1H），7.44-7.31（m，4H），3.81（brd，J=12.32 Hz，2H），3.60（dd，J=10.34，2.86 Hz，1H），3.03-2.73（m，2H），2.73-2.59（m，2H），1.60（dd，J=10.34，2.86 Hz，1H），3.03-2.73（m，2H），2.73-2.59（m，2H），1.41（s

50

, 9 H) ; LC-MS : 297.16 (MH+).

調製法 : tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシラートの調製

[化272]

実施例 124

【0637】

ピペリジンの代わりに tert-ブチル 2-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 89% (145 mg) で得た。

10

LC-MS : m/z 553.4 (MH+)

調製法 : tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-チオフエン-3-イルピペラジン-1-カルボキシラートの調製

[化273]

実施例 125

【0638】

ピペリジンの代わりに tert-ブチル 3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 80% (65 mg) で得た。

20

LC-MS : m/z 553.4 (MH+).

調製法 : tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製

[化274]

実施例 126

【0639】

ピペリジンの代わりに tert-ブチル 3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 58% (70 mg) で得た。

30

LC-MS : m/z 551.4 (MH+).

調製法 : tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシラートの調製

[化275]

実施例 127

【0640】

ピペリジンの代わりに tert-ブチル 3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。収率 50% で表題化合物を得た (80 mg)。

40

LC-MS : m/z 548.52

調製法 : tert-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製

[化276]

50

実施例 128

【0641】

ピペリジンの代わりに *tert*-ブチル 3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 40% (45 mg) で得た。

LC-MS: m/z 539.4 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート
[化 277]

10

実施例 129

【0642】

ピペリジンの代わりに *tert*-ブチル 3-ベンジルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 88% (100 mg) で得た。

LC-MS: m/z 561.4 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

20

[化 279]

実施例 130

【0643】

ピペリジンの代わりに 1-boc-3-ヒドロキシメチルピペリジンを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 72% (80 mg) で得た。

LC-MS: m/z 501.3 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの調製
[化 280]

30

実施例 131

【0644】

ピペリジンの代わりに 3-メチル-1-ピペラジincarboxylic acid *tert*-ブチルエステルを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 98% (105 mg) で得た。

調製法: *tert*-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-プロパン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

[化 282]

実施例 132

【0645】

ピペリジンの代わりに *tert*-ブチル 3-プロパン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 35 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。収率 99% で表題化合物を得た (120 mg)。

LC-MS: m/z 513.4 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-フェニルピペラジン-1-カルボキシレートの調

50

製

[化 2 8 3]

実施例 1 3 3

[0 6 4 6]

ピペリジンの代わりに 3-フェニルピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 9 1 % (1 4 5 m g) で得た。

LC-MS: m/z 5 4 7 . 5 (MH⁺)

分離: *tert*-ブチル 4-[2-(アゼパン-1-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート

10

[化 2 8 4]

実施例 1 3 4

[0 6 4 7]

ピペリジンの代わりに *tert*-ブチル 3-ピリジン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 3 5 の化合物 (N-(3-(アゼパン-1-イル)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 9 1 % (1 4 5 m g) で得た。

LC-MS: m/z 5 4 8 . 5 (MH⁺)

20

調製法: *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート

[化 2 8 5]

実施例 1 3 5

[0 6 4 8]

4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イル安息香酸 (1 0 0 . 0 m g , 0 . 3 6 0 m m o l) 、 H A T U : [ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニルオキシ)メチリデン]-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (1 6 6 . 3 3 m g , 0 . 4 4 0 m m o l) および N, N-Diisopropylethylamine (0 . 2 5 m L , 1 . 4 6 m m o l) を DMF (3 . 5 m L) 中で混合し 5 分間攪拌し、3-フェニルピペラジン、N1Coc保護 (9 5 . 6 4 m g , 0 . 3 6 0 m m o l) を追加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。6 0 °C で攪拌 ON した。反応翌日、RT まで冷却し、H₂O に注ぎ、AcOEt で 3 回抽出した。有機画分を合わせ、Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を NH カラム上の FC (1 0 0 % の cHex から AcOEt / cHex 3 : 7 に溶出) により精製し、ラセミ混合物として式の *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-フェニルピペラジン-1-カルボキシレートの生成物を得た。

30

収量: 1 5 6 m g 。

[0 6 4 9]

40

¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO-d₆) δ 1 0 . 1 9 - 1 0 . 0 4 (m, 1 H) , 7 . 4 9 - 6 . 6 9 (m, 8 H) , 5 . 7 6 - 4 . 3 1 (m, 2 H) , 3 . 7 4 - 3 . 4 8 (m, 2 H) , 3 . 3 1 (s, 2 H) , 3 . 1 7 - 2 . 8 6 (m, 4 H) , 2 . 0 5 - 1 . 6 0 (m, 5 H) , 1 . 4 8 - 1 . 1 9 (m, 1 0 H) , 2 . 3 1 (s, 2 H) , 3 . 1 7 - 2 . 8 6 (m, 4 H) , 2 . 0 5 - 1 . 6 0 (m, 5 H) , 1 . 4 8 - 1 . 1 9 (m, 1 0 H) , 0 . 7 8 (d, 4 H) , LC-MS: 5 1 9 . 2 (MH⁺)

調製法: *tert*-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

[化 2 8 6]

50

実施例 136

【0650】

4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イル安息香酸（136.5mg, 0.500mmol）とHATUの溶液に、4-ピロリジン-1-イル安息香酸を加えた。[DMF（3mL）中の[ジメチルアミノ（3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ）メチリデン]-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート（283.81mg, 0.750mmol）、順次N、N-ジイソプロピルエチルアミン（0.26mL, 1.49mmol）およびtert-ブチル3-（4-fluorophenyl）piperazine-1-carboxylate（150.0mg, 0.500mmol）を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、ON反応させた。反応の完了後、混合物をRTまで冷却し、そしてそれをNaHCO₃およびAcOEtのs.相を分離し、有機層をBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で乾燥まで濃縮すると、ラセミ混合物として式のtert-ブチル4-〔4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル〕-3-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

収量：110mg。

【0651】

¹H NMR（400MHz, Chloroform-d）δ 7.63-7.26（m, 3H）, 7.04（ddtd, 5H）, 6.82-5.15（m, 2H）, 4.87-4.35（m, 1H）, 4.20-3.66（m, 2H）, 3.59-2.68（m, 6H）, 1.88（d, 4H）δ 1.57-1.43（m, 9H）, 1.29（d, 1H）, 1.15-1H（1H 59-2.68（m, 6H）, 1.88（d, 4H）, 1.57-1.43（m, 9H）, 1.29（d, 1H）, 1.15-1.02（m, 2H）, 0.94-0.75（m, 2H）, LC-MS：537.18（MH⁺）

調製方法 tert-ブチル4-〔4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル〕-3-（3-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

〔化287〕

実施例 137

【0652】

tert-ブチル3-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3-（3-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した実施例136の化合物の合成（tert-ブチル4-〔4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル〕-3-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート）に類似して、タイトル化合物の合成を行った。表題化合物をラセミ混合物として収率52.2%（100mg）で得た。

LC-MS：m/z 537.24（MH⁺）。

調製法：tert-ブチル4-〔4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル〕-3-（2-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

〔化288〕

実施例 138

【0653】

tert-ブチル3-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3-（2-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートをを用いた実施例136の化合物の合成に類似して表題化合物を合成した（4-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル〕-3-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート）。表題化合物をラセミ混合物として収率79%（200mg）で得た。

LC-MS: m/z 537.26 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル 4-[2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾイル]-3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシラートの調製

[化290]

実施例 139

【0654】

表題化合物の合成は、実施例 136 の化合物 (tert-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート) の合成と同様に行い、tert-ブチル 3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートおよび 2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)安息香酸を、tert-ブチル 3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび res p 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイン酸にそれぞれ代えて使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率 22% (28 mg) で得た。

10

LC-MS: m/z 565.2 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレート

20

[化291]

実施例 140

【0655】

tert-ブチル 3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 3-チオフエン-2-イルピペラジン-1-カルボキシレートを用いた実施例 136 の化合物の合成と類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物をラセミ混合物として収率 99% (28 mg) で得た。

LC-MS: m/z 525.19 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製

30

[化292]

実施例 141

【0656】

表題化合物の合成は、実施例 136 の化合物 (tert-ブチル 4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-) の合成と類似に行われた。(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 3-(1-methylpyrazol-4-yl)piperazine-1-carboxylate を使用することにより、表題化合物を得た。表題化合物をラセミ混合物として収率 99% (28 mg) で得た。

40

LC-MS: m/z 523.24 (MH⁺).

合成スキーム 13

[化293]

調製法: (2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製法

[化294]

【0657】

丸底フラスコに 2,6-dichloro-3-pyridinecarboxylic acid (1.0 g, 5.21 mmol) と塩化チオニル (3.8 mL, 52.08 mmol) を入れ、混合した。この懸濁液を還流まで加熱し、30 分間攪拌した。この後、

50

反応混合物を r. t. まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた材料を c H e x で 3 回ストリップした。残渣を D C M (9 . 0 9 1 m L) に溶解し、0 ° C に冷却し、1 0 分間攪拌した。この後、D C M (2 m L) 中の N , N - D i i s o p r o p y l e t h y l a m i n e (2 . 4 8 m L , 1 4 . 2 6 m m o l) およびチオモルフォリン 1 , 1 - d i o x i d e h y d r o c h l o r i d e (6 4 2 . 3 4 m g , 4 . 7 5 m m o l) の溶液を 1 0 分にわたって添加した。得られた溶液を R T まで温め、3 0 分間攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の F C (1 0 0 % の c H e x から c H e x / A c O E t 4 : 6 に溶出) により精製し、式 (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - (1 , 1 - ジオキソ - 1 , 4 - チアジナン - 4 - イル) メタノンの生成物を得た。

10

収量 : 1 g

[0 6 5 8]

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) δ 7 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 4 3 (d , 1 H) , 4 . 4 8 - 4 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 1 9 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 7 0 (m , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 1 3 (m , 3 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 0 (m , 1 H) ; L C - M S : 3 0 9 . 2 4 (M H +)

調製法 : (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メタノンの調製法

[化 2 9 5]

[0 6 5 9]

2 , 6 - d i c h l o r o - 3 - p y r i d i n e c a r b o x y l i c a c i d (3 . 0 g , 1 5 . 6 3 m m o l) の塩化チオニル (1 1 . 3 3 m L , 1 5 6 . 2 5 m m o l) 中の懸濁液を還流するまで加熱し 3 0 分間攪拌した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を c H e x で取り込み、真空下で濃縮した。この操作を 3 回繰り返した。次に、残渣を D C M (2 5 m L) に懸濁し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 3 7 m L , 1 3 . 6 2 m m o l) を添加した。反応物を 0 ° C に冷却し、1 - メチル - 3 - フェニルピペラジン (2 . 0 g , 1 1 . 3 5 m m o l) を添加した。反応物を R T に温め、3 時間攪拌した。この後、反応物を D C M で希釈し、N a H C O ₃ の s . s . で洗浄した。有機相を相分離器を通して乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の F C (1 0 0 % の c H e x から c H e x / A c O E t 1 : 1 に溶出) により精製し、式 (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) - (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メタノンの生成物をラセミ混合物として得ることができた。

20

30

収量 : 3 g

[0 6 6 0]

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 8 . 0 5 (d d , 1 H) , 7 . 8 8 - 7 . 4 5 (m , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 1 3 (m , 3 H) , 4 . 7 5 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 5 4 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 2 4 - 2 . 6 1 (m , 3 H) , 2 . 4 4 - 2 . 1 4 (m , 4 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 0 (m , 3 H) . 5 4 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 2 4 - 2 . 6 1 (m , 3 H) , 2 . 4 4 - 2 . 1 4 (m , 4 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 0 (m , 1 H) ; L C - M S : m / z 3 5 0 . 1

40

調製法 [6 - c h l o r o - 2 - (3 - p r o p a n - 2 - y l p y r r o l i d i n - 1 - y l) p y r i d i n - 3 - y l] - (1 , 1 - d i o x o - 1 , 4 - t h i a z i n a n - 4 - y l) m e t h a n o n e

[化 2 9 6]

[0 6 6 1]

D M F (1 m L) 中の (2 , 6 - d i c h l o r o p y r i d i n - 3 - y l) - (1 , 1 - d i o x o - 1 , 4 - t h i a z i n a n - 4 - y l) m e t a n o n e (1 5 5 . 0 m g , 0 . 5 0 0 m m o l) の溶液に 3 - (p r o p a n - 2 - y l) p y r r o l i d i n e h y d r o c h l o r i d e および炭酸カリウム (6 9 . 2 9 m g , 0 . 5 0 0 m m o l) を追加した。得られた混合物を 8 0 ° C O N で攪拌した。翌日 H ₂ O を加え、

50

反応物を AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機フラクションを Brine、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上で精製 FC (cHex / AcOEt 9 : 1 から cHex / AcOEt 6 : 4 まで溶出) し、式 [6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの生成物をラセミ混合物として得ることができる。

収量 : 79 mg

LC-MS : m/z 386.1 (MH⁺)

調製法 [2-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-6-chloropyridin-3-yl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

10

[化 297]

【0662】

表題化合物の合成は、[6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

ここで、3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩の代わりに 6-アザスピロ[3.4]オクタンを使用した。表題化合物を収率 58% (112 mg) で得た。

【0663】

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d), ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.36 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.04-3.70 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.04-1.90 (m, 8H); LC-MS : 384.2 (MH⁺)

20

調製法 : (6-クロロ-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製法

[化 298]

【0664】

表題化合物の合成は、[6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

30

【0665】

ここで、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンとピロリジンの代わりに、それぞれ (1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-イル)メタノン、3-(プロパン-2-イル)ピロリジンの塩酸塩を使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率 60% (190 mg) で得た。

【0666】

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.97-7.03 (m, 6H), 6.64-6.32 (m, 1H), 6.08-4.74 (m, 1H), 4.72-2.03 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.63 (m, 8H), 2.54-2.36 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.02-1.62 (m, 4H); LC-MS : m/z は 385.2 (MH⁺) .

40

調製法 [2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-6-chloropyridin-3-yl]-(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)methanone

[化 299]

【0667】

表題化合物の合成は、[6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-

50

イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

ここで、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンと3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩の代わりにそれぞれ(1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-イル)メタノンおよび3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩を使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率53%(182mg)で得た。

LC-MS: m/z 397.17

調製法 [6-クロロ-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの合成
[化300]

10

[0668]

表題化合物の合成は、[6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

[0669]

ここで、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンおよび3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩に代えて、それぞれ(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンおよび4,4-ジフルオロピペラジンを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率44%(167mg)で得た。

20

[0670]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84-7.58 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.39-7.17 (m, 4H), 7.06-6.80 (m, 1H), 5.83-5.61 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 3.27-2.60 (m, 5H), 2.44-1.88 (m, 8H), 1.79-1.51 (m, 2H), LC-MS: m/z 435.16 (MH⁺).

調製法 [6-クロロ-2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの合成
[化301]

30

[0671]

表題化合物の合成は、[6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

[0672]

ここで、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンおよび3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩に代えて、それぞれ(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンおよび3,3-ジフルオロピペラジン塩酸塩を使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率35%(75mg)で得た。

40

[0673]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43-7.16 (m, 4H), 6.86 (dd, 1H), 5.84-4.34 (m, 1H), 3.92-3.38 (m, 3H), 3.22-2.58 (m, 5H), 2.45-1.69 (m, 8H), 1.53-1.08 (m, 1H), LC-MS: m/z 435.16 (MH⁺).

調製法 [6-クロロ-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製
[化302]

[0674]

50

表題化合物の合成は、〔6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル〕-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0675】

ここで、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンおよび3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩に代えて、それぞれ(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンおよび3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を使用した。表題化合物をラセミ体として収率30%(96mg)で得た。

【0676】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62-7.48 (m, 1H), 7.96-7.11 (m, 5H), 6.65 (brd, 1H), 4.69-5.90 (m, 1H), 4.58-3.01 (m, 7H), 4.69-5.90 (m, 1H), 4.58-5.90 (m, 1H), 6.62-5.90 (m, 1H) 0.1 (m, 7H), 2.84-2.57 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 4H), 2.11-1.88 (m, 1H); LC-MS: 421.1 (MH⁺).

調製法: (6-クロロ-2-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製法

【化303】

【0677】

表題化合物の合成は、〔6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル〕-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0678】

ここで、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンと3-(プロパン-2-イル)ピロリジン塩酸塩に代えて、それぞれ、(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンとピペリジンを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率50%(170mg)で得た。

【0679】

LC-MS: m/z 399.1 (MH⁺)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57-7.39 (m, 1H), 7.88-7.04 (m, 5H), 6.91-6.69 (m, 1H), 5.75-4.48 (m, 1H), 3.51-3.34 (m, 1H), 4.46~2.88 (m, 2H), 3.51-2.88 (m, 4H), 2.85-2.64 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 1H), 6.46-2.88 (m, 2H), 3.51-2.88 (m, 4H), 2.85-2.64 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.78-1.13 (m, 6H) となった。

調製方法N-〔5-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-6-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル〕シクロプロパンカルボキサミド

【化304】

実施例142

【0680】

6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル〕-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノン(66.35mg, 0.170mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(16.09mg, 0.190mmol)、炭酸ジシウム(112.73mg, 0.340mmol)およびXPHOSP DG3(7.28mg, 0.010mmol)を乾燥1,4-ジオキサン(1,715

10

20

30

40

50

mL) 中でシュレンクライン法により脱気した。得られた混合物を100℃に加熱し、3時間攪拌した。この時間の後、反応物を常温まで冷却し、反応混合物をAcOEtで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上のFC (cHex / AcOEt 8 : 2 から cHex / AcOEt 4 : 6 に溶出) により精製して、式N-[5-(1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-カルボニル)-6-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル]の生成物を得ることができた。

【0681】

シクロプロパンカルボキサミドをラセミ混合物として製造した。

【0682】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38-10.16 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.40-7.24 (m, 1H), 4.60-3.44 (m, 4H), 3.77-2.90 (m, 4H), 3.42-2.87 (m, 4H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.57-1.39 (m, 2H), 0.87 (m, 4H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.57-1.39 (m, 2H), 0.93 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.83-0.64 (m, 4H); LC-MS: m/z 435.86 (MH⁺).

調製方法 N-[6-(6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)-5-(1,1-dioxo-1,4-thiazinane-4-carbonyl)pyridin-2-yl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化305]

実施例 143

【0683】

表題化合物の合成は、実施例142の化合物(N-[5-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-6-(3-プロパンジオール-1-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成と同様に行い、[2-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-6-クロロピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの代わりに[6-クロロ-2-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンを使用した。表題化合物を収率16.3%(20mg)で得た。

【0684】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.31 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.53-3.75 (m, 2H), 3.61 (brt, 2H), 3.47-3.15 (m, 4H), 3.43-2.94 (m, 4H), 2.09-2.03 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 4H), 4.7-3.15 (m, 4H), 3.43-2.94 (m, 4H), 2.09-2.03 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 8H), 0.84-0.70 (m, 4H); LC-MS: 433.46 (MH⁺).

調製方法 N-[6-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド

[化306]

実施例 144

【0685】

表題化合物の合成は、実施例142の化合物(N-[5-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-6-(3-プロパンジン-2-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して実施し、[6-クロロ-2-(

10

20

30

40

50

3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの代わりに [6-クロロ-2-(3-プロパン・イルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-シアズィナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物をラセミ体として収率 47% (69 mg) で得た。

【0686】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.60-10.39 (m, 1H), 7.62-7.39 (m, 2H), 7.76-7.13 (m, 2H), 7.48-7.11 (m, 3H), 5.95-4.45 (m, 1H), 4.45-4.45 (m, 1H), 4.43-2.86 (m, 7H), 2.85-2.58 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 1H), 2.25-1.04 (m, 9H), 0.91-0.63 (m, 4H); LC-MS: m/z 484.19 (MH $^+$) .

10

調製方法 N - [6-(3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -5-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド

【化307】

実施例 145

【0687】

表題化合物の合成は、実施例 142 の化合物 (N-[5-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -6-(3-プロパンジオール-1-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[2-(3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -6-クロロピリジン-3-イル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの代わりに [6-クロロ-2-(3-プロパンジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-シアズィナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物をラセミ体として収率 61% (125 mg) で得た。

20

【0688】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.56-9.96 (m, 1H), 7.86-6.90 (m, 7H), 5.92-4.63 (m, 1H), 4.56-2.93 (m, 7H), 2.92-2.62 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.09-1.82 (m, 2H), 1.71-1.29 (m, 2H), 2.4 (m, 1H) 2.5 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.09-1.82 (m, 2H), 1.71-1.29 (m, 2H), 0.84-0.72 (m, 4H), 0.70-0.43 (m, 1H), 0.26-0.23 (m, 1H); LC-MS: 446.2 (MH $^+$) .

30

N-[6-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボキサミドの調製

【化308】

実施例 146

【0689】

表題化合物の合成は、実施例 142 の化合物 (N-[5-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -6-(3-プロパンジン-2-イル) ピリジン-2-イル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して実施し、[6-クロロ-2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの代わりに [6-クロロ-2-(3-プロパン・2-イルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-シアズィナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物をラセミ体として収率 58% (106 mg) で得た。

40

【0690】

50

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.51 (s, 1H), 7.65–7.40 (m, 2H), 7.80–7.13 (m, 2H), 7.48–7.11 (m, 3H), 5.88–4.50 (m, 1H), 4.63–4.62 (m, 1H), 5.58–4.62 (m, 1H), 5.58–4.54 (m, 2H), 5.58–4.54 (m, 2H) 47–2.82 (m, 7H), 2.84–2.63 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.25–1.56 (m, 9H), 0.95–0.60 (m, 4H); LC-MS: m/z 484.2 (MH⁺)

調製方法 N – [5 – (4 – メチル – 2 – フェニルピペラジン – 1 – カルボニル) – 6 – ピペリジン – 1 – イルピリジン – 2 – イル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 309]

10

実施例 147

【0691】

表題化合物の合成は、実施例 142 の化合物の合成に類似して行われた (N – [5 – (1, 1 – ジオキソ – 1, 4 – チアジナン – 4 – カルボニル) – 6 – (3 – プロパン – 2 – イルピロリジン – 1 – イル) ピリジン – 2 – イル] シクロプロパンカルボキサミド) ここで、[6 – クロロ – 2 – (3 – プロパンジン – 1 – イル) ピリジン – 3 – イル] – (4 – メチル – 2 – フェニルピペラジン – 1 – イル) メタノンは代わりに (1 – プロパン – 2 – イル – 1 – ピロリジン – 1 – イリ) (1 – クロロ – 2 – イルピラジンジン – 1 – イル) の使用が使用された。1 – ジオキソ – 1, 4 – チアジナン – 4 – イル) メタノンを用いた。表題化合物をラセミ体として収率 50% (95 mg) で得た。

20

【0692】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.56–10.26 (m, 1H), 7.93–6.96 (m, 7H), 5.75–4.48 (m, 1H), 4.43–2.84 (m, 7H), 2.83–2.60 (m, 1H), 2.57–2.26 (m, 1H), 2.26–2.13 (m, 3H), 2.13–1.86 (m, 2H). 60 (m, 1H), 2.57–2.26 (m, 1H), 2.26–2.13 (m, 3H), 2.13–1.86 (m, 2H), 1.80–1.07 (m, 6H), 0.78 (brd, 4H); LC-MS: m/z 484.2 (MH⁺)

調製方法 N – [6 – (3, 3 – ジフルオロピロリジン – 1 – イル) – 5 – (4 – メチル – 2 – フェニルピペラジン – 1 – カルボニル) ピリジン – 2 – イル] シクロプロパンカルボキサミド

30

[化 310]

実施例 148 a、148 b、148 c

【0693】

表題化合物の合成は、実施例 142 の化合物 (N – [5 – (1, 1 – ジオキソ – 1, 4 – チアジナン – 4 – カルボニル) – 6 – (3 – プロパンジン – 2 – イル) ピリジン – 2 – イル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して実施し、[6 – クロロ – 2 – (3, 3 – ジフルオロピロリジン – 1 – イル) ピリジン – 3 – イル] – (4 – メチル – 2 – フェニルピペラジン – 1 – イル) メタノンの代わりに [6 – クロロ – 2 – (3 – プロパン – 2 – イルピロリジン – 1 – イル) ピリジン – 3 – イル] – (1, 1 – ジオキソ – 1, 4 – シアズィナン – 4 – イル) メタノンを使用した。表題化合物をラセミ体として収率 53% (65 mg) で得た。

40

【0694】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.52–10.34 (m, 1H), 7.77–7.18 (m, 7H), 5.90–4.67 (m, 1H), 4.60–2.86 (m, 34H), 2.80–2.47 (m, 1H), 2.69–2.47 (m, 1H), 2.69–2.17 (m, 3H), 2.33–2.13 (m, 1H) 45 (m, 1H), 2.42–2.22 (m, 1H), 2.29–2.17 (m, 3H), 2.33–2.13 (m, 1H), 2.09–1.98 (m, 1H), 2.12–1.88 (m, 1H), 0.88–0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 470.1 (MH⁺)

50

【0695】

次に、ラセミ混合物（実施例148c）を半分取キラルHPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

[表19]

調製方法N-[5-(4-methyl-2-phenylpiperazine-1-carbonyl)-6-pyrrolidin-1-ylpyridin-2-yl]

シクロプロパンカルボキサミド

[化311]

実施例149a、149b、149c

10

【0696】

表題化合物の合成は、実施例142の化合物の合成に類似して行われた（N-[5-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-6-(3-プロパン-2-イルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド）ここで、[6-クロロ-2-イルピロリジン-3-イル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンに替えて（1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル）メタノンを用いた。表題化合物をラセミ体として収率53%（65mg）で得た。

【0697】

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.00-7.10 (m, 8H), 6.24-4.84 (m, 1H), 4.81-2.57 (m, 8H), 2.53-2.36 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 3H), 2.25-2.02 (m, 1H), 2.02-1.63 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.25-2.02 (m, 1H), 2.02-1.63 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.09 (brd, 2H), 0.94-0.79 (m, 2H); LC-MS: 434.2 (MH+).

20

【0698】

次に、ラセミ混合物（実施例149c）をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

[表20]

[化312]

合成スキーム14

調製方法3-フルオロ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンゾニトリル

[化313]

【0699】

4-シアノ-2-フルオロ安息香酸（500.0mg, 3.03mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.64mL, 15.）の攪拌溶液を調製した。14mmol）およびHATU：（[ジメチルアミノ（3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ）メチリデン]-ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスホート（1727.06mg, 4.54mmol））中DMF（15.14mL）で、15分間RTで攪拌した。次に、1-メチル-3-フェニルピペラジン（640.48mg, 3.63mmol）を加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。この時間の後、NaHCO₃の飽和溶液₃を反応混合物に加え、水相をAOEtで3回抽出した。有機部分を集め、Brineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のFC（100%のcHexからAcOEt/cHex1:1に溶出）により精製し、式3-フルオロ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンゾニトリルの生成物をラセミ混合物として得ることができた。

40

収量：887mg

LC-MS: m/z 324.20 (MH+)

50

調製方法 3-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ベンゾニトリル

[化314]

【0700】

1-メチル-3-フェニルピペラジンの代わりに4-(トリフルオロメチル)ピペリジン；塩酸塩を用いた3-フルオロ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンゾニトリルの合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率98% (894 mg) で得た。

LC-MS: m/z 301.13 (MH+).

調製方法 4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルベンゾニトリル

10

[化315]

【0701】

MeCN (5.486 mL) 中の3-フルオロ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンゾニトリル (887.0 mg, 2.74 mmol) およびピロリジン (0.68 mL, 8.23 mmol) の混合物をRTで一晩かきまぜた。その翌日、反応を4時間還流に加熱した。この時間の後、反応物をRTまで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をNHカラム上のFC (100% cHex から AcOEt / cHex 6:4へ溶出) により精製し、式4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルベンゾニトリルの生成物をラセミ混合物として得ることができた。

20

ユイルド560 mgである。

【0702】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-6.86 (m, 8H), 5.88-4.35 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.16-2.58 (m, 4H) δ 7.80-6.86 (m, 8H), 5.88-4.35 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H) 1.6-2.58 (m, 4H), 2.47-2.01 (m, 5H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.81-1.48 (m, 2H), LC-MS: m/z 375.22 (MH+).

調製方法 3-ピロリジン-1-イル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ベンゾニトリル

30

[化316]

【0703】

3-フルオロ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンゾニトリルの代わりに、3-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ベンゾニトリルを用いた4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルベンゾニトリルの合成に類似して表題化合物の合成が実施された。表題化合物を収率68% (715 mg) で得た。

【0704】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27-6.98 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.30-2.94 (m, 5H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 1.99-1.83 (m, 5H), 1.76 (d, 1H), 1.41 (1H). 88-2.71 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 1.99-1.83 (m, 5H), 1.76 (d, 1H), 1.41 (dq, 2H), LC-MS: m/z 352.18 (MH+).

40

調製法: (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)-[4-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]メタノールの調製法

[化317]

実施例 150 a, 150 b, 150 c

50

【0705】

4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルベンゾニトリル(295.0mg, 0.790mmol)およびN-ヒドロキシエタナミド(92.22mg, 1.18mmol)のDMSO(2.)中の攪拌溶液に、酢酸銅(28.93mg, 0.160mmol)、炭酸二ナトリウム(794.78mg, 2.36mmol)、および硫酸二ナトリウムを加えた。626mL)、酢酸銅(28.93mg, 0.160mmol)、炭酸二ナトリウム(774.78mg, 2.36mmol)および硫酸二ナトリウム(794.39mg, 5.51mmol)を加え、反応混合物を120℃で一晩攪拌した。反応の翌日、RTまで冷却し、酸性条件を用いてRP上でFCにより直接精製し(CH₃CN/H₂O5:95+0.1%offormicacidからCH₃CN/H₂O6:4+0.1%のギ酸)、さらにSCXによって最初にMeOHで洗浄し、次にMeOH中のNH₃1Mで精製して、式(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)-[4-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]メタノンの生成物をラセミ混合物として得ている。

10

収量:9.1mg。

【0706】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.61(s, 1H), 8.03-6.72(m, 8H), 5.91-4.61(m, 1H), 4.55-3.40(m, 3H), 3.32(d, 3H) δ 13.61(s, 1H), 5.61-4.62(m, 3H), 5.62-4.62(m, 1H) 32(d, 3H), 3.15-2.60(m, 4H), 2.46-2.12(m, 6H), 1.96(s, 2H), 1.80-1.60(m, 2H); LC-MS: m/z 431.25(MH⁺)。

20

【0707】

次に、ラセミ混合物(実施例150c)をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

[表21]

調製方法 [4-(5-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-pyrrolidin-1-ylphenyl]-(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)methanone

30

[化318]

実施例151a、151b、151c

【0708】

N-ヒドロキシエタナミドに代えてN-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシイミダミドを用いた実施例150a、b((4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)-[4-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル]メタノン)の合成に類似して表題化合物の製造を行なった。表題化合物をラセミ体として収率10%(30mg)で得た。

【0709】

¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.74(brs, 1H), 7.83-7.44(m, 2H), 7.43-7.09(m, 5H), 7.16-6.93(m, 1H), 5.95-4.62(m, 1H), 4.73-3.8(m, 3H), 3.35-2.23(m, 9H), 2.27-2.12(m, 3H), 2.10-1.98(m, 1H), 2.09-4.09(fH, 1) 20(m, 1H), 3.35-2.23(m, 9H), 2.27-2.12(m, 3H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.98-1.51(m, 4H), 1.08-0.76(m, 4H), LC-MS: m/z 457.27(MH⁺)。

40

【0710】

次に、ラセミ混合物(実施例151c)をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

50

[表 2 2]

調製法 [4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル] - [4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル] メタノンの調製

[化 3 1 9]

実施例 1 5 2

[0 7 1 1]

3-ピロリジン-1-イル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ベンゾニトリル (100.0 mg, 0.280 mmol) と N-ヒドロキシエタニミダミド (33.32 mg, 0.430 mmol) の DMF (0.569 mL) 中の混合物に、窒素雰囲気下で、無水塩化亜鉛 (11.81 mg, 0.090 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.01 mL) とを加え、混合物を溶かした。569 mL) を窒素雰囲気下で加え、無水塩化亜鉛 (11.81 mg, 0.090 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.01 mL, 0.090 mmol) を N₂、MW 照射下で 120 °C、30 分反応混合物を加熱した。この時間の後、NaHCO₃ の飽和溶液₃ を混合物に加え、水相を EtOAc で 3 回抽出した。有機部分を集め、Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、酸性条件 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% のギ酸から CH₃CN/H₂O 8:2 + 0.1% のギ酸に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 [4-(3-methyl-1, 2, 4-oxadiazol-5-yl)-2-pyrrolidin-1-ylphenyl]-[4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl]methanone の生成物を得ることができる。

収量: 10.4 mg

[0 7 1 2]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.54-7.42 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.26-2.78 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42-3.34 (m, 2H), 3.26-2.78 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13-1.42 (m, 8H); LC-MS: m/z 409.19 (MH⁺).

調製法 [4-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル] - [4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル] メタノンの調製

[化 3 2 0]

実施例 1 5 3

[0 7 1 3]

3-ピロリジン-1-イル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ベンゾニトリル (100.0 mg, 0.280 mmol) および N-ヒドロキシエタナミド (33.32 mg, 0.430 mmol) の DMSO (0.0) 中の攪拌溶液に、3-ピロリジン-1-イル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]ベンジルアミダニトリルを加え、攪拌する。949 mL)、酢酸銅 (10.45 mg, 0.060 mmol)、炭酸二ナトリウム (279.91 mg, 0.850 mmol) および硫酸二ナトリウム (287.0 mg, 1.99 mmol) を加え、反応混合物を 120 °C で一晩かき混ぜた。翌日、さらに N-ヒドロキシエタニミダミド (33.32 mg, 0.430 mmol) と酢酸銅 (10.45 mg, 0.060 mmol) を加え、120 °C でさらに 12 時間攪拌し、反応物を室温まで冷却して直接 FConRP により酸性条件で精製 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% から溶出) し、反応物を得た。1% のギ酸から CH₃CN/H₂O 6:4 + 0.1% のギ酸) 式 [4-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル] - [4-

〔トリフルオロメチル〕ピペリジン-1-イル〕メタノンの生成物が得られる。

収量：5.7 mg

〔0714〕

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 7.43–7.23 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 4.64 (t, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.28–2.93 (m, 5H), 2.89–2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.77 (d, 1H). 93 (m, 5H), 2.89–2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.77 (d, 1H), 1.39 (dq, 2H); LC-MS: m/z 408.18 (MH+).

10

調製法 [4-(5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル] - [4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]メタノンの調製

〔化322〕

実施例154

〔0715〕

N-ヒドロキシエタナミドに代えてN-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシイミダミドを用いた実施例153 ([4-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イルフェニル] - [4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]メタノン)の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率6% (6.7 mg)で得た。

20

〔0716〕

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.40–13.26 (m, 1H), 7.97–6.54 (m, 3H), 4.76–4.53 (m, 1H), 3.76–3.45 (m, 1H), 3.29–2.91 (m, 5H), 2.83–2.68 (m, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.16–1.99 (m, 1H), 1.97–1.67 (m, 1H), 2.83–2.68 (m, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.16–1.99 (m, 1H), 1.97–1.67 (m, 6H), 1.50–1.28 (m, 2H), 1.15–0.83 (m, 4H), LC-MS: m/z 434.21 (MH+).

30

〔化323〕

合成スキーム15

調製法：2-(3-メチルピラゾール-1-イル)-4-ニトロ安息香酸メチル

〔化324〕

〔0717〕

メチル2-ブromo-4-ニトロベンゾアート (2 g, 7.69 mmol), 3-メチル-1H-ピラゾール3 (1.24 mL, 15.38 mmol), 炭酸二ナトリウム (5042.92 mg, 15.38 mmol), N, N'-Dimethylcyclohexane-1,2-diamine (0.)のサスペンションを1,4-ジオキサン (12.6 mL) / 水 (1.5 mL) に添加した。24 mL, 1.54 mmol) およびヨウ化銅 (I) (73.63 mg, 0.380 mmol) の1,4-ジオキサン (12.6 mL) / 水 (0.200 mL) 混合溶液をシェルクライン法で脱気し、100℃に4時間加熱した。この時間の後、反応混合物をH₂Oで希釈し、HCl 3NでpH2にし、混合物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮すると、式メチル2-(3-methylpyrazol-1-yl)-4-nitrobenzoateの生成物が得られ、これはさらなる精製なしに次のステップで使用された。

40

収量：1.8 g

LC-MS: m/z 262.08 (MH+)

調製法：2-(3-メチルピラゾール-1-イル)-4-ニトロ安息香酸の調製

50

[化325]

[0718]

THF (8.05 mL) およびメタノール (2.68 mL) 中の 2-(3-methylpyrazol-1-yl)-4-nitrobenzoate メチル (1.8 g, 6.89 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (384.38 mg, 15.4 mmol) in Water (2.68 mL) の溶液を追加した。反応物を 50 °C で一晩攪拌した。翌日、反応物を RT まで冷却し、HCl 3N で pH 2 にし、混合物を AcOEt で 3 回抽出した。次に、合わせた有機画分を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。原料は Semipreparative MDAP Method で精製した。

10

[表23]

調製法：(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - [2-(3-メチルピラゾール-1-イル) - 4-ニトロフェニル] メタノンの調製法

[化326]

[0719]

DMF (3 mL) 中の 2-(3-methylpyrazol-1-yl)-4-nitrobenzoic acid (60.0 mg, 0.240 mmol) の溶液に N, N-Diisopropylethylamine (78.42 mg, 0.610 mmol)、HATU: [ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニルオキシ) メチリデン] - ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (0.12 mL, 0.240 mmol) を加え、rt で 30 分間攪拌した。この後、1-メチル-3-フェニルピペラジン (49.2 mg, 0.280 mmol) を加え、室温 ON で攪拌した。翌日、反応混合物を水で希釈し、AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機画分を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮すると、式 (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - [2-(3-メチルピラゾール-1-イル) - 4-ニトロフェニル] メタノンの生成物がラセミ混合物として生じた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

収量: 100 mg

LC-MS: m/z 406.5 (MH⁺)

調製方法 [4-アミノ-2-(3-メチルピラゾール-1-イル) フェニル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの合成

30

[化327]

[0720]

メタノール (2.466 mL) 中の (4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl) - [2-(3-methylpyrazol-1-yl) - 4-nitrophenyl] metanone (100.0 mg, 0.250 mmol) の溶液に Pd-C10% (26.25 mg, 0.020 mmol) を添加した。得られた溶液を H₂ 雰囲気下 (1 atm) RT で 1 時間攪拌した。この後、反応混合物をセライトのパッドで濾過し、減圧下で濃縮して式 [4-アミノ-2-(3-メチルピラゾール-1-イル) フェニル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの生成物を得、これはさらに精製せずに次のステップで使用された。

40

収量: 69 mg

LC-MS: m/z 376.1 (MH⁺).

調製方法 N - [4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル) - 3-(3-メチルピラゾール-1-イル) フェニル] の調製。

シクロプロパンカルボキサミド

[化328]

実施例 155 a、155 b、155 c

[0721]

4-アミノ-2-(3-メチルピラゾール-1-イル) フェニル] - (4-メチル-2

50

ーフェニルピペラジン-1-イル)メタノン(68.9mg, 0.180mmol)(0.918mL)およびトリエチルアミン(0.08mL, 0.550mmol)の溶液にシクロプロパンカルボニルクロライド(0.04mL, 0.460mmol)を加え、反応物をrtでON撹拌した。翌日、反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃のs.で洗浄し、相分離器を通して乾燥し、減圧下で濃縮した。原料を、塩基性条件(H₂O+0.1%水酸化アンモニウム/CH₃CN95:5からH₂O+0.1%水酸化アンモニウム/CH₃CN5:95に溶出)を用いたRP上のFCにより精製して、式N-[4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-(3-メチルピラゾール-1-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物がラセミ混合物として得られていることを示した。

10

収量: 27.5mg

[0722]

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.59-10.44 (m, 1H), 7.89 (brd, 1H), 7.88-7.67 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.47-7.19 (m, 6H), 6.45-6.07 (m, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 6.59-7.63 (m, 2H), 6.59-7.63 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H) 7.8-4.38 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 4.36-1.17 (m, 6H), 0.87-0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 444.3 (MH⁺).

20

[0723]

次に、ラセミ混合物(実施例155c)をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

[表24]

調製方法 4-アミノ-2-(3-メチルピラゾール-1-イル)安息香酸

[化329]

[0724]

メタノール(25mL)中の溶液 2-(3-methylpyrazol-1-yl)-4-nitrobenzoic acid (340.0mg, 1.38mmol)に炭素上のパラジウム(146.36mg, 0.140mmol)(10%w/w)を加え、H₂気下で3h撹拌した。この時間後、反応混合物をセライトのパッドで濾過し、メタノールで洗浄した。有機相を減圧下で濃縮すると、式4-アミノ-2-(3-メチルピラゾール-1-イル)安息香酸の生成物が得られ、これはさらに精製せずに次のステップで利用した。

30

収量: 290mg

[0725]

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.10 (d, 1H), 7.63-7.80 (m, 1H), 6.64-6.77 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 1H), 6.28-6.37 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); LC-MS: m/z 218.0 (MH⁺)

40

調製方法 4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(3-メチルピラゾール-1-イル)安息香酸の合成

[0726]

シクロプロパンカルボン酸(0.11mL, 1.34mmol), HATU: [dimethylamino(3-triazolo[4,5-b]pyridinyloxy)methylidene]-dimethylammoniumhexafluorophosphate (507.63mg)の溶液をDMF(8.35mL)に添加した。63mg, 1.34mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.58mL, 3.34mmol)をDMF(8.35mL)中でRTで45分間撹拌した。この後、この溶液に、DMF(5mL)に溶解した4-amino-2-(3-methylp

50

yrazol-1-yl) benzoic acid (290.0 mg, 1.34 mmol) を加え、得られた混合物を RT で ON 攪拌した。反応混合物を H で希釈した翌日 2 ON を NaOH 3 M で pH = 10 に調整し、反応物を DCM で洗浄した。水溶液を次に HCl 3 N で pH = 2 まで酸性化し、それを AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、式 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) 安息香酸の生成物が得られ、これはさらなる精製なしに次の工程で使用された。

収量：340 mg

LC-MS: m/z 286.10 (MH⁺)

調製方法 N - [3 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル] フェニル] の調製。 10

シクロプロパンカルボキサミド

[化 330]

実施例 156

[0727]

表題化合物の合成は、(4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - [2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 4 - ニトロフェニル] メタノンの合成と同様に行い、4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - [2 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 4 - ニトロフェニルは、4 - メチル - 2 - フェニル - 1 - イルの合成を行うことが出来た。2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) 安息香酸および 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩の代わりに、2 - (3 - メチルピラゾール - 1 - イル) - 4 - ニトロ安息香酸および 1 - メチル - 3 - フェニルピペラジンをそれぞれ使用した。収率 3.2% (16 mg) で表題化合物を得た。 20

[0728]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.52 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.66 - 3.32 (m, 2H), 3.08 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 3H). 32 (m, 2H), 3.08 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 0.86 - 0.80 (m, 4H), 1.93 - 0.68 (m, 4H); LC-MS: m/z 421.1 (MH⁺). 30

調製方法 N - [4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 331]

実施例 158

[0729]

バイアルに N - [3 - ブロモ - 4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド (150.0 mg, 0.380 mmol), リン酸三カリウム (171.99 mg, 0.800 mmol), 3 - (trifluoromethyl) pyrazole (62.12 mg, 0.460 mmol) を乾燥 1, 4 - Dioxane (1.869 mL) 中に懸濁させた。得られた懸濁液を 15 分間 N₂ をバブリングしながら脱気し、次にヨウ化銅 (3.64 mg, 0.020 mmol) および N, N' - Dimethylcyclohexane-1, 2-diamine (6.0 uL, 0.040 mmol) を窒素フラックス下に加え、シュレンクライン法で再び脱気した。バイアルを密閉し、100℃で 48 時間攪拌した。翌日、反応混合物を AcOEt で希釈し、セライトのパッドで濾過した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残渣を、酸性条件 (CH₃CN / H₂O + 0.1% のギ酸の 5:95 から CH₃CN / H₂O + 1% の FA の 30:70 に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 N - [4 - (4 - propylpiperazine 40

-1-carbon1)-3-[3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]phenyl]cyclopropanecarboxamidの生成物を得ることができた。

収量：69mg

【0730】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.17-2.90 (m, 2H), 2.33 (d, J = 60.4 Hz, 2H), 4H (m, 3H), 6, 6, 730 (d, J = 5.0 Hz), 6, 6, 830 (d, 6.4 H1) 62 (s, 2H), 3.17-2.90 (m, 2H), 2.33 (d, J = 60.4 Hz, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.38 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.92-0.77 (m, 7H); LC-MS: m/z 450.2.

10

調製法：tert-ブチル3-(3-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化332】

実施例159

【0731】

tert-ブチル3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートをを用いた実施例136の化合物の合成に類似して表題化合物を合成した(4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート)。表題化合物をラセミ混合物として収率55%(67mg)で得た。

20

LC-MS: m/z 553.30 (MH+)

調製法：tert-ブチル3-(2-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

30

【化333】

実施例160

【0732】

tert-ブチル3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートをを用いた実施例136の化合物の合成に類似して表題化合物を合成した(4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル)-3-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート)。表題化合物をラセミ混合物として収率37%(45mg)で得た。

LC-MS: m/z 553.27 (MH+)

40

調製法：tert-ブチル3-(5-クロロピリジン-3-イル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【化334】

実施例161

【0733】

表題化合物の合成は、実施例136の化合物(tert-ブチル4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-)の合成と類似に行われた。(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3-(5-chloropyridin-3-yl)piperaz

50

i n e - 1 - c a r b o x y l a t e を使用することにより、標題化合物を得た。表題化合物をラセミ混合物として収率 44 % (55 m g) で得た。

L C - M S : m / z 554 . 27 (M H +) .

調製法 : t e r t - ブチル 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] - 3 - ピリジン - 3 - イルピペラジン - 1 - カルボキシレート

[化 3 3 5]

実施例 1 6 2

[0 7 3 4]

t e r t - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに t e r t - ブチル 3 - ピリジン - 3 - イルピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いた実施例 1 3 6 の化合物の合成と類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物をラセミ混合物として収率 56 % (64 m g) で得た。

L C - M S : m / z 520 . 26 (M H +) .

調製法 : t e r t - ブチル 3 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

[化 3 3 6]

実施例 1 6 3

[0 7 3 5]

表題化合物の合成は、実施例 1 3 6 の化合物 (t e r t - ブチル 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] - 3 -) の合成と類似に行われた。 (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに t e r t - ブチル 3 - (3 - c h l o r o p y r i d i n - 4 - y l) p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o x y l a t e を使用することにより、表題化合物を得た。表題化合物をラセミ混合物として収率 20 % (25 m g) で得た。

L C - M S : m / z 554 . 26 (M H +) .

調製法 : t e r t - ブチル 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] - 3 - ピリミジン - 5 - イルピペラジン - 1 - カルボキシレート

[化 3 3 7]

実施例 1 6 4

[0 7 3 6]

t e r t - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに t e r t - ブチル 3 - ピリミジン - 5 - イルピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いた実施例 1 3 6 の化合物の合成と類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物をラセミ混合物として収率 46 % (52 m g) で得た。

L C - M S : m / z 521 . 28 (M H +) .

調製法 : t e r t - ブチル 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

[化 3 3 8]

実施例 1 6 5

[0 7 3 7]

t e r t - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに t e r t - ブチル 3 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いた実施例 1 3 6 の化合物の合成に類似して、表題化合物の合成を行った (4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート) 。

表題化合物をラセミ混合物として収率 43 % (52 m g) で得た。

調製方法 N - [3 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド
[化 3 3 9]

実施例 1 6 6

【0 7 3 8】

4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イル安息香酸 (50.0 mg, 0.180 mmol) の攪拌溶液に、HATU ([ジメチルアミノ (3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニルオキシ) メチルリデン] - ジメチルアンモニウム; ヘキサフルオロフォスフェート (100.84 mg, 0.270 mmol)) の DMF (1.13 mL) 中の N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL, 1.06 mmol) を加え、混合物を RT で 15 分間攪拌した。この後、2 - (トリフルオロメチル) モルホリン塩酸塩 (40.65 mg, 0.210 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL, 0.53 mmol) in (DMF 1 mL) の溶液を加え、この反応混合物を RT で 8 時間攪拌した。NaHCO₃ の飽和溶液₃ を反応混合物に加え、水相を EtOAc で抽出した (x 3)。有機部分を集め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。この residue をシリカゲル上の FC (100% DCM から DCM / AcOEt 70 / 30 に溶出) により精製して、式 N - [3 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物が得られた。

収量: 50 mg。

【0 7 3 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.13 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.22 - 6.86 (m, 3H), 4.56 - 3.81 (m, 3H), 3.71 - 3.45 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 4H), 2.97 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 1.82 (d, D = 14.4, 3H, 1H, 3.58). 1 Hz, 4H), 2.97 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 1.76 (qd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 0.78 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 4H); LC - MS: m / z 412.2 (MH⁺) .

【0 7 4 0】

調製方法 N - [4 - (3 - フェニルモルホリン - 4 - カルボニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 4 0]

実施例 1 6 7

【0 7 4 1】

2 - (トリフルオロメチル) モルホリン塩酸塩の代わりに 3 - フェニルモルホリンを用いた実施例 1 6 6 の化合物 (N - [3 - ピロリジン - 1 - イル - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - カルボニル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物をラセミ体として収率 98% (75 mg) で得た。

【0 7 4 2】

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 10.30 - 9.97 (m, 1H), 7.69 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 6.72 (m, 3H), 5.73 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 3.70 (m, 3H), 5.40 (m, 4H), 4.40 - 3.07 (m, 2H), 3.40 - 2.65 (m, 4H), 2.03 - 1.52 (m, 5H), 0.89 - 0.67 (m, 4H); LC - MS: m / z 420.47 (MH⁺) .

調製方法 N - [4 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 4 1]

実施例 1 6 8

【0743】

実施例166の化合物（N-[3-ピロリジン-1-イル-4-[2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-カルボニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似し、2-(トリフルオロメチル)モルホリン塩酸塩の代わりに4-フルオロピペリジン；塩酸塩を使用して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率35%(23mg)で得た。

【0744】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.00-4.78 (m, 1H), 3.91-3.66 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.23-2.90 (m, 5H), 2.00-1.44 (m, 9H), 0.78 (ddd, 4H); LC-MS: m/z 360.2 (MH+).

10

調製方法 N-[4-(1-オキソ-3-フェニル-1,4-チアジナン-4-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化342]

実施例169

【0745】

DCM (6mL) 中の N-[4-(3-phenylthiomorpholine-4-carbonyl)-3-pyrrolidin-1-ylphenyl] cyclopropanecarboxamide (40.0mg, 0.090mmol) の溶液に 3-chlorobenzenecarboxylic acid (33.28mg, 0.190mmol) を加えて室温で一晩撹拌させた。この時間の後、反応物を NaHCO₃ の飽和溶液₃ で希釈し、DCM で抽出した。有機相を相分離器を用いて乾燥させ、濃縮して粗体を得、これをシリカゲル上の FC (溶出: 100% の AcOEt から AcOEt/MeOH 90:10) により精製して式 N-[4-(1-オキソ-3-フェニル-1,4-シアジン-4-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドなる製品をラセミ混合物として得ることができた。

20

収量: 22.5mg

【0746】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.35-10.00 (m, 1H), 7.50-7.21 (m, 5H), 7.22-7.06 (m, 1H), 7.26-6.71 (m, 2H), 6.38-5.11 (m, 1H), 5.07-3.71 (m, 2H), 3.66-2.53 (m, 8H), 2.08-1.58 (m, 1H), 3.8-5.11 (m, 1H), 5.07-3.71 (m, 2H), 3.66-2.53 (m, 8H), 2.08-1.58 (m, 5H), 1.00-0.55 (m, 4H); LC-MS: m/z 452.24

30

調製方法 N-[4-[2-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化343]

【0747】

表題化合物の合成は、実施例157の化合物（N-[4-[2-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成と同様に行い、tert-ブチル3-(2-)クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート₃の代わりにtert-ブチル4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-ピロリジン-1-イルベンゾイル]-3-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート₃が使用された。表題化合物をラセミ体として収率96%(35mg)で得た。

40

LC-MS: m/z 453.39 (MH+)

調製方法 N-[4-[2-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3

50

ーピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 4 4]

【0 7 4 8】

表題化合物の合成は、実施例 1 5 7 の化合物（N－[4－[2－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、tert－ブチル 3－（3－クロロフェニル）－4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル] ピペラジンー１－カルボキシレートに tert－ブチル 4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル]－3－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボキシレートが使用された。表題化合物をラセミ体として収率 8 4 %（4 6 m g）で得た。

10

調製方法 N－[4－[2－（5－クロロピリジンー３－イル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 4 5]

【0 7 4 9】

表題化合物の合成は、実施例 1 5 7 の化合物（N－[4－[2－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、tert－ブチル 3－（5－クロロピリジンー３－イル）－4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル] ピペラジンー１－カルボキシレートに tert－ブチル 4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル]－3－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボキシレートを使用した。表題化合物をラセミ体として収率 8 7 %（3 9 m g）で得た。

20

LC－MS：m/z 4 5 4 . 2 0（MH⁺）。

調製方法 N－[4－（2－ピリジンー３－イルピペラジンー１－カルボニル）－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 4 6]

【0 7 5 0】

表題化合物の合成は、実施例 1 5 7 の化合物（N－[4－[2－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、ここで tert－ブチル 4－[4－（1－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルペプチドは、実施例 1 5 8 の合成の際に、その tert－ブチルが、実施例 1 4 の合成の際に、実施例 1 5 9 の合成と同様に行われた。[tert－ブチル 4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル]－3－ピリジンー３－イルピペラジンー１－カルボキシレートに代えて、tert－ブチル 4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル]－3－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボキシレートを用いた。表題化合物をラセミ体として収率 9 1 %（4 7 m g）で得た。

30

LC－MS：m/z 4 2 0 . 2 2（MH⁺）。

40

製方法 N－[4－[2－（3－クロロピリジンー４－イル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 4 7]

【0 7 5 1】

表題化合物の合成は、実施例 1 5 7 の化合物（N－[4－[2－（2－フルオロフェニル）ピペラジンー１－カルボニル]－3－ピロリジンー１－イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、tert－ブチル 3－（3－クロロピリジンー４－イル）－4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル] ピペラジンー１－カルボキシレートに tert－ブチル 4－[4－（シクロプロパンカルボニルアミノ）－2－ピロリジンー１－イルベンゾイル]－3

50

ー（２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシラートを使用した。表題化合物をラセミ体として収率１００％（２０ｍｇ）で得た。

LC-MS: m/z 454.12 (MH+).

調製方法 N- [4- (2-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボニル) -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化348]

【0752】

表題化合物の合成は、実施例157の化合物（N- [4- [2- (2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、ここで *tert*-ブチル 4- [4- (1-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルペプチドの合成は、実施例158の合成のように、*tert*-ブチルが、実施例14の合成の場合と同様に行われた。[4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) -2-ピロリジン-1-イルベンゾイル] -3-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキシラートの代わりに *tert*-ブチル 4- [4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) -2-ピロリジン-1-イルベンゾイル] -3- (2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボキシラートが使用された。表題化合物をラセミ体として収率１００％（４５ｍｇ）で得た。

LC-MS: m/z 421.28 (MH+).

調製方法 N- [4- [2- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化349]

【0753】

表題化合物の合成は、実施例157の化合物の合成に類似して行われた N- [4- [2- (2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドここで、*tert*-ブチル 3- (4-) クロロフェニル -4- [4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) -2-ピロリジン-1-イルベンゾイル] ピペラジン-1-カルボキシラートが、*tert*-ブチル 4- [4- (シクロプロパンカルボニルアミノ) -2-ピロリジン-1-イルベンゾイル] -3- (2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボキシラートに代わって使用された。表題化合物をラセミ混合物として収率 76% (33 mg) で得た。

LC-MS: m/z 453.27 (MH+)

調製方法 N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4-メチルピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化350]

実施例 170 a、170 b、170 c

【0754】

表題化合物の合成は、実施例88a-cの化合物の合成に類似して行われた N- [4- [2- (3-fluorophenyl) -4-methylpiperazine-1-carbonyl] -3-pyrrolidin-1-ylphenyl] cyclopanecarboxamideここでN-は、4- [4- [2- (2-クロロフェニル) piperazine-1-carbonyl] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] cyclopropanecarboxamidの合成の際に使用したものである。[N- [4- [2- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、N- [4- [2- (3-フルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3-ピロリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率 78% (28 mg) で得た。

【0755】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.20-9.92 (m, 1 H), 7.95-6.41 (m, 7 H), 5.98-5.04 (m, 1 H), 4.65-

10

20

30

40

50

3.38 (m, 2H), 3.28–3.08 (m, 4H), 2.20–2.09 (m, 3H), 3.87–3.79 (m, 1H), 3.10–1.66 (m, 4H) 08 (m, 4H), 2.20–2.09 (m, 3H), 1.82–1.72 (m, 1H), 3.10–1.66 (m, 4H), 2.05–1.63 (m, 4H), 0.78 (brs, 4H); LC-MS: m/z 467.24 (MH+).

【0756】

次に、ラセミ混合物（実施例170c）を分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

【表25】

調製方法N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

10

【化351】

実施例171a、171b、171c

【0757】

表題化合物の合成は、実施例88a-cの化合物の合成に類似して行われたN-[4-[2-(3-fluorophenyl)-4-methylpiperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopanecarboxamideここでN-は、4-[2-(3-chlorophenyl)piperazine-1-carbonyl]cyclopropanecarboxamideの合成の際に、使用したものである。[N-[4-[2-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドに代えて、N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率82% (39mg) で得た。

20

【0758】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.25–10.00 (m, 1H), 7.75–7.19 (m, 4H), 7.18–7.02 (m, 1H), 7.01–6.76 (m, 2H), 5.88–4.64 (m, 1H), 4.49–5.49 (m, 1H), 5.49–5.49 (m, 1H), 5.49–5.49 (m, 1H), 5.49–5.54 (m, 1H) 50–3.13 (m, 4H), 2.29–2.17 (m, 3H), 3.11–2.12 (m, 6H), 1.81–1.72 (m, 1H), 2.10–1.58 (m, 4H), 0.83–0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 467.28 (MH+)

30

【0759】

ラセミ混合物（実施例171c）は、次に分取HPLCで単一エナンチオマーに分離した。

【表26】

調製方法N-[4-[2-(5-クロロピリジン-3-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

40

【化352】

実施例172

【0760】

表題化合物の合成は、実施例88a-cの化合物の合成に類似して行われたN-[4-[2-(3-fluorophenyl)-4-methylpiperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopropanecarboxamideここでN-[4-[2-(5-chloropyridin-3-yl)piperazine-1-carbonyl]は、以下のものであった。[N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりに [4-

50

[2-(5-クロロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドは使用される。表題化合物をラセミ混合物として収率63%(25mg)で得た。

【0761】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18-10.09 (m, 1H), 8.82 (d, J=1.76 Hz, 1H), 8.64-8.47 (m, 1H), 8.33-8.08 (m, 1H), 7.98-7.16 (m, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.12-6.78 (m, 1H), 5.84 (brd, J=2.64 Hz), 7.09 (m, 3H) 9.8-7.16 (m, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.12-6.78 (m, 1H), 5.84 (brd, J=2.64 Hz, 1H), 5.73 (d, J=3.52 Hz, 1H), 3.43 (brdd, J=11.97 Hz, 1H), 3.43 (brdd, J=11.63 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 5.86 (m, 1H) 3.3, 2.97 Hz, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.09-2.82 (m, 2H), 2.82-2.59 (m, 2H), 2.39 (dd, J=11.99, 4.29 Hz, 1H), 2.34-2.17 (m, 2H), 2.39 (dd, J=4.29 Hz, 1H), 2.39 (m, 2.29 Hz, 1H), 3.29 (m, 2.29 Hz, 1H) 1.6 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 3H), 0.84-0.71 (m, 4H); LC-MS: m/z 468.30 (MH⁺).

10

調製方法 N-[4-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

20

[化353]

実施例 173

【0762】

表題化合物の合成は、実施例 88a-c の化合物の合成に類似して行われた N-[4-[2-(3-fluorophenyl)-4-methylpiperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopanecarboxamide ここで N-は、4-[2-(3-fluorophenyl)-4-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopropanecarboxamide の合成の際に、そのような化合物の合成の際に用いたものである。

30

[N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりに[4-(2-ピロリジン-3-イルピペラジン)-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドは使用される。表題化合物をラセミ混合物として収率88%(43mg)で得た。

【0763】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (d, 1H), 8.93-8.27 (m, 2H), 8.16-7.61 (m, 1H), 7.53-7.29 (m, 1H), 7.24-6.76 (m, 3H), 5.93-4.19 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 3.31 (s, 4H), 3.08-2.59 (m, 4H), 2.46-2.12 (m, 4H), 1.98 (d, 3H), 1.85-1.54 (m, 3H), 0.78 (dd, 4H); LC-MS: m/z 434.26 (MH⁺). のようになった。

40

調製方法 N-[4-[2-(3-クロロピリジン-4-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化354]

実施例 174

【0764】

表題化合物の合成は、実施例 88a-c の化合物の合成に類似して行われた N-[4-

50

[2-(3-fluorophenyl)-4-methylpiperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl] cyclopropanecarboxamide ここでN-とは、N-[4-[2-(3-chloropyridin-4-yl)piperazine-1-carbonyl]シクロプロパンカルボキサミド、すなわち、以下のものである。[N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、[4-[2-(3-クロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドは使用された。表題化合物をラセミ混合物として収率73% (17mg) で得た。

10

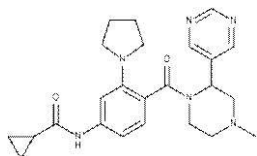
【0765】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.75-8.38 (m, 2H), 7.92-7.42 (m, 1H), 7.20-6.84 (m, 3H), 6.19-4.31 (m, 1H), 3.74-3.45 (m, 2H), 3.29-3.00 (m, 2H), 3.00-2.62 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 3.29-3.00 (m, 4H), 3.00-2.62 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 3H), 2.02-1.64 (m, 6H), 0.93-0.53 (m, 4H); LC-MS: m/z 468.25 (MH⁺).

調製方法 N-[4-(4-メチル-2-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

20

【化355】



実施例 175

【0766】

表題化合物の合成は、実施例88a-cの化合物の合成に類似して行われたN-[4-[2-(3-fluorophenyl)-4-methylpiperazine-1-carbonyl]-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopropanecarboxamide ここでN-は、4-[2-(3-fluorophenyl)-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopropanecarboxamidを使用した。[N-[4-[2-(3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの代わりに[4-(2-ピリミジン-5-イルピペラジン)-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドは使用される。表題化合物をラセミ混合物として収率55% (26mg) で得た。

30

【0767】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (d, 1H), 9.10 (d, 2H), 8.91-8.53 (m, 1H), 7.30-6.76 (m, 3H), 5.96-4.28 (m, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.13-3.63 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 5.54 (m), 5.54 (1H), 5.54 (1H), 5.54 (1H), 5.49 (2H), 5.54 (2H) 13-2.93 (m, 2H), 2.92-2.62 (m, 2H), 2.45-2.16 (m, 4H), 2.11-1.84 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 3H), 0.78 (td, 4H); LC-MS: m/z 435.21 (MH⁺).

40

調製方法 N-[4-[2-(4-クロロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

50

[化 3 5 6]

実施例 1 7 6

[0 7 6 8]

表題化合物の合成は、実施例 8 8 a - c の化合物の合成に類似して行われた N - [4 - [2 - (3 - f l u o r o p h e n y l) - 4 - m e t h y l p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o n y l] - 3 - p y r r o l i d i n - 1 - y l p h e n y l] c y c l o p a n e c a r b o x a m i d e ここで N - は、4 - [2 - (3 - c h l o r o p h e n y l) p i p e r a z i n e - 1 - c a r b o n y l] c y r o p r o p a n e c a r b o x a m i d の合成の際に、使用したものである。[N - [4 - [2 - (3 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、[4 - [2 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル] - 3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミドを使用した。表題化合物をラセミ混合物として収率 8 8 % (3 0 m g) で得た。

10

[0 7 6 9]

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ p p m 1 0 . 2 6 - 9 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 1 7 (m , 4 H) , 7 . 1 7 - 7 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 7 5 (m , 2 H) , 5 . 8 8 - 4 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 4 7 - 3 . 0 9 (m , 3 H) , 3 . 0 9 - 3 . 0 9 (m , 1 H) , 5 . 0 9 - 3 . 0 5 (m , 1 H) , 5 . 0 9 - 4 . 0 5 (m , 1 H) , 5 . 0 5 - 4 . 0 9 (m , 1 H) 1 0 (m , 4 H) , 2 . 2 7 - 2 . 1 5 (m , 3 H) , 3 . 2 7 - 2 . 1 1 (m , 6 H) , 1 . 7 9 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 1 . 5 8 (m , 4 H) , 0 . 8 3 - 0 . 7 1 (m , 4 H) ; L C - M S : m / z 4 6 7 . 2 5 (M H +) .

20

調製方法 4 - (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル] ベンゾニトリル

[化 3 5 7]

[0 7 7 0]

3 - ピロリジンの代わりに 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン塩酸塩を用いた 4 - (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル ベンゾニトリルの合成に類似して、表題化合物の合成を行なった。表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として収率 6 0 % (1 6 3 m g) で得た。

30

L C - M S : m / z 4 4 3 . 2 3 (M H +) .

調製法 : (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - [4 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] メタノンの調製法

[化 3 5 8]

実施例 1 7 7 a、1 7 7 b、1 7 7 c、1 7 7 d

[0 7 7 1]

炭酸ジセシウム (3 6 0 . 0 7 m g , 1 . 1 1 m m o l) 、プロモコッパー (2 . 6 4 m g , 0 . 0 2 0 m m o l) 、4 - (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル] ベンゾニトリル (1 6 3 . 3 m m) の混合物を、1 . 0 m o l の濃度に調整し、さらに、2 . 0 m g 、1 . 5 m m o l を加えた。0 m g 、0 . 3 7 0 m m o l) および D M S O (2 . 7 0 9 m L) 中のエタニミダミド塩酸塩 (5 2 . 2 4 m g , 0 . 5 5 0 m m o l) を 1 1 0 ° C で 2 4 時間加熱した。この時間の後、反応物を R T まで冷却し、N H カラム上の F C によって精製し (c H e x / A c O E t 8 0 : 2 0 から c H e x / A c O E t 4 0 まで溶出。6 0) で精製し、式 (4 - メチル - 2 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - [4 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル] フェニル] メタノンをジステロイソマーの混合物として収率 7 6 % (1 4 0 m g) で得た。

40

L C - M S : m / z 4 9 9 . 2 (M H +)

50

【0772】

その後、ジアステレオ異性体の混合物をキラルセミ分取HPLCで単一エナンチオマーに分離した。

[表27]

[表28]

[化359]

合成スキーム16

調製法：(2-ブロモ-4-ニトロフェニル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製法

[化360]

10

【0773】

2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸(3.0g, 12.19mmol)と塩化チオニル(17.79mL, 243.89mmol)の混合物を1時間還流加熱し、この後反応物をRTまで冷却し真空下で濃縮した。残渣をDCM(10.16mL)に溶解し、0℃に冷却した。10分後、DCM(50.81mL)中の1,4-チアジナン1,1-dioxide塩酸塩(2.09g, 12.19mmol)およびトリエチルアミン(6.8mL, 48.78mmol)の溶液を追加した。反応物をRTで1時間攪拌した。この時間の後、反応物をDCMで希釈し、NaHCO₃3回でs.s.で洗浄した。有機相を相分離器上で乾燥させ、真空下で濃縮して式(2-ブロモ-4-ニトロフェニル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

収量：3.3g

【0774】

¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.52(d, J=2.2Hz, 1H), 8.36(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 1H), 4.50-4.36(m, 1H), 3.50-3.36(m, 1H), 3.52(dd, J=13.6, 9.8, 2.9Hz, 1H), 3.52(m, 1.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.4(dd, J=13.6, 9.8, 2.9Hz, 1H), 3.60-3.51(m, 2H), 3.42(d, J=14.6Hz, 1H), 3.28-3.23(m, 1H), 3.07(s, 2H); LC-MS: m/z 364.94(MH⁺)

30

調製法：(4-アミノ-2-ブロモフェニル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製法

【0775】

(2-bromo-4-nitrophenyl)-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)metanone(3.9g, 10.74mmol)と塩化スズ(III)dehydrate(4.89g, 21.48mmol)をエタノール(53.69mL)中に溶かし、混合物を8時間還流加熱した。この時間の後、反応をRTまで冷却して真空下に蒸発させた。残渣をNHカラム上のFC(100%DCMからDCM/MeOH95:5へ溶出)により精製して、式(4-アミノ-2-ブロモフェニル)-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの生成物を得た。

40

収量：2.96g

【0776】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.10(d, J=8.3Hz, 1H), 6.80(d, J=2.1Hz, 1H), 6.57(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 4.27(s, 1H), 3.40(d, J=44.2Hz, 7H); LC-MS: m/z 333.0(MH⁺)

調製方法N-[3-ブロモ-4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化361]

50

【0777】

DCM (136.42 mL) 中の (4-amino-2-bromophenyl) - (1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl) metanone (3.0 g, 9 mmol) および N, N-Diisopropylethylamine (2.3 mL, 13.51 mmol) の 0℃での混合物に、塩化シクロプロパンカルボニル (0.74 mL, 8.1 mmol) を滴下添加し RT まで到達させる。1 時間後、反応物を真空下で濃縮し、NaHCO₃ を s. s. 添加した。水相を AcOEt で 3 回抽出した。合わせた有機画分を Brine で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去して、式 N- [3-ブロモ-4- (1,1-ジオキソ-1,4-シアジナン-4-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を与えた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

10

収量：1.6 g

【0778】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.78 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 0.84 (d, J = 7.4 Hz, 4H); LC-MS: m/z 401.27, 403.27 (MH⁺).

調製方法 N- [4- (1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル) -3- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

20

[化362]

実施例 178

【0779】

バイアル瓶に N- [3-ブロモ-4- (1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド (150.0 mg, 0.370 mmol)、リン酸三カリウム (169.0 mg, 0.780 mmol)、3-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール (67.33 mg, 0.450 mmol) を、乾燥 1,4-ジオキサン (1,869 mL) 中に懸濁させた。得られた懸濁液を N₂ をバブリングしながら 15 分間脱気した後、ヨウ化銅 (3.58 mg, 0.020 mmol) および N, N'-Dimethylcyclohexane-1,2-diamine (5.89 μL, 0.040 mmol) を窒素フラックス下に加え、シュレンク線法で再び脱気した。バイアルを密閉し、100℃で 48 時間攪拌した。この時間の後、反応物を RT まで冷却し、EtOAc で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣は、酸性条件 (CH₃CN/H₂O 5:95 + 0.1% of formic acid から CH₃CN/H₂O 50:50 + 0.1% に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製された。1% のギ酸) により、式 N- [4- (1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル) -3- [5-メチル-3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物が得られた。

30

収量：19.5 mg

【0780】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.67 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.08-3.60 (m, 4H), 3.26-2.70 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.91-1.70 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 4.08-3.60 (m, 4H), 3.26-2.70 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.91-1.70 (m, 1H), 0.93-0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 471.39 (MH⁺).

40

50

調製方法 N - [4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - (3-プロパン-2-イルピラゾール-1-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 6 3]

実施例 1 7 9

【0 7 8 1】

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの代わりに3-プロパン-2-イル-1H-ピラゾールを用いた実施例 1 7 8 (N-[4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-シアジン-4-カルボニル)-3-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 6.5% (7 mg) で得た。

10

【0 7 8 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.86 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.66-3.43 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.93 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.62 (m, 2H) 5 Hz, 1H), 1.80 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 4H); LC-MS: 431.3 (MH⁺)

20

調製方法 N - [3 - (3-シクロプロピルピラゾール-1-イル) - 4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 6 4]

実施例 1 8 0

【0 7 8 3】

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの代わりに3-シクロプロピル-1H-ピラゾールを用いた実施例 1 7 8 (N-[4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-シアジン-4-カルボニル)-3-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。収率 13% (14 mg) で表題化合物を得た。

30

【0 7 8 4】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.55 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.50 (1H), 5.25 (1H, 1H), 7.55 (1H, 1.5 Hz, 1H,) δ pm (1H), 7.50 (1.4 Hz, 3.5 Hz), 7.50 (2.4 Hz) 51-4.23 (m, 4H), 2.94-3.31 (m, 4H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.80 (quin, J = 6.2 Hz, 1H), 0.88-0.96 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 4H), 0.60-0.75 (m, 2H); m/z 429.2 (MH⁺).

40

調製方法 N - [4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 3 6 5]

実施例 1 8 1

【0 7 8 5】

50

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの代わりに3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを用いた実施例178(N-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-カルボニル)-3-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率18%(42mg)で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.37 (dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.07 (b, 1H), 7.07 (b, 1H), 7.07 (d, J=2.0 Hz, 1H) 0.1 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.68 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.25-2.85 (m, 4H), 1.81 (p, J=6.3 Hz, 1H), 0.88-0.82 (m, 4H); LC-MS: m/z 457.4 (MH⁺).

調製方法 N-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-カルボニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化366]

実施例182

[0786]

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールの代わりに4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールを用いた実施例178(N-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-カルボニル)-3-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。収率5%(11mg)で表題化合物を得た。

[0787]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (d, 4H), 1.81 (p, 1H), 1.52 (d, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (d, 4H), 1.81 (p, 1H), 0.84 (dd, 4H); LC-MS: m/z 457.10 (MH⁺)

[化367]

合成スキーム17

調製法: (1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-イル)-(2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェニル)メタノンの調製法

[化368]

[0788]

2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロ安息香酸(145.0mg, 0.730mmol)および塩化チオニル(1.06mL, 14.56mmol)を80℃で2時間攪拌した。この時間の後、反応をRTまで冷却し真空下で濃縮した。混合物をシクロヘキサンで3回ストリップし、過剰のチオニルジクロリドを除去した。残渣を乾燥DCM(20mL)で溶解し、0℃に冷却した。10分後、乾燥DCM(10mL)中の1,4-シアジン1,1-ジオキソシド塩酸塩(124.98mg, 0.730mmol)およびトリエチルアミン(0.3mL, 2.18mmol)の溶液を追加した。反応混合物をRTに到達させ、一晚攪拌した。その翌日、反応物をDCMで希釈し、NaHCO₃のs.s.で3回洗浄した。有機相を集め、Brineで洗浄し、相分離器上で乾燥し、真空下で濃縮して式(1,1-ジオキソ-1,4-シアジン-4-イル)-(2-フルオロ-3-メチル-4-ニトロフェニル)メタノンの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用した。

収量：193mg。

【0789】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.95 (dd, $J=8.4$, 1.2Hz, 1H), 7.80–7.54 (m, 1H), 4.34 (d, $J=39.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.98 (d, $J=65.2$ Hz, 2H), 2.41 (d, $J=2.2$ Hz, 3H); LC-MS: 317.09 (MH+).

調製法：(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの調製法
[化369]

【0790】

DMSO (3.15mL) 中の (1, 1-dioxo-1, 4-tiazinan-4-yl) – (2-fluoro-4-nitrophenyl) metanone (216.0mg, 0.710mmol) および 3-(trifluoromethyl) pyrrolidine hydrochloride (250.93mg, 1.43mmol) の溶液に N, N-Diisopropylethylamine (0.5mL, 2.86mmol) を添加した。反応物を 120℃で48時間攪拌した。この後、反応物を RT まで冷却し、水で希釈した。次に、混合物を AcOEt で3回抽出した。合わせた有機フラクションをブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上の FC (cHex/AcOEt 90:10~50:50 から溶出) により精製して、式 (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの生成物を得た。

収量：209mg

【0791】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50–7.62 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=6.8$, 1.9Hz, 1H), 4.48 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.78–3.49 (m, 4H), 3.44–3.31 (m, 5H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.12–2.97 (m, 1H), 2.25 (dt, $J=12.8$, 6.9Hz, 1H), 3.31 (m, 5H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.12–2.97 (m, 1H), 2.25 (dt, $J=12.8$, 6.7Hz, 1H), 2.07 (dt, $J=11.7$, 7.6Hz, 1H); LC-MS: 422.1 (MH+).

調製法 [2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) – 4-ニトロフェニル] – (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成

[化370]

【0792】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに 3, 3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いた (1, 1-ジオキソ-1, 4-シアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 32% (62mg) で得た。

【0793】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.80–3.59 (m, 5H), 3.52 ($\delta\delta\delta$), 3.15–3.16 (m, 2H), 3.30–3.21 (m, 2H), 5.2 (dtd, $J=16.5$, 9.6, 7.2Hz, 2H), 3.45–3.36 (m, 1H), 3.30–3.21 (m, 2H), 3.12–3.02 (m, 1H), 2.46 (d, $J=7.3$ Hz, 2H); LC-MS: 390.0 (MH+).

調製法：(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]フェニル]メタノンの調製法

[化371]

【0794】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに3-(トリフルオロメチル)ピペリジン塩酸塩を用いた(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-[4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]methanoneの合成に類似してタイトル化合物の合成を実施した。表題化合物を収率60%(254mg)で得た。

【0795】

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.00 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.66 (q, J = 5.8 Hz, 3H), 3.44 (dd, 3H, 1) 60-4.45 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.66 (q, J = 5.8 Hz, 3H), 3.44 (dd, J = 6.7, 11.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.60 (m, 2H) 18 (dq, J = 10.2, 5.4 Hz, 3H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87 (ddt, J = 19.9, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.87-2.87 (m, 2H), 2.87 (ddt, J = 19.9, 12.6, 6.4 Hz, 3H) 59 (m, 1H), 2.46-2.20 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 22.8, 10.4 Hz, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H); LC-MS: m/z 436.1 (MH⁺).

10

20

調製法: (1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-[4-ニトロ-2-[2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]フェニル]メタノンの調製法

[化372]

【0796】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに2-(トリフルオロメチル)モルホリン塩酸塩を用いた(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-[4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]methanoneの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率15%(50mg)で得た。

30

【0797】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (ddd, J = 8.4, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.56-4.28 (m, 2H), 4.14-3.93 (m, 1H), 3.81-3.42 (m, 5H), 3.29-3.07 (m, 5H) 56-4.28 (m, 2H), 4.14-3.93 (m, 1H), 3.81-3.42 (m, 5H), 3.29-3.07 (m, 5H), 2.99-2.71 (m, 2H); LC-MS: m/z 438.1 (MH⁺).

調製法 [2-(3-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-4-nitrophenyl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

40

[化373]

【0798】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを用いた(1,1-ジオキソ-1,4-シアジナン-4-イル)-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率73%(273mg)で得た。

LC-MS: m/z 380.2 (MH⁺).

調製法 [2-[(anti)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]

50

l] - 4-nitrophenyl] - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) methanone

[化374]

[0799]

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりにtrans-2, 6-dimethylmorpholineを用いた(1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) - [4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]methanoneの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物をラセミ混合物として収率87%(344mg)で得た。

10

[0800]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (ddd, J=20.0, 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=13.0, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J=14.9 Hz, 1H), 4.01 (q, J=7.2, 4.9 Hz, 2H), 3.61-3.32 (m, 4H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 4H), 2.65 (dd, J=11.7, 5.9 Hz, 1H), 1.16 (dd, J=11.8, 6.3 Hz, 6H); LC-MS: m/z 398.4 (MH⁺).

調製法 [2-(5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)-4-nitrophenyl] - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) methanone

20

[化375]

[0801]

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに5-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩を用いた(1, 1-ジオキソ-1, 4-シアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率90%(234mg)で得た。

[0802]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=13.7, 9.0 Hz, 1H), 3.55-3.36 (m, 3H), 3.40 (2H, 3H, 1時間, 1時間), 3.6 (1.6H, 1時間, 1時間), 3.7 (1時間, 1時間), 3.8 (1時間) 3.0-3.07 (m, 4H), 2.95 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.60 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.48-1.29 (m, 2H), 0.35 (ddt, J=13.2, 8.8, 5.1 Hz, 4H); LC-MS: m/z 394.2 (MH⁺).

30

Preparation: (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) - [4-nitro-2-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl)phenyl]methanone

40

[化376]

[0803]

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに4-オキサー7-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩を用いた(1, 1-ジオキソ-1, 4-シアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率88%(231mg)で得た。

[0804]

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.83–3.69 (m, 3H), 3.61–3.35 (m, 4H), 3.25–3.04 (m, 4H), 4 Hz, 1H), 3.83–3.69 (m, 3H), 3.61–3.35 (m, 4H), 3.25–3.04 (m, 4H), 2.96–2.82 (m, 2H), 0.78–0.45 (m, 4H); LC-MS: m/z 396.1 (MH $^+$).

調製法 [2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-ニトロフェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成

[化377]

10

【0805】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに3,3-ジフルオロピペリジン塩酸塩を用いた(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-[4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]methanoneの合成に類似して表題化合物を合成した。表題化合物を収率26%(106mg)で得た。

【0806】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.31–4.23 (m, 1H), 3.82 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.63 (t, 3.63 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.61 (dd, 4.63 Hz, 1H), 5.61 (dd, 4.63 MHz), 7.58 (d, 4.58 MHz) 57–3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24–3.10 (m, 4H), 3.00 (ddd, $J=16.9, 6.2, 3.2$ Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.75 (ddd, $J=10.5, 6.7, 3.8$ Hz, 2H); LC-MS: 404.1 (MH $^+$).

20

Preparation: (1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-[4-nitro-2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)phenyl]methanone

[化378]

30

【0807】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptaneを用いた(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-[4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]methanoneの合成に類似して表題化合物の合成がおこなわれた。表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として収率81%(305mg)で得た。

【0808】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.64–7.41 (m, 3H), 4.53 (dd, $J=39.7, 14.5$ Hz, 3H), 3.97–3.37 (m, 6H), 3.19–2.62 (m, 3H), 2.04–1.75 (m, 2H), 1.33–1.05 (m, 2H); LC-MS: m/z 382.36 (MH $^+$).

40

Preparation: (1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)-[4-nitro-2-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl]methanone

[化379]

【0809】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン塩酸塩を用いた(1,1-ジオキソ-1,4-シアジナン-4-イル)-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フ

50

フェニル] メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。収率 25% (95 mg) で表題化合物を得た。

【0810】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J=52.2, 10.7$ Hz, 3H), 3.85–3.37 (m, 10H), 3.09 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.16 (s, 1H); LC-MS: m/z 382.3 (MH⁺).

Preparation: (1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl) – [4-nitro-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl) phenyl] methanone

10

[化380]

【0811】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩を用いた(1,1-ジオキソ-1,4-シアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率 25% (95 mg) で得た。

【0812】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=39.1$ Hz, 2H), 3.62–3.34 (m, 4H), 3.27–3.07 (m, 4H), 2.89 (td, $J=27.3, 24.3$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 3.62–3.34 (m, 4H), 3.27–3.07 (m, 4H), 2.89 (td, $J=27.3, 24.1, 12.7$ Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H); LC-MS: m/z 396.1 (MH⁺).

20

調製法 [2-(3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl) – 4-nitrophenyl] – (1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl) methanone

[化381]

30

【0813】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン塩酸塩を用いた(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] メタノールの合成に類似して表題化合物を合成した。表題化合物を収率 58% (145 mg) で得た。

LC-MS: m/z 380.36 (MH⁺).

調製法 [2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) – 4-ニトロフェニル] – (1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル) メタノールの合成

[化382]

40

【0814】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに4,4-ジフルオロピペリジンを用いた(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル) – [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] メタノールの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率 54% (215 mg) で得た。

【0815】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=12.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H)

50

, 4.69 (dd, J=12.3, 3.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=12.4, 2.4 Hz, 1H). 71 (ddd, J=13.7, 10.2, 2.9 Hz, 1H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25-2.88 (m, 5H), 2.15-1.97 (m, 4H); LC-MS: m/z 404.1 (MH+).

調製法: (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - (4-ニトロ-2-ピペリジン-1-イルフェニル) メタノンの調製法

[化383]

【0816】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりにピペリジンを用いた(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率97% (177mg) で得た。

10

【0817】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.38 (t, 1H), 3.19-3.01 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 6H); LC-MS: 368.19 (MH+).

調製法: (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - (2-モルホリン-4-イル-4-ニトロフェニル) メタノンの調製法

20

[化384]

【0818】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりにモルホリンを用いた(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成を実施した。収率50%で表題化合物を得た (121mg)。

【0819】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.64-4H, 3.65 (m, 1.6 Hz, 1H), 3.65-3.75 (m, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.65 (m, 2.6 Hz, 1H) 74-3.62 (m, 4H), 3.55 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.39 (t, J=10.2 Hz, 1H), 3.25-3.11 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H); LC-MS: m/z 370.2 (MH+).

30

調製法 [4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの調製

[化385]

(1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) - [4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]methanone (209.0mg, 0.500mmol) および Pd-C 10% (52.78mg, 0.050mmol) の混合物を H₂ の雰囲気下 (1 atm) RT で一晩攪拌した。この時間の後、反応物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣を SCX カートリッジで精製し、まず MeOH で洗浄し、次に MeOH 中 NH₃ 1M で溶出させた。塩基性画分を蒸発させて、式 [4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの生成物を得た。

40

収量: 136mg

【0820】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.88 (d, J=8.1 Hz, 1H

50

), 6.03 (d, J=18.2 Hz, 2H), 5.24 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.31-2.92 (m, 8H), 2.17 (dq, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.96 (dq, J=13.9, 7.0 Hz, 1H) となった。

LC-MS: m/z 392.

4-アミノ-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製。

[化386]

【0821】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-ニトロフェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンが使用された。表題化合物を収率87% (50mg) で得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.91 (d, 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.55-3.00 (m, 8H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.77 (s, 2H); LC-MS: 360.1 (MH⁺).

調製法 [4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製

[化387]

【0822】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0823】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物を収率76% (181mg) で得た。

【0824】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.93 (d, 1H), 6.32-6.25 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.35 (s, 4H), 3.57 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.37 (d, 1H), 1.83 (dd, 2H), 1.61-1.08 (m, 2H), 0.85 (d, 1H); LC-MS: 406.2 (MH⁺).

調製法 [4-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製

[化388]

【0825】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0826】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-[2-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]フェニル]メタノンの代わりに、(

1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物を収率82%(38mg)で得た。

LC-MS: m/z 370.2 (MH+).

調製法 [4-amino-2-(3-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)phenyl] - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) methanone

[化389]

【0827】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

ここで、1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに[2-(3-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン-3-イル) - 4-ニトロフェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メタノンが使われた。表題化合物を収率78%(195mg)で得た。

LC-MS: m/z 350.3 (MH+)

調製法 [4-amino-2-[(anti)-2, 6-dimethylmorpholin-4-yl]phenyl] - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) methanone

[化390]

【0828】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0829】

ここで、1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに[2-[(アンチ)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] - 4-ニトロフェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メタノンが使用された。表題化合物をラセミ体として収率47%(80mg)で得た。

【0830】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.24-2.62 (m, 10H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LC-MS: m/z 368.4 (MH+).

調製法 [4-amino-2-(5-azaspiro[2.5]octan-5-yl)phenyl] - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) methanone

[化391]

【0831】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0832】

ここで、1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イルの代わりに[2-(5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル) - 4-ニトロフェニル] - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された

10

20

30

40

50

。表題化合物を収率 63% (136 mg) で得た。

【0833】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.08 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.12 (dd, J=40.5 Hz), 2.63 (s, 2H), 3.62 (dd, J=4.6 Hz, 3H), 4.58 (d, J=2.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J=1H, 4H, 4H, 4.58) 5, 16.0 Hz, 5H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.42 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.34 (s, 2H), 0.31 (d, J=10.0 Hz, 4H); LC-MS: m/z 364.2 (MH⁺).

10

調製法 [4-amino-2-(4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-yl)phenyl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

[化392]

【0834】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0835】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)フェニル]メタノンの代わりに4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物を収率11% (25 mg) で得た。

20

【0836】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.93-6.86 (m, 1H), 6.29-6.22 (m, 2H), 5.34 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.73-3.42 (m, 4H), 3.24-2.85 (m, 6H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 3.73-3.42 (m, 4H), 3.24-2.85 (m, 6H), 2.80-2.63 (m, 2H), 0.60 (d, J=71.4 Hz, 4H); LC-MS: m/z 366.2 (MH⁺).

30

調製法 [4-アミノ-2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成

[化393]

【0837】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0838】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに[2-(3,3-ジフルオロピペリジン)-4-ニトロフェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンが使用された。表題化合物を収率96% (94 mg) で得た。

40

【0839】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.29 (dq, J=4.3, 2.0 Hz, 2H), 5.37 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H) δ 6.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.29 (dq, J=2.2 Hz), 5.29 (d, J=7.7 Hz, 1H) 83 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.24 (d, J=4.9

50

. 7 Hz, 2 H), 2.91 (d, J=102.7 Hz, 6 H), 1.97 (td, J=13.8, 6.4 Hz, 2 H), 1.70 (s, 2 H); LC-MS: m/z 374.1 (MH+).

調製法 [4-amino-2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)phenyl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

[化394]

【0840】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

10

【0841】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル]メタノンの代わりに、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として収率100%(283mg)で得た。

【0842】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.18-5.83 (m, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.14-3.43 (m, 6 H), 3.25-3.13 (m, 3 H), 3.03 (s, 2 H), 1.80 (m, 2 H) 22 (s, 2 H), 4.14-3.43 (m, 6 H), 3.25-3.13 (m, 3 H), 3.03 (s, 2 H), 1.80 (s, 2 H); LC-MS: m/z 352.36.

20

調製法 [4-amino-2-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

[化395]

【0843】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

30

【0844】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)フェニル]メタノンの代わりに、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物を収率70%(58mg)で得た。

【0845】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.94 (dd, J=29.9, 8.2 Hz, 1 H), 6.39-6.03 (m, 2 H), 4.45 (dd, J=99.7, 5.5 Hz, 3 H), 3.83 (s, 1 H), 3.69-3.51 (m, 3 H), 3.24-2.93 (m, 9 H), 2.08 (s). 5 Hz, 3 H), 3.83 (s, 1 H), 3.69-3.51 (m, 3 H), 3.24-2.93 (m, 9 H), 2.08 (s, 2 H); LC-MS: m/z 352.36 (MH+).

40

調製法 [4-amino-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)phenyl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

[化396]

【0846】

50

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0847】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル]メタノンの代わりに、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物を収率68%(185mg)で得た。

LC-MS: m/z 366.2 (MH+).

10

調製法 [4-amino-2-(3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)phenyl]-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)methanone

[化397]

【0848】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0849】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イルの代わりに[2-(3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-4-ニトロフェニル] - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンが使用された。表題化合物を収率100%で得た(140mg)。

20

【0850】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.95-3.34 (m, 9H), 3.02 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.15-1.98 (m, 9H), 3.09-3.09 (m, 9H) 3.4 (m, 9H), 3.02 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 2H); LC-MS: m/z 350.2 (MH+).

30

調製法 [4-アミノ-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの調製

[化398]

【0851】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの合成と同様に行われた。

【0852】

ここで、1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに[2-(4,4-ジフルオロピペリジン)-4-ニトロフェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンが使用された。表題化合物を収率87%(174mg)で得た。

40

【0853】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.32-6.23 (m, 2H), 5.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.44-4.10 (m, 1H), 3.54 (d, J = 66.5 Hz, 3H), 3.32-2.70 (m, 8H), 2.01 (tt, J = 13.1 Hz, 2), 1.10 (m, 1H), 3.54 (d, J = 66.5 Hz, 3H), 3.32-2.70 (m, 8H), 2.01 (t

50

t, J = 13.6, 5.5 Hz, 4H); LC-MS: m/z 374.1 (MH+).

調製法: (4-アミノ-2-ピペリジン-1-イルフェニル) - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの調製法

[化399]

【0854】

表題化合物の合成は、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの合成と同様に行われた。

【0855】

ここで、1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] メタノンの代わりに (4-ニトロ-2-ピペリジン-1-イルフェニル) メタノンが使用された。表題化合物を収率92% (150mg) で得た。

10

【0856】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.88 (d, 1H), 6.29-6.16 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.19-2.63 (m, 8H), 1.51 (d, 6H); LC-MS: m/z 338.17 (MH+). のようになった。

調製法: (4-アミノ-2-モルホリン-4-イルフェニル) - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの調製法

20

[化400]

【0857】

表題化合物の合成は、合成 [4-amino-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl] - (1, 1-dioxo-1, 4-thiazinan-4-yl) metanone に類似して行われた。

【0858】

ここで、1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] メタノンの代わりに (2-モルホリン-4-イル) - (4-ニトロフェニル) メタノンが使用された。表題化合物を収率56% (62mg) で得た。

30

【0859】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.63 (s, 7H), 3.26-2.59 (m, 8H); LC-MS: m/z 340.4 (MH+).

調製方法 N - [4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化401]

例 183a、183b、183c

40

【0860】

4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノン (136.0mg, 0.350mmol) の混合物に、0℃で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.21mL, 1.22mmol) を添加した。350mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.21mL, 1.22mmol) を DCM (3.892mL) 中、0℃で、塩化シクロプロパンカルボニル (0.06mL, 0.630mmol) を滴下して添加した。反応物を RT に到達させ、この温度で1時間攪拌した。この後、反応物を真空下で濃縮し、塩基性条件を用いた RP 上の FC によって直接精製した (H₂O + 0 から溶出する。1%の水酸化アンモニウム/CH₃CN 95:5 から H₂O + 0.1%の水酸化ア

50

ンモニウム／ CH_3CN 60 : 40) ラセミ混合物として式 $\text{N}-[4-(1,1\text{-ジオキソ}-1,4\text{-シアジナン}-4\text{-カルボニル})-3-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピロリジン}-1\text{-イル}]\text{フェニル}]\text{シクロプロパンカルボキサミド}$ の生成物が得られていることを示した。

収量 : 95 mg

【0861】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (d, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.64 (ddt, 3H), 3.31 (s, 9H), 2.21 (s, 1H), 2.01 (dt, 1H), 1.75 (dt, 1H)。64 (ddt, 3H), 3.31 (s, 9H), 2.21 (s, 1H), 2.01 (dt, 1H), 1.75 (dt, 1H), 0.84–0.74 (m, 4H); LC-MS: 460.2 (MH+).

10

【0862】

次に、ラセミ混合物 (実施例 183c) をキラルセミ分取 HPLC により単一エナンチオマーに分離した。

【表 29】

調製方法 $\text{N}-[3-(3,3\text{-ジフルオロピロリジン}-1\text{-イル})-4-(1,1\text{-ジオキソ}-1,4\text{-チアジナン}-4\text{-カルボニル})\text{フェニル}]\text{シクロプロパンカルボキサミド}$

【化 402】

20

実施例 184

【0863】

表題化合物の合成は、実施例 183a–c の化合物 ($\text{N}-[4-(1,1\text{-ジオキソ}-1,4\text{-チアジナン}-4\text{-カルボニル})-3-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピロリジン}-1\text{-イル}]\text{フェニル}]\text{シクロプロパンカルボキサミド}$) の合成と同様に行い、その際 [4-アミノ-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンの代わりに [4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)メタノンを使用した。表題化合物を収率 43% (29 mg) で得た。

30

【0864】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 7.22–7.13 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=8.3, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=14.2\text{ Hz}$, 1H), 3.78–3.68 (m, 2H), 3.65–3.44 (m, 3H), 3.36 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 3.18 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 4.29 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 4H), 3.30 (m, 2.30 Hz, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1D) 2 Hz, 3H), 3.19 (d, $J=10.5\text{ Hz}$, 2H), 3.06 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H), 2.43 (dd, $J=14.3, 7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.77 (tt, $J=7.1, 5.5\text{ Hz}$, 1H), 0.88–0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 428.2 (MH+).

40

調製方法 $\text{N}-[4-(1,1\text{-ジオキソ}-1,4\text{-チアジナン}-4\text{-カルボニル})-3-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピロリジン}-1\text{-イル}]\text{フェニル}]\text{シクロプロパンカルボキサミド}$

【化 403】

例 185a、185b、185c

【0865】

表題化合物の合成は、実施例 183a–c の化合物 ($\text{N}-[4-(1,1\text{-ジオキソ}-1,4\text{-チアジナン}-4\text{-カルボニル})-3-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピロリジン}-1\text{-イル}]\text{フェニル}]\text{シクロプロパンカルボキサミド}$) の合成と類似して行われ、 $\text{N}-[4-(1,4\text{-アミノ}-2-[3-(\text{トリフルオロメチル})\text{ピロリジン}-1\text{-イル}]\text{フェニル})\text{フェニル}]\text{シクロプロパンカルボキサミド}$

50

エニル] (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンに代えて、[4-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] フェニル [シクロプロパンカルボキサミドは使用された。表題化合物をラセミ体として収率 25% (50 mg) で得た。

【0866】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 29.1 Hz, 1 H), 7.34-7.28 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.38 (dd, J = 35.1, 13.8 Hz, 1 H), 3.79-3.42 (m, 4 H), 3.42-3.42 (m, 4 H), 3.29-2.88 (m, 6 H), 2.68 (d, J = 3.5 Hz, 3 H), 4.68-4.68 (1 H), 3.58-3.68 (1 H), 4.68 (1 H) 2.9-2.88 (m, 6 H), 2.78 (t, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.50 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 1.98-1.68 (m, 3 H), 1.63-1.48 (m, 1 H), 1.36 (td, J = 12.3, 8.4 Hz, 1 H), 0.84-0.76 (m, 4 H); LC-MS: m/z 474.1 (MH⁺)

10

【0867】

次に、ラセミ混合物 (実施例 185 c) をキラルセミ分取 HPLC により単一エナンチオマーに分離した。

[表 30]

20

[化 404]

実施例 186

【0868】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N-[4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[4-アミノ-2-(2-(トリフルオロメチル) モルホリン-4-イル) フェニル] - (1, 4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル) - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの代わりに、[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] メタノンが使用された。表題化合物をラセミ体として収率 43% (20 mg) で得た。

30

【0869】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 28.3 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.54-4.18 (m, 2 H), 4.02 (dd, J = 50.7, 11.3 Hz, 1 H), 3.62 (f, 4.62), 6.58 (f, 4.62), 7.62 (h, 1.6 Hz, 1 H), 6.58 (h, 4.6 Hz, 1 H, 1 F), 7.11.3 Hz, 1 H), 3.64 (dd, J = 34.4, 18.7 Hz, 4 H), 3.38 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.26-2.83 (m, 6 H), 2.72-2.54 (m, 1 H), 1.77 (s, 1 H), 0.80 (d, J = 7.5 Hz, 4 H); LC-MS: 476.2 (MH⁺) .

40

調製方法 N-[3-(3-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-イル) - 4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 405]

実施例 187

【0870】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N-[4-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[4-(3-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-イル) フェニル] - (1, 1-ジオキソ

50

ー１，４－チアジナンー４－イル）メタノンの代わりに〔４－アミノー２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジンー１－イル〕フェニル）－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナンー４－イル）メタノンを使用した。表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として収率２３％（５３ｍｇ）で得た。

【０８７１】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.14-10.07 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.53-4.26 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 1H), 4.02-4.03 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 1H), 6.04-7.05 (M, 2H), 6.04-7.06 (H), 7.04-7.06 (H), 8.04 (H) 01-3.37 (m, 3H), 3.46-2.91 (m, 5H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.64-2.20 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.84-1.19 (m, 6H), 0.87-0.70 (m, 4H); LC-MS: m/z 418.2 (MH⁺).

10

調製方法 N-〔３－〔（アンチ）－２，６－ジメチルモルホリンー４－イル〕－４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナンー４－カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド

〔化４０６〕

実施例 188

【０８７２】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物（N-〔４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナンー４－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジンー１－イル〕フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、〔４－（アンチ）－２－〔２－ジオキソー１，４－チアジニンー１－イル〕フェニルを用いた。６－ジメチルモルホリンー４－イル〕フェニル〕－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナンー４－イル）メタノンの代わりに〔４－アミノー２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジンー１－イル〕フェニル）－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナンー４－イル）メタノンを使用した。表題化合物をラセミ体として収率３２％（５７ｍｇ）で得た。

20

【０８７３】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.24 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 3.47 (q, J=13.13), 3.87 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.71 (m, 4H), 4.68 (f, 5.6 Hz, 1H), 4.58 (f, 5.5 Hz), 3.68 (m), 3.62 (f, 7.5 Hz, 1H) 8, 11.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.22-2.91 (m, 4H), 2.75 (d, J=4.7 Hz, 3H), 1.76 (tt, J=6.7, 5.4 Hz, 1H), 1.14 (dd, J=11.2, 6.4 Hz, 6H), 0.83-0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 436.4 (MH⁺)

30

【０８７４】

調製方法 N-〔３－（５－アザスピロ〔２．５〕オクタンー５－イル）－４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジニンー４－カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド

40

〔化４０７〕

実施例 189

【０８７５】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物（N-〔４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナンー４－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジンー１－イル〕フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、〔４－アミノー２－（５－アザスピロ〔２．５〕オクタンー５－イル）フェニル〕－（１，１－ジ

50

オキソー１，４－チアジナン－４－イル）メタノンの代わりに〔４－アミノ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－イル）メタノンを使用した。表題化合物を収率４０％で得た（６５ｍｇ）。

【０８７６】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.43 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.21-4.05 (m, 1H), 3.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.52-3.52 (m, 1H), 3.54 (d, J=1.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.49 (s, 0H), 5.49 (1H), 7.49 (s, 0.90) 50 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.14 (dd, J=23.5, 9.5 Hz, 5H), 2.88-2.62 (m, 2H), 1.83-1.55 (m, 3H), 1.36 (s, 2H), 0.89-0.66 (m, 4H), 0.32 (d, J=11.8 Hz, 4H); LC-MS: m/z 432.4 (MH⁺)

10

【０８７７】

調製方法 N-〔４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－カルボニル）－３－（４－オキサ－７－アザスピロ〔２．５〕オクタン－７－イル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド

〔化４０８〕

20

実施例 １ ９ ０

【０８７８】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物（N-〔４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、〔４－（４－アミノ－２－（４－オキサ－７－アザスピロ〔２．５〕オクタン－７－イル）フェニル〕－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－イル）メタノンの代わりに〔４－アミノ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－イル）メタノンを使用した。表題化合物を収率 64% (19 mg) で得た。

30

【０８７９】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 7.45 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=1.5 Hz, 1H) 18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.88 (t, J=11.3 Hz, 1H), 3.70 (q, J=4.4 Hz, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.16-3.00 (m, 5H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.71 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.77 (p, J=6.2 Hz, 1H), 0.00 (m, 5H), 2.83-2.75 (m, 1H), 1.60 (s, 1H, 2H, 2H, 3.60-2H) 2 Hz, 1H), 0.83-0.76 (m, 4H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.53 (q, J=4.5, 4.1 Hz, 2H); LC-MS: m/z 434.2 (MH⁺).

40

調製方法 N-〔３－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド

〔化４０９〕

実施例 １ ９ １

【０８８０】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物（N-〔４－（１，１－ジオキソー１，４－チアジナン－４－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン

50

－１－イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と類似して行われ、ここで [４－アミノ－２－(３．３－ジフルオロピペリジン－１－イル) フェニル] －(１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル) メタノンの代わりに [４－アミノ－２－[３－(トリフルオロメチル) ピロリジン－１－イル] フェニル] －(１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル) メタノンを使用した。表題化合物を収率 60% (66 mg) で得た。

【0881】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.52 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.49 (q, J=0.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.10-2.99 (m, 5H) 8 Hz, 1H), 3.47 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.10-2.99 (m, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.00 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.77 (p, J=6.2 Hz, 3H), 0.83-0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 442.2 (MH⁺)

10

調製方法 N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- (2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 410]

20

実施例 192

【0882】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と類似して行われたが、[4- (2-アミノ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの代わりに [4-アミノ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物をジアステレオ異性体の混合物として収率 66% (221 mg) で得た。

30

【0883】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 7.29-6.86 (m, 3H), 4.52 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.96-3.33 (m, 7H), 3.24 (s, 1H), 3.11-2.60 (m, 3H), 0.79 (s, 4H), 1.98-1.66 (m, 3H). 33 (m, 7H), 3.24 (s, 1H), 3.11-2.60 (m, 3H), 1.98-1.66 (m, 3H), 0.79 (dt, J=7.9, 2.3 Hz, 4H); LC-MS: m/z 420.5 (MH⁺).

調製方法 N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3, 1, 1] ヘプタン-3-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

40

[化 411]

実施例 193

【0884】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[4- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの代わりに [4-アミノ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (1, 1-ジオキソ

50

－１，４－チアジナン－４－イル）メタノンを使用した。表題化合物を収率１２％（８ｍｇ）で得た。

【０８８５】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.61–2H (d, J = 15.3 MHz, 1H), 3.60 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3H (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H) 59 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.50–3.33 (m, 5H), 3.25–3.13 (m, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.78 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 0.80 (dt, J = 7.6, 2.2 Hz, 4H); LC-MS: m/z 420.47 (MH⁺).

10

調製方法 N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- (8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

【化４１２】

実施例 194

【０８８６】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[4- (8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの代わりに [4-アミノ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物を収率 40% で得た (88 mg)。

20

【０８８７】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.76–4.65 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.62 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.12–2.91 (m, 4H), 2.12 (d, J = 11.6, 3.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H) 74 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.69–2.61 (m, 1H), 1.86–1.66 (m, 5H), 0.83–0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 434.2 (MH⁺).

30

調製方法 N- [3- (3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) -4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

40

【化４１３】

実施例 195

【０８８８】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) -3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[4- (3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) フェニル] - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンの代わりに [4-アミノ-2- [3- (トリ

50

フルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル) - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物を収率 6 % (10 mg) で得た。

【0889】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 21.21.9 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 14.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 14.4 Hz, 1.4 MHz, 1.4 MHz, 1H), 2.28 (2), 4.29 (1.4 MHz), 2.26 (1.4 MHz) 8, 10.7 Hz, 5H), 3.25-3.11 (m, 3H), 3.03 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.76 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 2H), 0.98-0.51 (m, 4H); LC-MS: m/z 418.2 (MH⁺).

10

調製方法 N - [3 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 414]

実施例 196

【0890】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N - [4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、[4-アミノ-2 - (4, 4-アミノ-2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル) - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンに代えて、[4-ジフルオロピペリジン-1-イル] フェニル) - (1, 1-チアジナン-4-イル) メタノンを使用した。表題化合物を収率 45 % (93 mg) で得た。

20

【0891】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21-3.03 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 4H (1.3 Hz, 1.4 Hz, 1.5), 3.31 (2 Hz, 2) 6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.21-3.03 (m, 4H), 3.02-2.87 (m, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.76 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 0.83-0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 442.4 (MH⁺).

30

調製方法 N - [4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - ピペリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 415]

実施例 197

【0892】

表題化合物の合成は、実施例 183 a-c の化合物 (N - [4 - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、(4-アミノ-2 - ピペリジン-1-イルフェニル) - (1, 4-アミノ-2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル) - (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル) メタノンに代えて、(3-アミノ-2 - [3-トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル) メタノンをを用いた。表題化合物を収率 75 % で得た (135 mg)。

40

【0893】

50

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.29 (s, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.30–3.43 (m, 4H), 3.37–3.04 (m, 4H), 3.05–2.67 (m, 4H), 1.81–1.73 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 3.37–3.04 (m, 4H), 3.05–2.67 (m, 4H), 1.81–1.73 (m, 1H), 1.66–1.43 (m, 6H), 0.83–0.76 (m, 4H); LC-MS: m/z 406.2 (MH⁺).

調製方法 N – [4 – (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナ-4-カルボニル) – 3 – モルホリン-4-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 4 1 6]

10

実施例 198

【0894】

表題化合物の合成は、実施例 183 a – c の化合物 (N – [4 – (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナ-4-カルボニル) – 3 – [3 – (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と同様に行い、(4-アミノ-2-モルフォリン-4-イルフェニル) (1, 4-アミノ-2 – [3 – (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル) – (1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナ-4-イル) メタノンに代えて、(4-アミノ-2-モルホリン-4-イルフェニル) – (1, 4-チアジナ-4-イル) メタノンを用いた。表題化合物を収率 61% (45 mg) で得た。

20

【0895】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.32 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.76–3.58 (m, 4H), 4.30–3.45 (m, 4H), 3.37–3.07 (m, 4H), 3.07–2.70 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.30–3.45 (m, 4H), 3.37–3.07 (m, 4H), 3.07–2.70 (m, 4H), 1.81–1.72 (m, 1H), 0.86–0.75 (m, 4H); LC-MS: m/z 408.2 (MH⁺).

合成スキーム 18

[化 4 1 7]

調製法: (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) – (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの調製法

30

[化 4 1 8]

【0896】

2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (2.0 g, 10.8 mmol) と塩化チオニル (7.84 mL, 108.04 mmol) の混合物を 2 時間還流加熱し、この後反応物を RT まで冷却し真空下で濃縮した。残渣を DCM (3.0 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。10 分後、DCM (20 mL) 中の N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.76 mL, 21.61 mmol) および 1-メチル-3-フェニルピペラジン (1.9 g, 10.8 mmol) の溶液が加えられた。反応物を RT に到達させ、一晩攪拌した。翌日、反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ の s. s. で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、相分離器上で乾燥し、真空下で濃縮して式 (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) – (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの生成物を生ぜしめた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

40

収量: 3.46 g

【0897】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32–8.09 (m, 2H), 7.87–7.72 (m, 1H), 7.49 (br d, J = 7.48 Hz, 1H), 7.44–7.19 (m, 4H), 3.54–3.46 (m, 1H), 3.24–3.05 (m, 1H), 3.09–3.04 (m, 2H), 3.09–3.09 (m, 2H), 3.0

50

9-2.09 (m, 3H), 4.09 (m, 4H) 06 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.10-1.88 (m, 1H); LC-MS: m/z 344.1 (MH+)

調製法: (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの調製法

[化419]

[0898]

DMSO (2.566 mL) 中の 3-(trifluoromethyl)pyrrolidine hydrochloride (204.55 mg, 1.16 mmol) および (2-fluoro-4-nitrophenyl)-(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)metanone (200.0 mg, 0.580 mmol) の混合液を 120°C で 12 時間加熱し、この時間後に水で希釈し AcOEt (x3) で抽出した。有機相をブラインで 3 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、式 (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンをジステレオ異性体の混合物として得ることができた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用した。

収量: 214 mg

LC: MS: m/z 463.21 (MH+).

調製法: (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - (2-モルフォリン-4-イル-4-ニトロフェニル)メタノンの調製法

[化420]

[0899]

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりにモルホリンを用いた (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率 79% (0.94 g) で得た。

[0900]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.01-7.74 (m, 3H), 7.58-7.18 (m, 5H), 5.82-5.72 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.93-3.71 (m, 2H), 3.35 (brd, J=2.86 Hz, 2H), 3.07-3.60 (m, 1H) 3.71 (m, 2H), 3.35 (brd, J=2.86 Hz, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H,) 3.07-2.60 (m, 6H), 2.45-2.05 (m, 5H); LC-MS: m/z 411.24 (MH+).

調製法: (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - (4-ニトロ-2-ペリジン-1-イルフェニル)メタノンの調製法

[化421]

[0901]

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりにピペリジンを用いた (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) - [4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノールの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率 92% (1.1 g) で得た。

[0902]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99-7.69 (m, 3H), 7.54-7.16 (m, 5H), 5.83-5.71 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 1H), 3.33 (brs, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 3.07-2.57 (m, 6H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.21 (brd, J=9.90 Hz), 3.28-4.54 (m, 3H). 12 (m, 1H), 3.07-

2.57 (m, 6H), 2.43–2.29 (m, 1H), 2.21 (brd, J=9.90 Hz, 3H), 1.87–1.52 (m, 4H), 1.41–1.23 (m, 2H); LC-MS: m/z 409.23 (MH+).

調製法 [2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-ニトロフェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの合成

[化422]

【0903】

3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩の代わりに3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩を用いた(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)-[4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]metanoneの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率33%(0.415g)で得た。

10

【0904】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.80–7.20 (m, 8H), 5.86–5.69 (m, 1H), 4.67–4.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26–3.01 (m, 2H), 2.57 (brs, 2H), 2.47–1.90 (m, 7H); LC-MS: m/z 431.24 (MH+).

調製方法 4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製

[化423]

20

【0905】

エタノール(4mL)中の(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)-[4-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]metanone (214.0mg, 0.460mmol)の溶液にPd-C10%(98.49mg, 0.090mmol)を追加した。反応物をH₂雰囲気下、RTで6時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、エタノールで2回洗浄し、真空下で濃縮して、式[4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの生成物をジステレオ異性体の混合物として得た。

収量: 180mg

30

LC-MS: m/z 433.25 (MH+)

調製法: (4-アミノ-2-モルホリン-4-イルフェニル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノン

[化424]

【0906】

表題化合物の合成は、実施例4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの合成に類似して行われ、ここで(4-アミノ-2-[3-フェニルピペラジン-1-イル]フェニル)は、4-フェニルピペラジン-1-イルの代わりに(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンを使用した。4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル-[4-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]メタノンの代わりに(2-モルホリン-4-イル-4-ニトロフェニル)メタノンが使用された。表題化合物を収率99%(0.277g)で得た。

40

LC-MS: m/z 381.16 (MH+)

調製法: (4-アミノ-2-ピペリジン-1-イルフェニル)-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノンの調製法

[化425]

【0907】

表題化合物の合成は、実施例4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)メタノ

50

ンの合成に類似して行われ、ここで（４－アミノ－２－〔３－フェニルピペラジン－１－イル〕フェニルは、４－メチルピロリジン－１－イル）メタノンの代わりに（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）－（４－ニトロ－２－ピペリジン－１－イルフェニル）メタノンの代わりに、（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）－〔４－ニトロ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕メタノンが使用された。表題化合物を収率 91%（0.253 g）で得た。

LC-MS: m/z 380.54 (MH⁺)

調製法〔４－アミノ－２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）フェニル〕－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンの調製
〔化 426〕

10

〔0908〕

表題化合物の合成は、実施例 4－アミノ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンの合成に類似して行われたが、ここで〔２－（３，４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）－〔４－ニトロ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕メタノンの代わりに（３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－４－ニトロフェニル〕－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンが使用された。表題化合物を収率 95%（0.177 g）で得た。

20

〔0909〕

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73–7.65 (m, 1H), 7.44–7.20 (m, 5H), 6.88–6.68 (m, 1H), 6.16–5.97 (m, 2H), 5.28–5.19 (m, 2H), 3.70–3.34 (m, 6H), 3.16–2.61 (m, 4H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 3.70–3.34 (m, 6H), 3.16–2.61 (m, 4H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.37–1.89 (m, 4H); LC-MS: m/z 401.27 (MH⁺).

N-〔４－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕シクロプロパンカルボキサミドの調製

30

〔化 427〕

実施例 199a、199b、199c、199d、199e

〔0910〕

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.830 mmol) および〔４－アミノ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノン (180) の攪拌溶液に、0.0 mg、0.420 mmol) を DCM (4.557 mL) に溶解し、塩化シクロプロパンカルボニル (0.05 mL、0.540 mmol) を滴下して加え、反応混合物を RT で一晩攪拌した。翌日、反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄した₃ (x 2)。有機相を水 (X 1)、次いでブラインで洗浄し、相分離器上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗体を得、これを NH カラム上の FC によって精製し (cHex 100% から cHex/Acet 80 に溶出する。20) により、式 N-〔４－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕シクロプロパンカルボキサミドの生成物をジステレオ異性体の混合物として得ることができた。

40

収量: 178 mg

LC-MS: m/z 501.24 (MH⁺)

〔0911〕

その後、ジアステレオ異性体の混合物をキラルセミ分取 HPLC で単一エナンチオマーに分離した。

50

[表 3 1]

[表 3 2]

調製法：(2 S, 3 R) または (2 R, 3 S) または (2 S, 3 S) N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の調製

[化 4 2 8]

実施例 1 9 9 e

[0 9 1 2]

(S, 3 R) または (2 R, 3 S) または (2 S, 3 S) N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド (ジエステル異性体 1 エナンチオマー 1、例 1 9 8 a、2 0 m g) を MeOH (1. 5 m L) に溶解させた。5 m L) に溶解し、ジオキサン中 1 e q の HCl で処理し、蒸発後、式 (2 S, 3 R) または (2 R, 3 S) N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の生成物を得ることができる。

収量：2 0 . 8 m g

LC-MS：m/z 5 0 1 . 3 1 (MH+).

調製方法 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-モルホリン-4-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 4 2 9]

実施例 2 0 0

[0 9 1 3]

表題化合物の合成は、実施例 1 9 9 a-e の化合物 (N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] の合成に類似して実施した。yl] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) ここで、[4-アミノ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンに代えて (4-アミノ-2-モルホリン-4-イルフェニル) - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンが使用された。表題化合物を収率 6 4 % (0 . 2 0 9 g) で得た。

[0 9 1 4]

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ p p m 1 0 . 3 4 - 1 0 . 2 0 (m, 1 H), 7 . 7 9 - 7 . 7 1 (m, 1 H), 7 . 5 1 - 6 . 9 9 (m, 7 H), 5 . 8 2 - 5 . 7 2 (m, 1 H), 4 . 5 5 - 4 . 3 5 (m, 1 H), 3 . 9 3 - 3 . 4 4 (m, 3 H), 3 . 2 9 - 3 . 1 3 (m, 3 H), 3 . 1 0 - 2 . 9 9 (m, 1 H), 2 . 9 5 - 2 . 5 5 (m, 5 H), 3 . 4 0 - 4 . 1 5 (m, 1 H), 5 . 1 3 (m, 3 H), 3 . 1 0 - 2 . 9 9 (m, 1 H), 2 . 9 5 - 2 . 5 5 (m, 5 H), 2 . 4 0 - 2 . 1 6 (m, 3 H), 2 . 1 2 - 1 . 9 5 (m, 1 H), 1 . 8 6 - 1 . 6 9 (m, 1 H), 0 . 8 5 - 0 . 7 3 (m, 4 H); LC-MS：m/z 4 5 0 . 0 1 (MH+).

調製方法 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピペリジン-1-イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 4 3 0]

実施例 2 0 1 a, 2 0 1 b, 2 0 1 c

[0 9 1 5]

表題化合物の合成は、実施例 1 9 9 a-e の化合物 (N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] の合成に類似して実施した。yl] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) ここで、[4-アミノ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの代わり

に（４－アミノ－２－ピペリジン－１－イルフェニル）－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンが使用された。表題化合物を収率２３．４％（０．０７２ｇ）で得た。

【０９１６】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz，DMSO- d_6 ） δ ppm 10.28－10.15（m，1H），7.78－6.98（m，8H），5.83－4.37（m，2H），3.51－3.33（m，1H），3.27（s，1H），3.19－2.98（m，2H），2.95－2.55（m，4H），2.41－1.97（m，5H），1.84－1.51（m，4H），1.98（m，2H），2.95－2.55（m，4H），2.41－1.97（m，5H），1.84－1.51（m，4H），1.36（br s，2H），0.83－0.73（m，4H）；LC-MS： m/z 447.28（MH $^+$ ）。

10

【０９１７】

次に、ラセミ混合物（実施例２０１c）をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

【表３３】

調製方法N－〔３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－４－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－カルボニル）フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド
【化４３１】

実施例２０２a，２０２b，２０２c

【０９１８】

表題化合物の合成は、実施例１９９a－eの化合物（N－〔４－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－カルボニル）－３－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕シクロプロパンカルボキサミド）の合成と同様に行い、ここで〔４－アミノ－２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）フェニル〕－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンの代わりに〔４－アミノ－２－〔３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル〕フェニル〕－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンを使用した。表題化合物を収率８０．５％（０．１６７g）で得た。

20

【０９１９】

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz，DMSO- d_6 ） δ ppm 10.29－10.15（m，1H），7.76－6.91（m，8H），5.82－4.34（m，1H），3.30（s，3H），2.41－1.66（m，13H），0.91－0.66（m，4H）；LC-MS： m/z 469.3（MH $^+$ ）。

30

【０９２０】

次に、ラセミ混合物（実施例２０２c）をキラルセミ分取HPLCにより単一エナンチオマーに分離した。

【表３８】

【化４３２】

調製法：（２－ブロモ－４－ニトロフェニル）－（４－メチル－２－フェニルピペラジン－１－イル）メタノンの調製法

40

【化４３３】

【０９２１】

２－ブロモ－４－ニトロ安息香酸（１．０５g，４．２７mmol）と塩化チオニル（６．２３mL，８５．３６mmol）の混合物を１．３０時間還流加熱した。この時間の後、反応をRTまで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をDCM（３mL）に溶解し、０℃に冷却した。１０分後、DCM（２０mL）中のN，N－ジイソプロピルエチルアミン（１．７８mL，１２．８mmol）および１－メチル－３－フェニルピペラジン（０．７５g，４．２７mmol）の溶液が加えられた。反応物をRTに到達させ、一晚攪拌した。翌日、反応物をDCMで希釈し、NaHCO₃のs.s.で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、相分離器上で乾燥し、真空下で濃縮して式（２－ブロモ－４－ニトロフェニ

50

ル) - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの生成物を生ぜしめた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

収量：1.77 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.38 (s, 8H), 5.83-4.36 (m, 2H), 3.56-3.33 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.87-2.58 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.29-1.92 (m, 3H); 3.95 (m, 2H), 2.87-2.58 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.29-1.92 (m, 3H); LC-MS: m/z 405.96, 407.8 (MH⁺).

調製法：(4-アミノ-2-ブロモフェニル) - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの調製法

[化434]

[0922]

酢酸 (40 mL) 中の (2-bromo-4-nitrophenyl) - (4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl) metanone (1.0 g, 2.47 mmol) の溶液に、亜鉛 (1.62 g, 24.74 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。2時間後、反応物をヒルシュ漏斗上で濾過し、EtOAc で洗浄し、真空下で濃縮した。粗を 2.5 mL の MeOH に溶解し、SCX カートリッジに供した (20 g、MeOH で洗浄し、そして NH₃ 1 N in MeOH で溶出させた)。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲル上の FC (100% の cHex から cHex / AcOEt 20 : 80 に溶出) により精製し、式 (4-アミノ-2-ブロモフェニル) - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノンの生成物を得ることができた。

収量：0.850 g

[0923]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.34 (brs, 8H), 5.81-5.49 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 1H), 3.23-2.55 (m, 3H), 2.40-2.01 (m, 4H), 1.89 (s, 1H); LC-MS: m/z 374.09, 376.1 (MH⁺).

調製方法 N - [3-ブロモ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化435]

[0924]

0°C で DCM (20 mL) 中の (4-アミノ-2-ブロモフェニル) - (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル) メタノン (0.85 g, 2.27 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.78 mL, 4.54 mmol) の攪拌溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル (0.27 mL, 2.95 mmol) を滴下し、反応混合物を室温にて一夜攪拌した。この時間の後、混合物を NaHCO₃ で希釈し、DCM (X3) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、相分離器上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗をクロマトグラフィーカラム s far Amino D 28 g (cHex / AcOEt 80 : 20 から cHex / AcOEt 10 : 90 への勾配) により精製し、式 N - [3-ブロモ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができる。

収量：0.850 g

[0925]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.57-10.37 (m, 1H), 8.14-7.20 (m, 8H), 5.84-5.72 (m, 1H), 3.71-3.41 (m, 3H), 3.20-2.57 (m, 3H), 2.40-1.70 (m, 4H), 0.84 (brs, 4H); LC-MS (4) 41 (m, 3H), 3.20-2.57 (m, 3H), 2.40-1.70 (m, 4H), 0.84 (brs, 4H); LC

—MS: m/z 442.11, 444.1 (MH⁺).

調製方法N—[4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化436]

実施例203

【0926】

5 mL マイクロ波バイアルに、N-[3-ブロモ-4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (100.0 mg, 0.230 mmol)、ナトリウム *tert*-butoxide (32.59 mg, 0.340 mmol)、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン (28.42 μ L, 0.270 mmol) およびジシクロヘキシル-[2-[2,6-ジ(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]フェニル]ホスフィン (26.37 mg, 0.060 mmol) と NMP (1.5 mL) とを添加した。得られた懸濁液を、シュレンクライン法を用いた N₂-真空サイクルにより脱気した。反応混合物を 120 °C の PLS で 4 時間振盪した。粗体を 0.5 mL の MeOH に溶解し、SCX カートリッジに供した (10 g、MeOH で溶出し、次に MeOH 中の NH₃ 1 N で洗浄した)。溶媒を減圧下で蒸発させて、クロマトグラフィー *Sfar* NH11 g (*cHex* / *AcOEt* 70 : 30 から *AcOEt* 100 % への勾配) により精製した粗体を得、式 N-[4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド なる生成物がもたらされる。

収量: 0.016 g

【0927】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.22–10.06 (m, 1 H), 7.83–6.84 (m, 8 H), 5.85–5.67 (m, 1 H), 4.71–4.21 (m, 6 H), 3.57–3.37 (m, 4 H), 3.17–2.58 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.03–1.69 (m, 3 H), 0.78 (m, 3 H), 0.37 (m, 4 H), 3.17–2.58 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.03–1.69 (m, 3 H), 0.78 (brd, *J* = 4.18 Hz, 4 H); LC-MS: m/z 475.49 (MH⁺).

調製方法N—[4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化437]

実施例204

【0928】

表題化合物の合成は、実施例203の化合物 (N-[4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の合成と類似に行われたが、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの代わりに2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンが使用された。収率 24% (0.025 g) で表題化合物を得た。

【0929】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51–7.11 (m, 5 H), 6.89 (dd, *J* = 4.5, 0, 23.6 Hz, 3 H), 5.72 (s, 1 H), 4.74 (s, 3 H), 4.57–4.28 (m, 2 H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 2 H), 3.54 (dd, *J* = 10.2, 7, 8.0 Hz, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 4.01 (d, *J* = 13.2 Hz, 2 H), 3.54 (dd, *J* = 10.2, 7, 8.0 Hz, 3 H), 2.68 (s, 1 H), 2.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 5 H), 1.76 (s, 1 H), 0.79 (s, 4 H)

); LC-MS: m/z 461.26 (MH+).

調製方法 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- (6-オキサ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 438]

実施例 205

【0930】

表題化合物の合成は、実施例 203 の化合物 (N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成と類似に行われたが、2-オキサ-6-アザスピロ [3.4] オクタンの代わりに 6-オキサ-2-アザスピロ [3.4] オクタンが使用された。表題化合物を収率 7% (0.004 g) で得た。

10

【0931】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.28-10.04 (m, 1H), 7.82-7.11 (m, 5H), 7.11-6.70 (m, 3H), 5.84-4.52 (m, 1H), 2.46-2.25 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 2H), 4.55-1.81 (m, 13H), 4.25 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 2H), 4.55-1.81 (m, 13H), 1.83-1.64 (m, 1H), 0.85-0.67 (m, 4H); LC-MS: m/z 476.3 (MH+).

20

調製方法 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 439]

実施例 206

【0932】

5 mL マイクロ波バイアルに、N- [3-ブロモ-4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド (200.0 mg, 0.450 mmol)、リン酸三カリウム (204.41 mg, 0.950 mmol)、3- (トリフルオロメチル) ピラゾール (61.53 mg, 0.450 mmol) および乾燥 1,4-Dioxane (0.507 mL) を順に追加した。得られた懸濁液を N_2 をバブリングしながら 15 分間脱気した後、ヨウ化銅 (4.33 mg, 0.020 mmol) および N, N'-Dimethylcyclohexane-1,2-diamine (6.43 mg, 0.050 mmol) を窒素フラックス下に加え、シュレンク線法で再び脱気した。バイアルを密閉し、120°C で一晚攪拌した。その翌日、反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトのパッドで濾過した。有機層を減圧下で蒸発させ、FCS far C18 (溶離液: 水/NH₄OH 0.1% 100% ~ 水/NH₄OH 0.1% / MeCN 60:40) により精製して、式 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができる。

30

40

収量: 0.058 g

【0933】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.32-10.88 (m, 1H), 7.87-8.37 (m, 2H), 6.56-7.82 (m, 8H), 4.43-5.74 (m, 1H), 3.07-4.34 (m, 2H), 2.76-3.05 (m, 1H), 2.39-2.78 (m, 1H), 1.33-2.38 (m, 1H), 3.07-4.34 (m, 2H), 2.76-3.05 (m, 1H), 2.39-2.78 (m, 1H), 1.33-2.38 (m, 6H), 0.72-0.95 (m, 4H); LC-MS: m/z 498.20 (MH+).

調製方法 N- [4- (4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-

50

[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化440]

実施例207

【0934】

表題化合物の合成は、実施例206の化合物(N-[4-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成と類似に行われたが、3-(トリフルオロメチル)ピラゾールの代わりに4-(トリフルオロメチル)-1Hピラゾールが使用された。収率10%で表題化合物を得た(0.023g)。

10

【0935】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.33-7.91 (m, 2H), 7.76-7.12 (m, 7H), 5.89-4.12 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.17-2.60 (m, 4H), 2.41-1.58 (m, 5H), 0.84 (5H). 10 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.17-2.60 (m, 4H), 2.41-1.58 (m, 5H), 0.84 (d, 4H); LC-MS: m/z 498.19 (MH⁺) (2H).

[化441]

合成スキーム20

調製方法3-ブロモ-4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ベンゾニトリル

20

[化442]

【0936】

ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ)メチリデン]ージメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート(841.11mg, 2.21mmol)溶液に、2-ブロモ-4-シアノ安息香酸(0.5g, 2.21mmol)および4,4-difluoropiperidine(267.95mg, 2.21mmol) in DMF(10mL) N, N-Diisopropylethylamine(1.18mL, 6.64mmol)を加えた。反応物をRTで5時間攪拌した。この時間後、反応物をH₂Oで希釈した。次に、この混合物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機フラクションをブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のFC(cHexからAcOEt/cHex 1:1に溶出)により精製し、式3-ブロモ-4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ベンゾニトリルの生成物を得た。

30

収量: 0.530g

【0937】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 3.86 (dt, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.22 (t, 2H), 2.24-1.80 (m, 4H); LC-MS: m/z 329.06, 331.09 (MH⁺)

40

調製方法4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル

[化443]

【0938】

バイアルに3-ブロモ-4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ベンゾニトリル(150.0mg, 0.460mmol), リン酸三カリウム(206.04mg, 0.960mmol), 3-(trifluoromethyl)pyrazole(74.42mg, 0.550mmol)を乾燥1,4-Dioxane(2.492mL)中懸濁させた。得られた懸濁液をN₂をバブリングしながら15分間脱気した後、ヨウ化銅(4.36mg, 0.020mmol)およびN, N'-Dimethylcy

50

c l o h e x a n e - 1 , 2 - d i a m i n e (6 . 4 8 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) を窒素フラックス下に加え、シュレンクライン法で再び脱気した。バイアルを密閉し、120℃でON攪拌した。その翌日、反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトのパッドで濾過した。有機層を減圧下で蒸発させ、残渣をNHカラム上のFC(100%のcHexからcHex/AcOEt 3:7に溶出)により精製し、式4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリルの生成物を得た。

収量: 122 mg

【0939】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.35 (d, 2H), 2.17-1.84 (m, 4H); LC-MS: m/z 385.2 (MH⁺).

調製方法3-(3-シクロプロピルピラゾール-1-イル)-4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ベンゾニトリル

[化444]

【0940】

3-(トリフルオロメチル)ピラゾールの代わりに3-シクロプロピル-1H-ピラゾールを用いた4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリルの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率44%(96 mg)で得た。

【0941】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (dd, J=5.3, 2.0 Hz, 2H), 7.85 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.74 (dt, J=12.3, 5.7 Hz, 1H) 9 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.73 (dt, J=12.3, 5.7 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J=13.1, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.5 Hz, 1H) 5 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.21-1.68 (m, 5H), 0.98-0.86 (m, 2H), 0.70 (ddd, J=9.5, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 0.62 (ddd, J=9.3, 6.3, 3.2 Hz, 1H); LC-MS: m/z 357.3 (MH⁺).

調製方法4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-(3-プロパン-2-イルピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル

[化445]

【0942】

3-(トリフルオロメチル)ピラゾールの代わりに3-プロパン-2-イル-1H-ピラゾールを用いた4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリルの合成に類似して表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率28%(62 mg)で得た。

【0943】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (dd, J=7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.86 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.29-2H (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.11 (ddd, J=13.4, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 2.82 (p, J=5.5 Hz, 1.5 MHz, 1H) 28-3.23 (m, 1H), 3.11 (ddd, J=13.4, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (p, J=7.0 Hz, 1H), 2.18-1.65 (m, 4H), 1.26-1.13 (m, 6H); LC-MS: m/z 359.2 (MH⁺)

) .

調製法：(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - [4 - (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] メタノンの調製法

[化446]

実施例208

【0944】

4 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] ベンゾニトリル (123.19 mg, 0.320 mmol)、炭酸ジシリウム (313.32 mg, 0.960 mmol)、エタニミダミド塩酸塩 (45.46 mg, 0.480 mmol) およびブロモ銅 (5.0 mg, 0.030 mmol) を DMSO (3.429 mL) 中に入れ、120℃で3時間攪拌した。この時間の後、反応物をRTまで冷却し、H₂Oを加えた。次に、混合物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機フラクションをBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をNHカラム上のFC (DCMからDCM/MeOH 9:1へ) により精製し、酸性条件 (5:95のCH₃CN/H₂O + 0から溶出) を用いて再びRPe上のFCにより精製した。1%のFAから30:70のCH₃CN/H₂O + 1%のFA) により、式 (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - [4 - (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] メタノンの生成物が得られた。

収量：42 mg

【0945】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.90 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.38 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.1 (m, 1H), 0.4 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.38 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.96 (dd, 3H); LC-MS: m/z 441.2 (MH⁺).

調製法 [2 - (3-シクロプロピルピラゾール-1-イル) - 4 - (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル] - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノンの製造方法

[化447]

実施例209

【0946】

表題化合物の合成は、実施例208の化合物の合成に類似して行われた ((4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - [4 - (5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] メタノン) を、4 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] ベンゾニトリルの代わりに3 - (3-シクロプロピル) ピラゾール-1-イルベンゾニトリルとして使用した。収率28% (30 mg) で表題化合物を得た。

【0947】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.88 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.52 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.49 (m, 1.6 Hz, 1H) 2 Hz, 1H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.90 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 4H), 1.76-1.52 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.92 (ddd, J = 8.

0 Hz, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H) 92 (ddd, J=8.3, 3.2, 0.9 Hz, 2 H), 0.75–0.68 (m, 1 H), 0.67–0.57 (m, 1 H); LC-MS: m/z 413.3 (MH+).

調製法: (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) – [4 – (5-メチル-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) – 2 – (3-プロパン-2-イルピラゾール-1-イル) フェニル] メタノンの調製法

[化 4 4 8]

実施例 2 1 0

【0 9 4 8】

表題化合物の合成は、実施例 2 0 8 の化合物 ((4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) – [4 – (5-メチル-4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) – 2 – [3 – (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル] メタノン) の合成と同様に行い、ここで 4 – (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) – 3 – (3-プロパン-2-イルピラゾール-1-イル) ベンゾニトリルの代わりに 4 – (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) – 3 – [3 – (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] ベンゾニトリルを使用した。収率 57% (40 mg) で表題化合物を得た。

10

【0 9 4 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.88 (s, 1 H), 8.12 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.41 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 3.86–3.9 (1 H) 9, 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 6.41 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 3.86–3.78 (m, 1 H), 3.53 (ddd, J=13.5 Hz, 1 H), 3.86–3.78 (m, 1 H), 3.53 (ddd, J=13.5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=7.3, 8.5, 4.1 Hz, 1 H), 3.24 (dt, J=8.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.20–3.07 (m, 1 H), 2.93 (hept, J=6.9 Hz, 1 H), 2.02 (s, 2 H), 3.03 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H) 42 (s, 3 H), 2.06 (s, 1 H), 1.87 (s, 2 H), 1.64–1.43 (m, 1 H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 6 H); 415.3 (MH+).

20

30

合成スキーム 2 1

[化 4 4 9]

調製法: tert-ブチル 3 – (2-クロロフェニル) – 4 – (2-フルオロ-4-ニトロベンゾイル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

[化 4 5 0]

【0 9 5 0】

2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (300.0 mg, 1.62 mmol) と塩化チオニル (1.18 mL, 16.21 mmol) の混合物を 1.30 時間還流加熱した。この後、反応物を RT まで冷却し真空下で濃縮した。残渣を DCM (0.500 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。10 分後、DCM (3 mL) 中の N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.13 mL, 6.48 mmol) および tert-ブチル 3 – (2-chlorophenyl) piperazine-1-carboxylate (481.0 mg, 1.62 mmol) の溶液を追加した。反応物を RT で一晩攪拌した。この時間の後、反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 3 回で s. s. で洗浄した。有機相を Brine で洗浄し、相分離器上で乾燥し、真空下で濃縮して、式 tert-ブチル 3 – (2-クロロフェニル) – 4 – (2-フルオロ-4-ニトロベンゾイル) ピペラジン-1-カルボキシレートの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用了。

40

収量: 0.74 g

LC-MS: m/z 408.17 (MH+).

50

調製法：tert-ブチル 3-(3-クロロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ニトロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

[化 4 5 1]

[0 9 5 1]

表題化合物の合成は、tert-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ニトロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成に類似して行われたが、tert-ブチル 3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル 3-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物を収率 80% (0.6 g) で得た。

LC-MS: m/z 408.17 (MH+).

調製法：tert-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

[化 4 5 2]

tert-ブチル 3-(2-chlorophenyl)-4-(2-fluoro-4-nitrobenzoyl)piperazine-1-carboxylate (739.0 mg, 1.59 mmol), 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane (270.4 mg, 2.39 mmol) の混合物を DMSO (13.2 mL) に溶解し、80℃で5時間撹拌した。3.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.44 mL, 3.19 mmol) を DMSO (13.2 mL) 中で80℃で5時間撹拌した。この時間の後、反応物を RT まで冷却し、H₂O で希釈した。混合反応物を AcOEt で3回抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、式 tert-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次のステップで使用した。

収量：0.9 g

LC-MS: m/z 557.22 (MH+).

調製法：tert-ブチル 3-(3-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

[化 4 5 3]

[0 9 5 2]

表題化合物の合成は、tert-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートここで、3-(2-クロロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ニトロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートに代えて3-(3-クロロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ニトロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートが使用された。表題化合物を収率 90% (0.6 g) で得た。

LC-MS: m/z 557.22 (MH+).

調製法：tert-ブチル 4-[4-アミノ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]-3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

[化 4 5 4]

[0 9 5 3]

酢酸 (40 mL) 中の tert-ブチル 3-(2-chlorophenyl)-4-[4-nitro-2-(2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-7-yl)benzoyl]piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 1.788 mmol) の溶液に、亜鉛 (1.62 g, 24.74 mmol) を追加した。反応混合物を室温で撹拌した。2時間後、反応物をヒルシュ漏斗上で濾過し、EtO

10

20

30

40

50

A cで洗浄し、真空下で濃縮した。粗を2.5 mLのMeOHに溶解し、SCXカートリッジに供した(20 g、MeOHで洗浄し、そしてMeOH中のNH₃ 1 Nで溶出した)。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲル上のFC(100%のcHexからcHex/AcOEt 20:80で溶出)により精製し、式(tert-ブチル3-(3-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシル酸の生成物を得ることが出来た。

収量: 802 mg

LC-MS: m/z 527.22 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル4-[4-アミノ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]-3-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

[化455]

[0954]

表題化合物の合成は、実施例 tert-ブチル4-[4-アミノ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]-3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成に類似して行われ、ここでtert-ブチル3-(3-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ピペラジン]カルボキシレートは、3-(3-クロロフェニル)-3-ニトロ-4-ニトロの代わりに、3-[3-ニトロ-4-(2-オキサスピロスピロ-4.1)]ピペラジンと同じであった。4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル3-(2-クロロフェニル)-4-[4-ニトロ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率98%(0.6 g)で得た。

調製法: tert-ブチル3-(2-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

[化456]

[0955]

tert-ブチル4-[4-アミノ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]-3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.85 g, 1.522 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0 mL)の攪拌溶液に、0℃で、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.2 mL, 1.98 mmol)を滴下する。53 mL, 3.04 mmol)をDCM(20 mL)中0℃で滴下し、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.2 mL, 1.98 mmol)を加え、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。この後、混合物をNaHCO₃のs.s.で希釈し、DCMで抽出した(X3)。有機相をブラインで洗浄し、相分離器上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗をNHカラム上のFC(cHex/AcOEt 80:20からcHex/AcOEt 10:90に溶出)により精製し、式のtert-ブチル3-(2-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートをもたらすことができた。

収量: 0.5 g

LC-MS: m/z 595.30 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル3-(3-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

[化457]

[0956]

10

20

30

40

50

表題化合物の合成は、*tert*-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの合成と同様に行われたが、*tert*-ブチル 4-[4-amino-2-(2-oxa-7-azaspiro[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]-3-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 4-[4-アミノ-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]-3-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率 42% (0.3 g) で得た。

調製方法 N-[4-[2-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 458]

[0957]

DCM (8 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレート (0.54 g、0.914 mmol) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL、27.4 mmol) を追加した。反応物を RT で 1 時間攪拌した。この時間の後、反応物を真空下で濃縮した。残渣を SCX により精製し、まず MeOH で洗浄し、次に 1 M の NH₃ 溶液で溶解した。塩基性フラクションを集め、真空下で濃縮した。生成物を、塩基性条件条件 (アンモニアで pH 10 に調整した 100% の重炭酸アンモニウム水溶液から 100% の CH₃CN に溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、式 N-[4-[2-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物が得られた。

収量: 145 mg

LC-MS: m/z 495.31 (MH⁺) .

調製方法 N-[4-[2-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 459]

[0958]

表題化合物の合成は、N-[4-[2-(クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミドの合成と同様に行われ、*tert*-ブチル 3-(3-クロロフェニル)-4-[4-(クロロペタンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 3-(2-クロロフェニル)-4-[4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)ベンゾイル]ピペラジン-1-カルボキシレートを使用した。表題化合物を収率 20% (50 mg) で得た。

LC-MS: m/z 495.31 (MH⁺) .

調製方法 N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 460]

実施例 211

[0959]

メタノール (5 mL) 中の N-[4-[2-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル]-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)フェ

10

20

30

40

50

ニル] シクロプロパンカルボキサミド (163 mg, 0.290 mmol) の溶液にホルムアルデヒド (235.78 mg, 2.9 mmol) とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (369 mg, 1.74 mmol) とを添加した。反応物を室温 ON で攪拌した。反応の翌日、減圧下で乾燥するまで濃縮し、最初に MeOH で洗浄し、次に MeOH 中 1 N NH₃ で溶出する SCX で精製した。塩基性画分を蒸発させ、残渣を NH カラム上の FC (100% cHex から cHex / AcOEt 1:1 に溶出) により精製し、式 N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4-メチルピペラジン-1-カルボニル] -3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドなる生成物をラセミ混合物として得て、この生成物を得た。

収量: 99 mg

10

[0960]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (d, 1H), 8.13-7.65 (m, 1H), 7.56-7.23 (m, 3H), 7.21-6.81 (m, 3H), 4.71-4.12 (m, 4H), 4.47 (dt, 3H), 3.25-2.65 (m, 5H), 2.45-2.10 (m, 6H), 2.03 (m, 6H), 1.16 (m, 4H), 3.47 (dt, 3H), 3.25-2.65 (m, 5H), 2.45-2.10 (m, 6H), 2.03-1.71 (m, 3H), 0.79 (s, 4H); LC-MS: m/z は 509.23 (MH⁺) である。

[0961]

調製方法 N- [4- [2- (3-クロロフェニル) -4-メチルピペラジン-1-カルボニル] -3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

20

[化461]

実施例 212

[0962]

表題化合物の合成は、実施例の化合物の合成に類似して行われた N- [4- [2- (2-chlorophenyl) -4-methylpiperazine-1-carbonyl] -3- (2-oxa-7-azaspiro [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドここで、N- [4- [2- (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドに代えて、N- [4- [2- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドに代えて、N- [4- [2- (2-クロロフェニル) ピペラジン-1-カルボニル] -3- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.4] オクタン-7-イル) フェニル] シクロプロパンカルボキサミドに代えて、表題化合物を収率 64% (33 mg) で得た。

30

[0963]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (d, 1H), 7.92-7.50 (m, 1H), 7.48-7.13 (m, 3H), 7.11-6.82 (m, 2H), 5.86-4.14 (m, 4H), 3.31 (s, 5H) δ 3.19-2.63 (m, 4H), 2.40-2.12 (m, 6H), δ 2.06-1.64 (m, 3H), 3.1 (s, 5H), 3.19-2.63 (m, 4H), 2.40-2.12 (m, 6H), 2.06-1.64 (m, 3H), 0.85-0.72 (m, 4H); LC-MS: m/z 509.23 (MH⁺) .

40

合成スキーム 22

[化462]

調製法: (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノンの調製法

[化463]

[0964]

2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (391.0 mg, 2.11 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.16 mL, 12.) の溶液。67 mmol) および H

50

A T U ([ジメチルアミノ (3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニルオキシ) メチリデン] -ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (1.2 g, 3.17 mmol)) 中 D M F (9.11 mL) を R T で 15 分攪拌した。次に、2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナンシュウ酸 (436.48 mg, 1.27 mmol) を加え、反応混合物を R T で一晩攪拌した。翌日、NaHCO₃ の飽和溶液を反応混合物に加え、水相を A c O E t で抽出した (x 3) 。有機部分を集め、ブラインで洗浄し、残留水を Na₂SO₄ で除去し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル上の F C (c H e x : A c O E t から 80 : 20 ~ 20 : 80 に溶出) により精製して、式 (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノンの生成物を与えた。

10

収量 : 545 mg。

【0965】

¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 4.43-4.21 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 4.7 Hz, 1H). 21 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.74 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 2H); L C - M S : m / z 295.1 (MH⁺) .

調製法 [4-ニトロ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノン

20

[化464]

【0966】

適切なバイアルに、(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノン (273.0 mg, 0.930 mmol) , N, N-Diisopropylethylamine (0.63 mL, 3.71 mmol) , 3- (Trifluoromethyl) pyrrolidine hydrochloride (325.77 mg, 1.86 mmol) を DMSO (3.981 mL) に溶解し、120℃で48時間攪拌した。この後、反応物を R T まで冷却し、H₂O を添加した。その後、混合物を A c O E t で3回抽出した。合わせた有機フラクションを B r i n e で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酸性条件 (H₂O + 0.1% HCOOH / CH₃CN から 90 : 10 から 50 : 50 まで溶出) を用いた R P 上の F C によって精製し、式 [4-ニトロ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノンの生成物を得ることができた。

30

収量 : 138 mg。

【0967】

¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (ddd, J = 10.2, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 4.2, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 4H), 3.74-3.28 (m, 7H), 3.30-3.02 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 3.74-3.28 (m, 7H), 3.30-3.02 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 4H); L C - M S : m / z 414.2 (MH⁺)

40

調製方法 [4-アミノ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノン

[化465]

【0968】

4-ニトロ-2- [3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] フェニル] - (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) メタノン (138.0 mg

50

、0.330 mmol) および Pd-C10% (35.53 mg, 0.030 mmol) の混合液を H₂ 気圧 (1 atm) 下、常時、攪拌した。この時間の後、反応物を濾過し、真空下で濃縮して、式 [4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メタノンの生成物を生じた。この生成物は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

収量：130 mg。

【0969】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.03-5.95 (m, 2H), 5.13 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.45 (d, J=22.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J=21.7 Hz, 7H), 2.00-6.5 (m, 2H), 4.5 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.8 (f, 1H) 0 Hz, 2H), 3.25 (d, J=21.7 Hz, 7H), 2.14 (dt, J=12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.71 (dd, J=18.3, 9.8 Hz, 4H); LC-MS: m/z 384.2 (MH⁺)。 10

調製方法 N-[4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化466]

実施例 213a, 213b, 213c 20

【0970】

4-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フェニル]-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メタノン (130.0 mg, 0.) の混合物に、0℃で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.850 mmol) を添加した。340 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.850 mmol) を DCM (3.72 mL) 中、0℃で、塩化シクロプロパンカルボニル (0.04 mL, 0.410 mmol) を滴下して添加した。反応は、RTで1時間後に停止され、真空下で濃縮された。残渣は、塩基性条件 (H₂O + 0.1% NH₃/CH₃CNで90:10から65:35まで溶出) を用いた RP 上の FC によって精製し、日和見画分の蒸発により、式 N-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonane-7-carbonyl)-3-[3-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]phenyl]cyclopropanecarboxamid の化合物をラセミ混合物として供給した。 30

収量：100 mg

【0971】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (td, J=9.5, 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 4H), 3.63-3.54 (m, 3.54 H), 4.54 (1H), 6.54 (1H), 6.54 (1H), 8.54 (1H), 6.54-6.54 (1H), 6.58 (1H), 7.54 (1H) 53 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.09 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.18 (dt, J=12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 5H), 0.81-0.73 (m, 4H); LC-MS: m/z 452.2 (MH⁺)。 40

【0972】

次に、ラセミ混合物 (実施例 213c) をキラルセミ分取 HPLC により単一エナンチオマーに分離した。

[表34]

調製方法 4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル)-3-ブロモベ 50

ンゾニトリル

[化 4 6 7]

【0 9 7 3】

ジメチルアミノ（3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニルオキシ）メチリデン]ージメチルアンモニウム；ヘキサフルオロホスフェート（841.11mg, 2.21mmol），2-bromo-4-cyanobenzoic acid（0.）の溶液に、2-ブロモ-4-シアノベンゾイン酸（0.5g, 2.21mmol）および6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩（326.62mg, 2.21mmol）をDMF（10mL）の中に入れ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（857.67mg, 6.64mmol）を添加した。反応物をRTで5時間攪拌した。この時間後、反応物をH₂Oで希釈した。次に、この混合物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機フラクションをBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のFCによって精製した（cHexからAcOEt／cHex 1：1へ溶出）。純粋な画分を収集し、真空下で濃縮して、式4-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル）-3-ブロモベンゾニトリルの生成物を得た。

10

収量：760mg

【0 9 7 4】

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.28（d, 1H）, 7.94（dd, 1H）, 7.57（d, 1H）, 3.67（t, 2H）, 3.14-3.06（m, 2H）, 1.47-1.13（m, 4H）, 0.39-0.24（m, 4H）；LC-MS：319.14, 321.10m/z（MH⁺）。

20

調製法4-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル）-3-[3-（トリフルオロメチル）ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル

[化 4 6 8]

【0 9 7 5】

バイアルに4-（6-azaspiro[2.5]octane-6-carbonyl）-3-bromobenzonitrile（150.0mg, 0.470mmol），リン酸三カリウム（212.46mg, 0.990mmol），3-（trifluoromethyl）pyrazole（76.74mg, 0.560mmol）、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（6.68mg, 0.050mmol）およびヨウ化銅（I）（4.5mg, 0.020mmol）を順次添加した。この混合物を乾燥1,4-Dioxane（2.492mL）に懸濁し、得られた懸濁液をN₂で5分間脱気バブリングし、真空／N₂を3サイクル実施した。を120℃ONで攪拌し、反応物を得た。その翌日、反応混合物をRTまで冷却し、H₂Oで希釈した。反応物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機フラクションをNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のFC（cHexからcHex／AcOEt 4：6に溶出）により精製し、式4-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル）-3-[3-（トリフルオロメチル）ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリルの生成物を得た。

30

収量：146mg

【0 9 7 6】

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.51（dt, 1H）, 8.33（d, 1H）, 8.02（dd, 1H）, 7.68（d, 1H）, 7.06（d, 1H）, 3.71-3.60（m, 1H）, 3.45（td, 1H）, 3.23-3.01（m, 2H）, 1.50-0.99（m, 4H）, 0.42-3.02（1）.60（m, 1H）, 3.45（td, 1H）, 3.23-3.01（m, 2H）, 1.50-0.99（m, 4H）, 0.42-0.13（m, 4H）；LC-MS：m/z 375.1（MH⁺）。

40

調製方法6-azaspiro[2.5]octan-6-yl-[4-（5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl）-2-[3-（trifluoro

50

romethyl) pyrazol-1-yl] phenyl] methanone
[化469]

実施例214

【0977】

4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル(187.0mg, 0.500mmol)、炭酸ジセシウム(488.26mg, 1.5mmol)、エタニミダミド塩酸塩(70.84mg, 0.750mmol)およびブロモ銅(3.58mg, 0.020mmol)をDMSO(5mL)中で120℃にて3時間攪拌した。この時間の後、反応物をRTまで冷却し、H₂Oを加えた。次に、混合物をAcOEtで3回抽出した。合わせた有機フラクションをBrineで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をNHカラム上のFC(100%DCMからDCM/MeOH9:1に溶出)により精製し、式6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル[4-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]メタノンの生成物を得ることができる。

収量: 38mg

【0978】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46-8.42 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.18 (d, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.48-1.00 (m, 4H), 0.69 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.18 (d, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.48-1.00 (m, 4H), 0.41-0.14 (m, 4H); LC-MS: m/z 431.5 (MH⁺).

合成スキーム24

[化470]

調製方法N-[4-(4-メチルスルホニル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化472]

実施例215

【0979】

DCM(0.500mL)中のN-[4-(2-phenylpiperazine-1-carbonyl)-3-pyrrolidin-1-ylphenyl]cyclopropanecarboxamide(25.0mg, 0.060mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.02mL, 0.120mmol)、続いて塩化メタンスルホニル(0.01mL, 0.070mmol)を追加した。反応物を室温で一晩攪拌した。翌日、反応物を水で希釈し、DCMで抽出した(X2)。有機相を相分離器を用いて乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗をシリカゲル上のFC(cHex/AcOEt50:50からcHex/AcOEt20:80に溶出)により精製して、式N-[4-(4-メチルスルホニル-2-フェニルピペラジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得た。

収量: 21.1mg

【0980】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.24-10.04 (m, 1H), 7.63-7.23 (m, 5H), 7.22-6.81 (m, 3H), 6.04-4.79 (m, 1H), 4.33-3.87 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 4.67-2.73 (m, 5H) δ ppm、3.08-2.71 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 4H), 3.97-2.86 (m, 3H), 4.67-2.73 (m, 5H), 3.08-2.71 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 4H), 0.86-0.74 (m, 4H); LC-MS: m/z 497.25 (MH⁺).

調製法 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] - N, N - ジメチル - 3 - フェニルピペラジン - 1 - カルボン酸アミド
[化 4 7 3]

実施例 2 1 6

【0 9 8 1】

メタンスルホニルクロライドの代わりに N, N - ジメチルカルバモイルクロライドを用いた実施例 2 1 5 の化合物 (N - [4 - (4 - メチルスルホニル - 2 - フェニルピペラジン) - 3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率 7 7 % (0 . 0 1 8 g) で得た。

【0 9 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10 . 21 - 9 . 96 (m, 1 H), 7 . 55 - 6 . 61 (m, 8 H), 5 . 90 - 4 . 70 (m, 1 H), 4 . 59 - 2 . 70 (m, 10 H), 2 . 73 - 2 . 56 (m, 6 H), 2 . 05 - 1 . 47 (m, 5 H), 0 . 90 - 0 . 63 (m, 4 H) . 70 (m, 10 H), 2 . 73 - 2 . 56 (m, 6 H), 2 . 05 - 1 . 47 (m, 5 H), 0 . 90 - 0 . 63 (m, 4 H); LC-MS: m/z 490 . 29 (MH $^+$) .

調製方法 4 - [4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - 2 - ピロリジン - 1 - イルベンゾイル] - N - メチル - 3 - フェニルピペラジン - 1 - カルボン酸アミド

[化 4 7 4]

実施例 2 1 7

【0 9 8 3】

DMF (0 . 500 mL) 中の N - [4 - (2 - phenylpiperazine - 1 - carbonyl) - 3 - pyrrolidin - 1 - ylphenyl] cyclopropanecarboxamide (20 . 0 mg, 0 . 050 mmol) の溶液に carbonyldiimidazole (7 . 75 mg, 0 . 050 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。次に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 050 mL, 0 . 288 mmol) とメタナミン塩酸塩 (19 . 45 mg, 0 . 288 mmol) を加え、50 °C ON で反応させた。反応の翌日、RT まで冷却し、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した (x 3) 。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、セミ分取 HPLC で精製した粗体を得た。カラム CSH C18 (30 x 100 mm, 3 μ m) (条件: [A1: Waters + 0 . 1 % HCOOH]; [B1: MeCN] . グラジエント: 33 . 0 % B1 から 34 . 0 % B1 まで 10 分間 (フロー: 40 . 00 mL/min) 。検出: UV/Vis 検出範囲 210 nm ~ 350 nm MS (ES $^+$ /ES $^-$) スキャン範囲 100 ~ 1000 AMU .)

収量: 6 . 5 mg

【0 9 8 4】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10 . 20 - 10 . 02 (m, 1 H), 7 . 51 - 6 . 69 (m, 8 H), 6 . 55 - 6 . 40 (m, 1 H), 5 . 74 - 5 . 56 (m, 1 H), 4 . 89 - 4 . 12 (m, 1 H), 3 . 77 - 3 . 34 (m, 3 H), 3 . 26 - 2 . 81 (m, 5 H), 2 . 64 - 2 . 53 (m, 3 H), 3 H (1 H), 6 . 13 (m, 2 H), 3 . 77 - 3 . 34 (m, 3 H), 3 . 26 - 2 . 81 (m, 5 H), 2 . 64 - 2 . 53 (m, 3 H), 1 . 98 - 1 . 61 (m, 5 H), 0 . 79 (brs, 4 H); LC-MS: m/z 476 . 27 (MH $^+$) .

合成スキーム 2 5

[化 4 7 5]

調製方法 N - [4 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - ピロリジン - 1 - イルフェニル] シクロプロパンカルボキサミド

[化 4 7 6]

実施例 2 1 8

【0 9 8 5】

DMF (1.165 mL) 中の 4-(cyclopropanecarbonylamino)-2-pyrrolidin-1-ylbenzoic acid (50.0 mg, 0.180 mmol) の攪拌溶液に N,N-Diisopropylethylamine (0.19 mL, 1.) を添加する。0.9 mmol) および HATU ([ジメチルアミノ(3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニルオキシ)メチリデン]ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (103.96 mg, 0.270 mmol)) を加え、室温で 15 分間反応させた。次に、4-メチルスルホニルピペリジン塩酸塩 (43.68 mg, 0.220 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。NaHCO₃ の飽和溶液を反応混合物に加え、水相を EtOAc で抽出した (x 3)。有機部分を集め、ブラインで洗浄し、残留水を Na₂SO₄ によって除去し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製を、塩基性条件 (95:5 から 70:30 までの H₂O + 0.1% NH₃/CH₃CN で溶出) を用いた RP 上の FC によって精製して、式 N-[4-(4-メチルスルホニルピペリジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミドの生成物を得ることができた。

収量: 14 mg

[0986]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.13–7.04 (m, 1 H), 7.00–6.86 (m, 2 H), 4.64 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.44–3.31 (m, 1 H), 3.20–3.10 (m, 3 H), 3.64 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.44–3.31 (m, 1 H), 3.20–3.10 (m, 3 H), 2.94 (d, J = 1.6 Hz, 5 H), 2.86 (m, 2 H), 4.86 (d, J = 12.1 Hz, 3 H), 3.62 (m, 1 H), 3.62 (m, 1.6 Hz, 3 H), 7.5 (q, J = 14.2, 13.3 Hz, 1 H), 2.12 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 1.97 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 1.90–1.82 (m, 4 H), 1.82 (m, 4 H), 1.76 (tt, J = 7.3, 5.1 Hz, 1 H), 1.61–1.41 (m, 2 H), 0.82–0.73 (m, 4 H); LC-MS: m/z 420.5 (MH⁺).

調製方法 N-[4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 477]

実施例 219

[0987]

実施例 218 の化合物 (N-[4-(4-メチルスルホニルピペリジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド) の合成に類似して表題化合物の合成を行ったが、4-メチルスルホニルピペリジン塩酸塩に替えて 2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン; 蔞酸を用いていた。表題化合物を収率 50% (0.035 g) で得た。

[0988]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.89 (q, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.32 (td, J = 15.9, 14.9, 5.8 Hz, 4 H), 3.68 (m, 3 H), 4.68 (m, 4 H), 5.58 (m, 4 H), 5.58 (m, 4 H), 5.58 (m, 4 H), 6.58 (m, 4 H), 7.3–3.66 (m, 1 H), 3.29–2.95 (m, 7 H), 1.94–1.57 (m, 9 H), 0.77 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 4 H); LC-MS: m/z 384.3 (MH⁺).

調製方法 N-[4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化 478]

実施例 220

【0989】

4-メチルスルホニルピペリジン塩酸塩の代わりに6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩を用いた実施例218の化合物(N-[4-(4-メチルスルホニルピペリジン-1-カルボニル)-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド)の合成に類似して表題化合物の合成を行なった。表題化合物を収率51%(0.034g)で得た。

【0990】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.48 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.25-3.17 (m, 3H), 3.08 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.92-3.92 (m, 1H), 3.02 (1H), 3.03 (1H), 2.05 (1H), 3.05 (3H), 3.05 (1H), 3.04 (1H) 1 Hz, 2H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.76 (qd, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.51-1.10 (m, 4H), 0.78 (q, $J=6.8$ Hz, 4H), 0.38-0.30 (m, 4H); LC-MS: m/z 368.5 (MH⁺).

10

合成スキーム26

[化479]

調製法: tert-ブチル3-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキシレート

20

[化480]

実施例221

【0991】

室温で乾燥DCM (7.05 mL) 中のSnAPPIP試薬 (642.86 mg, 1.39 mmol) の溶液に5-pyrimidinecarboxaldehyde (150.0 mg, 1.39 mmol) およびMS3Aを添加した。反応物を室温で5時間攪拌し、セライトの短層で濾過した (DCMリンス)。濾液を減圧下で濃縮し、イミンを得た。別に、2,6-ルチジン (148.68 mg, 1.39 mmol) を乾燥HFIP (5.5 mL, 1.39 mmol) および無水銅 (II) トリフルオロメタンスルホン酸 (501.87 mg, 1.39 mmol) 懸濁液に一度に加え、室温で1時間攪拌した、その間に均質なサスペンションが形成された。乾燥DCM (22.5 mL) 中のイミンの溶液を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。18時間後、反応を10% aq NH₄OH (4 mL) でクエンチし、15分間激しく攪拌した。層を分離し、水層をDCM x 3で抽出した。合わせた有機層をH₂O x 3およびブライン x 1で洗浄し、相分離器を用いて乾燥させ、濃縮した。粗をカラムクロマトグラフィー (SfarC1812 g、溶離液: H₂O + NH₄OH 0.1% 100% から H₂O + NH₄OH 0.1% / AcCN 80:20) により精製し、式のtert-butyl 3-pyrimidin-5-yl piperazine-1-carboxylateの生成物を得ることができるようにした。

30

収量: 0.090 g

40

【0992】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.92 (s, 2H), 5.11-4.73 (m, 3H), 4.23-3.68-4.23 (m, 5H), 2.50 (s, 9H); LC-MS: m/z 265.12 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル3-(3-クロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

[化481]

実施例222

【0993】

50

5-ピリミジンカルボキシアルデヒドの代わりに3-クロロ-4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いた実施例221の化合物(tert-ブチル3-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキシレート)の合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。収率37%(0.116g)で表題化合物を得た。

【0994】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 3.72 (br t, J=5.83 Hz, 4H), 3.08-2.62 (m, 4H), 1.53-1.36 (m, 9H); LC-MS: m/z 298.11 (MH⁺).

調製法: tert-ブチル3-ピリジン-3-イルピペラジン-1-カルボキシレート
[化482]

10

実施例223

【0995】

5-ピリミジンカルボキシアルデヒドの代わりに3-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いた実施例221の化合物(tert-ブチル3-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキシレート)の合成に類似して、表題化合物の合成が行われた。表題化合物を収率32%(0.118g)で得た。

【0996】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65-8.58 (m, 1H), 8.52-8.46 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.00-2.57 (m, 4H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.00-2.57 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); LC-MS: m/z 264.36 (MH⁺).

20

調製方法N-[4-[2-(5-クロロピリジン-3-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル]-3-ピロリジン-1-イルフェニル]シクロプロパンカルボキサミド

[化483]

実施例224

【0997】

5-ピリミジンカルボキシアルデヒドの代わりに5-クロロニコチンアルデヒドを用いた実施例221の化合物(tert-ブチル3-ピリミジン-5-イルピペラジン-1-カルボキシレート)の合成に類似して、表題化合物の合成を実施した。表題化合物を収率45%(0.067g)で得た。

【0998】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61-8.51 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H), 3.93-3.65 (m, 3H), 3.05-2.58 (m, 5H), 1.41 (s, 9H); LC-MS: m/z 298.13 (MH⁺).

高血圧症

40

【0999】

GPR39遺伝子欠損が血圧を変化させるかどうかを調べるため、GPR39ノックアウトマウス(Cyagen社製)およびその野生型(WT)同胞の血圧をラジオテレメトリで測定し、意識のある無拘束マウスで数週間にわたり連続的に血圧をモニターすることを可能にした。図1は、MAPの概日変動(1時間毎)を示しており、通常食(0.4%Na)またはナトリウム欠乏食(0.1%Na)を与えた場合は2群間に差はない。しかし、高塩分食(4.0%NaCl添加)にすると、GPR39KOマウス(n=10)はWTマウスの高塩分食による血圧上昇から守られた(CombeR, MudgettJ, ElFertakL, ChampyMF, Ayme-DietrichE, Petit-DemouliereB, SorgT, HeraulTY, MadwedJB, Mon

50

assier L. How Does Circadian Rhythm Impact Salt Sensitivity of BP in Mouse? 2つの近縁種 C57BL/6を用いた研究。PLOS One. 2016 Apr 18; 11(4): e0153472) (WTマウスのBPは低塩分食から高塩分食に切り替えると一過性に上昇した)。WTマウスのBPの全体的な上昇は平均 12.6 ± 6.0 mmHg (ベースライン比、 $n=5$) だったのに対し、GPR39 KOマウスでは 5.0 ± 1.3 mmHg ($n=10$) でした ($p=0.075$)。GPR39 KOマウスの食塩誘発性高血圧に対する抵抗性は、高血圧、特にエポキシエイコサトリエン酸 (EET) の役割がよく知られている食塩感受性高血圧の治療のためにGPR39阻害剤を開発する根拠を提供するものである。

【1000】

EXAMPLE 34の急性静脈内投与が、自然発症高血圧ラット (SHR) のBPに及ぼす影響を決定した。図2は、 10 mg/kg より高い濃度で、EXAMPLE 34がSHRのBP (イソフルラン麻酔下で大腿動脈カテーテルを通して測定) を有意に減少させたことを示している。 10 mg/kg で、BPは15%減少し、 25 mg/kg で、減少率は投与前のベースラインの20%を超えた。実施例34は、100%PEG400からなるビヒクルに頸静脈からボラス注射でゆっくり投与し、投与後のBPの変化 (10分間の最低値) を投与前のベースラインに正規化した。これは、GPR39の薬理学的阻害が、確立された高血圧の動物モデルにおいて、急性にBPを低下させることを初めて証明したものである。

心臓発作 (急性心筋梗塞)

【1001】

冠動脈閉塞後の組織壊死における周皮細胞の役割を検討した (図3A)。左冠動脈を45分間閉塞し、2時間再灌流した野生型NG2-dsRedマウスは、内皮のCD31免疫標識で示されるように、健全な灌流毛細血管の数が著しく減少したのに対し、グローバルGPR39ノックアウトマウスでは毛細血管の灌流が著しく促進されていた (図3B)。梗塞サイズ/危険域 (AAR) 比も、グローバルGPR39ノックアウトマウス (図3C) および実施例34で処理したもの (図3D) で有意に小さかった。

リフローなし

【1002】

この現象は、心臓発作の際に動脈が開いているにもかかわらず、微小血管の灌流が不足していることを表し、予後不良の原因となる。梗塞サイズと死後の無再流動は同じ動物では測定できないので、再灌流後の無再流動における周皮細胞の役割を別の動物群で検討した。再灌流後、左冠動脈に灌流マーカーであるチオフラビンSを注入した。その後、左冠動脈を短時間再閉塞し、 $0.2\text{ mL Evans Blue (1\%)}$ を注入した。その後、心臓を摘出し、横方向に5-6片にスライスし、UV光 (この下ではチオフラビンSが青く蛍光を発する) 下で写真撮影して無再流域を特定し、標準照明下でAARを特定し、AARのパーセントで無再流域を表示した。グローバルGPR39ノックアウトマウスおよび野生型マウスに実施例34 (1.5 mg/kg i.v.) を投与したところ、コントロールと比較して無視できるほどのノーリフローゾーンを示した (図4A~D)。

10

20

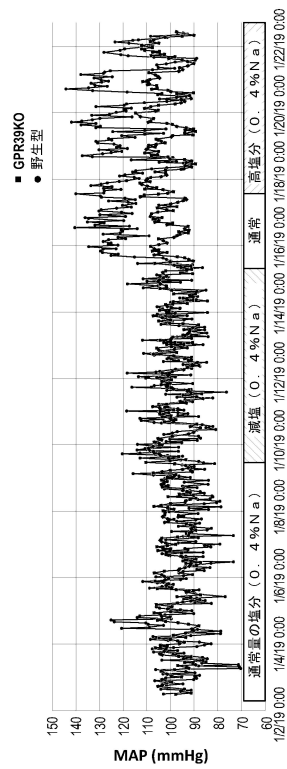
30

40

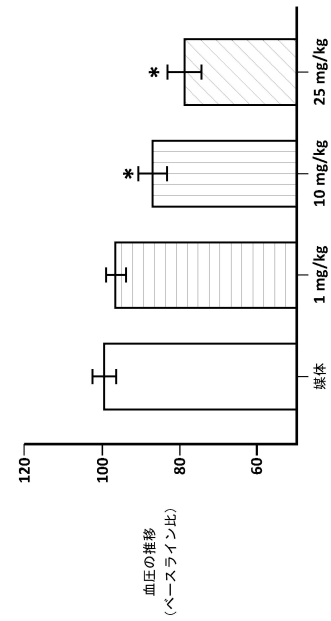
50

【図面】

【図 1】



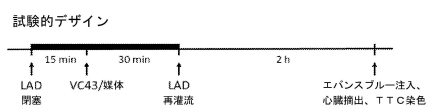
【図 2】



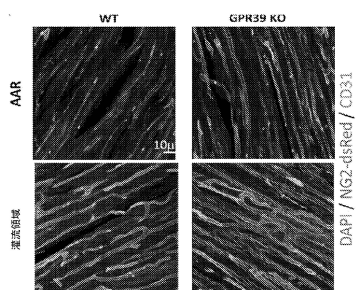
10

20

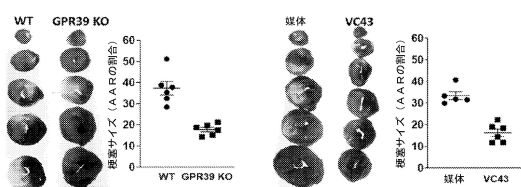
【図 3】



A



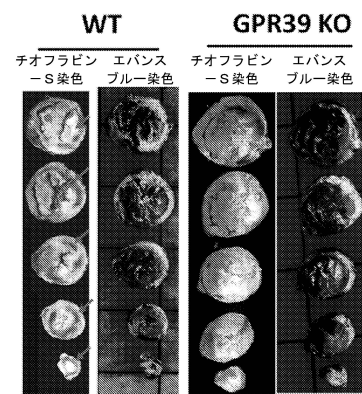
B



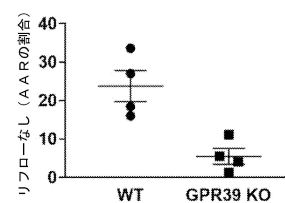
C

D

【図 4 - 1】



A



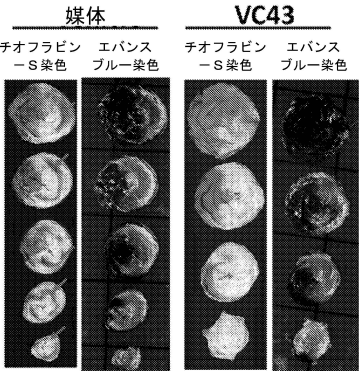
B

30

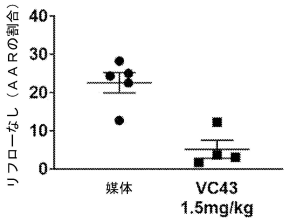
40

50

【図 4 - 2】



C



D

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月31日(2022.5.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[化1]

のうち、どちらである。

X_1 は、以下の群から選択される。

[化2]

n_a 、0、1、2の群から選択される整数である。

n_b 、0、1、2、3、4の群から選択される整数である。

但し、 $n_a + n_b$ の和が2以上4以下であること。

または X_1 と Z_1 が一緒になって式(Ia)の縮合環系を形成している。

[化3]

R_a は、水素および $C_1 - C_3$ アルキルの群から選択される。

20

X_2 は、以下の群から選択される。

[化4]

各例における波線は、各 X_1 および X_2 部分が結合している結合を表す。

Y_1 は、 $C(H)$ および N の群から選択される。

Y_2 は、 $C(H)$ 、 N 、 S 、および O の群から選択される。ただし、 Y_2 が O のとき R_4 は存在せず、 Y_2 が S のとき R_4 は存在しないか1回または2回存在することを条件とする。

ただし、 Y_1 、 Y_2 、1つ以上は C であることを条件とする。

Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、それぞれ独立して $C(H)$ および N の群から選択されるが、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 の2つ以上は N であってはならず、さらに、 R_2 と結合したときの Z_1 、 Z_2 、および Z_3 は、 C であるという但し書きが付されている。

30

R_1 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n_1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-NR^x$ 、 R^y 、フェニル、およびベンジルの群から選ばれ、 $C_1 - C_6$ アルキル基および $-(CH_2)_{n_1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルおよびベンジルの群の環は0、1、2、は、ハロゲン、 OH 、 CF_3 、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれた0、1、2、または3個の置換基で置換されており、 R^x および R^y はそれぞれ独立して H およびハロゲン、 OH 、 CF_3 、および $-O - C_1 - C_3$ アルキルの群から選ばれた0、1、2、または3個の置換基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれたものである。

n_1 は、0、1、2、3の群から選択される整数である。

R_2 は、炭素原子を介して結合したピリジニル、および窒素ヘテロ原子を介して結合し、3、4、5、6、7、または8個の環炭素原子と0、1、2、3、を含む単環式複素環または2環式もしくはスピロ環式複素環系の群から選択され、0、1、2、3、 N および O の群から選択される追加の環ヘテロ原子を有し、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_{n_1} - C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲンおよびフェニルの群から選択される0、1、2または3の置換基によって置換される R_2 単環式または二環式またはスピロ環式環系を提供する。

40

R_3 は1回以上存在し、独立に以下の群から選択される。

水素を使用している。

$-CO_2H$ または $-CO_2 - (C_1 - C_6$ アルキル)である。

$C_1 - C_6$ ハロゲン、 CF_3 、および OH の群から選択される0、1、2、3、4また

50

は5個の置換基で置換されたアルキルである。

フェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキルのそれぞれの環は、0、1、2、 $1_6C_1-C_6$ アルキル基は、さらにハロゲン、 $-CF_3$ 、およびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されている。

O、S、Nから独立に選ばれる1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5員または6員の複素環であって、OH、ハロゲン、ベンジル、 C_1-C_6 アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換され、 C_1-C_6 アルキル基がさらにハロゲンおよびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換された5員または6員の複素環であって、

R_4 は1回または2回存在し、独立してH、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。 $O-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)-NR^X R^Y$ 、フェニル、ベンジル、又は3、4、5、6、7、8、9を有する複素環式環。または10個の環原子のうち、1、2、3、または4個の環原子がN、O、およびSの群から選択され、 R^X および R^Y の各々は独立して、Hおよびハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基により置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。であり、 Y_2 が炭素である場合、 R_4 は、 $-O-C_1-C_6$ アルキルであってもよく、2つの R_4 がカルボシクルまたはヘテロシクルを形成していてもよい。

ここで、 $R_4C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_1-C_6$ アルキル、および $-O-C_1-C_6$ アルキル基と、 $-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シロアルキルおよび $-O-(CH_2)_{n_2}-C_3-C_6$ シロアルキル、フェニル、の環は、それぞれ独立して0、およびベンジル基は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CF_3 、OH、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する複素環の群から選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換されており、そのうち1、2、3、または4個の環原子がN、O、およびSの群から選択される、置換または非置換フェニル、および $-O-C_1-C_3$ アルキル。ただし、 Y_1 が窒素で、 Y_2 が炭素のとき、 R_4 は非置換ベンジルではなく、ただし、 Y_1 が窒素で、 Y_2 が窒素のとき、 R_4 は非置換ピリジニルまたは置換または非置換フェニルではない；

R_5 は、Hおよび C_1-C_6 アルキルの群から選択され、ここで $R_5C_1-C_6$ アルキル基は、さらにハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^X R^Y$ 、およびOHの群から選択される0、1、2、3、4または5の置換基によって置換される。ここで、 R^X および R^Y の各々は、独立して、Hおよびハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルの群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。

R_6 は、H、 C_1-C_6 アルキル、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環原子を有する複素環で、そのうち1、2、3、または4個の環原子がNのグループから選択され、OおよびSのグループから選択される。O、およびS、フェニル、およびベンジルであり、 $R_6C_1-C_6$ アルキル基は、さらに、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^X R^Y$ 、およびOHの群から選ばれる0、1、2、3、4または5の置換基で置換される。および R_6 フェニル基、ベンジル基および複素環の環は、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、ハロゲンの群から選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換される。 $-CF_3$ 、およびOHであり、 R^X および R^Y の各々は、独立して、Hおよびハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルの群から選択される。および n_2 各例では、0、1、2、3の群から選択される整数である。

ただし、 R_2 が X_2 にオルトする非置換のアゼパニル環である

[化5]

とき、 X_1 は部分であることを示す。

、 R_a は H、 R_1 は非置換のシクロプロピル、 X_2 は、
 Y_1 は N であり、a) Y_2 は O であり、b) Y_2 は N であり、 R_4 は H またはアルキルで
 あり、c) Y_2 は C であり、 R_4 は H、アルキルまたは $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキ
 ルで、 R_3 は H ではない、いずれかである。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 6]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 にお
 いて定義されるとおりである。

10

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 7]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 で定義されたとおりで
 ある。

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 8]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたと
 おりである。

20

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 9]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたと
 おりである。

【請求項 6】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

30

[化 10]

ここで、 X_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 に定義され
 たとおりである。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 11]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項
 1 に定義されたとおりである。

40

【請求項 8】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 12]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義さ
 れるとおりである。

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物
 。

[化 13]

50

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 10】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 14]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 11】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

10

[化 15]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 16]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 に定義されたとおりである。

20

【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 17]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 18]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

30

【請求項 15】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 19]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 16】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

40

[化 20]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 17】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 21]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

50

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 22]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 23]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 24]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 21】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 25]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 22】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 26]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 23】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 27]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 24】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式を有する化合物。

[化 28]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 25】

式を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化 29]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 26】

式を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化 30]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_a 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 27】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化31]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 28】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化32]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 29】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化33]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 30】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化34]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 31】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化35]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 32】

式を有する請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化36]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 で定義されたとおりである。

【請求項 33】

式 (1) を有する請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化37]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_4 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 34】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化38]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 35】

式を有する請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化39]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 において定義されるとおりである。

【請求項 36】

式を有する、請求項 1 に 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化40]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 37】

式を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化 41]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_3 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 38】

式を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化 42]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_4 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 39】

式を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化 43]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_3 、 n_a 、および n_b は、請求項 1 に定義されたとおりである。

【請求項 40】

式を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[化 44]

ここで、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_2 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 において定義されたとおりである。

【請求項 41】

請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 、 Z_2 、および Z_3 がそれぞれ C である化合物。

【請求項 42】

Z_1 、 Z_2 、および Z_3 がそれぞれ N である、請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_2 がそれぞれ C。

【請求項 44】

請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ C であり、 Z_2 は N である、化合物。

【請求項 45】

請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_3 はそれぞれ N であり、 Z_2 は C である、化合物。

【請求項 46】

請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_1 および Z_2 はそれぞれ N であり、 Z_3 は C である、化合物。

【請求項 47】

請求項 1～40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Z_2 および Z_3 はそれぞれ N であり、 Z_1 は C である、化合物。

【請求項 48】

R_2 が、以下の群から選択される、請求項 1～47 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化 45]

ここで、 R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、および $-CF_3$ から選択される。

【請求項 49】

10

20

30

40

50

R₂が、以下の群から選択される、請求項1～48のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化46]

【請求項50】

R₂が、以下の群から選択される、請求項1～49のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化47]

ここで、R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、－O－C₁－C₆アルキル、および－CF₃から選択される。

【請求項51】

R₂、以下の基である、請求項1～49のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[化48]

ここで、R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、－O－C₁－C₆アルキル、および－CF₃から選択される。

【請求項52】

請求項1～49のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、R₂、以下の群から選択されるものである。

[化49]

ここで、R₅およびR₆は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁－C₆アルキル、－O－C₁－C₆アルキル、および－CF₃から選択される。

【請求項53】

R₅およびR₆がそれぞれ独立して、水素、C₁－C₄アルキル、およびC₁－C₄アルコキシの群から選択される、請求項1～52のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項54】

R₅およびR₆がそれぞれ独立して、水素、C₁－C₃アルキル、およびC₁－C₃アルコキシの群から選択される請求項1～53のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項55】

請求項1～54のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、R₃が1～3回存在する、2回存在する、または1回だけ存在する；およびOPTIO NALL Y R₃が、水素、C₁－C₄アルキル、C₃－C₆シクロアルキル、－CF₃、－C₁－C₄アルキル－OH、フェニル、ベンジル、ピラゾリルおよびチオフェニルなる群から選ばれるいずれかである。ここで、フェニル、ピラゾリル、およびチオフェニル環は、ハロゲン、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、およびC₁－C₄アルコキシの群から選ばれる0、1、2または3の置換基で置換される。または、R₃が、フェニル、ベンジル、ピラゾリル、およびチオフェニルの群から選択され、ハロゲン、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、およびC₁－C₄アルコキシの群から選択される0、1、2、または3個の置換基によって置換される。

【請求項56】

請求項1、2、7、12、17、22、27、31および36のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、Y₁およびY₂がそれぞれNである化合物。

【請求項57】

請求項1、2、7、12、17、22、27、31および36のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、Y₁がN、Y₂がC(H)であることを特徴とする。

【請求項58】

請求項1、2、7、12、17、22、27、31および36のいずれかに記載の化合

10

20

30

40

50

物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Y_1 はC(H)であり、 Y_2 はNである化合物。

【請求項59】

請求項1～58のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 R_1 が、ハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルの群から選ばれる0、1、2または3の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルである、化合物。

【請求項60】

請求項1～58のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 R_1 が、ハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルの群から選ばれる0、1、2または3の置換基で置換された C_1-C_4 アルキルである、化合物。

10

【請求項61】

R_1 が、 $-(CH_2)_{n1}-C_3-C_6$ シクロアルキル、フェニル、およびベンジルの群から選択される、請求項1～58のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。ここで、 $-(CH_2)_{n1}-C_3-C_6$ シクロアルキル、フェニル、およびベンジル基の環は、ハロゲン、OH、 CF_3 、および $-O-C_1-C_3$ アルキルのグループから選ばれる0、1、2または3の置換基で置換される。

【請求項62】

請求項1、および7～26のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 R_a 、Hである化合物。

【請求項63】

R_a が C_1-C_3 アルキルである、請求項1および7～26のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項64】

請求項1、2～4、7、8、10、12、13、15、17、18、20、22、23、25、27、28、30～32、34、36、37、39のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 R_3 はHであることを特徴とする。

【請求項65】

請求項1、2～4、7、8、10、12、13、15、17、18、20、22、23、25、27、28、30～32、34、36、37、39のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 R_3 が C_1-C_3 アルキルであることを特徴とする。

30

【請求項66】

請求項1、2～4、7、8、10、12、13、15、17、18、20、22、23、25、27、28、30～32、34、36、37、39のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_3 が CO_2H および $-CO_2-(C_1-C_6$ アルキル)からなる群より選ばれることを特徴とする。

【請求項67】

請求項1、2～4、7、8、10、12、13、15、17、18、20、22、23、25、27、28、30～32、34、36、37、39のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_3 がフェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、の群から選ばれ、それぞれの環はフェニル、ベンジル、 C_3-C_6 シクロアルキル、および $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル基のそれぞれの環は、OH、ハロゲンおよび C_1-C_6 アルキルから選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換されており、 C_1-C_6 アルキル基はさらにハロゲン、 $-CF_3$ 、およびOHからなる群より選ばれる0、1、2、3、4または5個の置換基で置換される。

40

【請求項68】

請求項1、2～4、7、8、10、12、13、15、17、18、20、22、23、25、27、28、30～32、34、36、37、39のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩において、 R_3 がOから独立して選ばれる1、2、また

50

は 3 の環ヘテロ原子を含む 5 員または 6 員複素環の群から選ばれることを特徴とする、薬学的な塩。S、および N から独立に選択される 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素環であり、該 5 員または 6 員の複素環は OH、ハロゲンおよび C₁ - C₆ アルキルから選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基によって置換されており、C₁ - C₆ アルキル基はさらにハロゲンおよび OH から選ばれる 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基によって置換されることを示す。

【請求項 69】

請求項 1 および 38 ~ 40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 $n_a + n_b$ の和が 3 であることを特徴とする化合物。

【請求項 70】

請求項 1 および 38 ~ 40 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 $n_a + n_b$ の和が 4 であることを特徴とする化合物。

【請求項 71】

請求項 1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36 および 38 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R₄ がハロゲン、CF₃、OH および -O-C₁-C₃ アルキルからなる群から選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換された C₁-C₆ アルキルであることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 72】

請求項 1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36 および 38 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R₄ がハロゲン、CF₃、OH および -O-C₁-C₃ アルキルからなる群より選ばれる 0、1、2、3 個の置換基で置換された C₁-C₄ アルキルであることを示す塩。

【請求項 73】

請求項 1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36、38 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、R₄ が 0、1、2、3 個のハロゲンおよび OH で置換された C₁-C₄ アルキルであることを特徴とする。

【請求項 74】

請求項 1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36 および 38 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、R₄ が -(CH₂)_{n2}-C₃-C₆ シクロアルキルであることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。ここで、-(CH₂)_{n2}-C₃-C₆ シクロアルキル基のシクロアルキル環は、ハロゲン、CF₃、OH、および -O-C₁-C₃ アルキルの群から選ばれる 0、1、2 または 3 個の置換基で置換される。であり、n₂ は 0、1、2 および 3 の群から選択される整数である。

【請求項 75】

請求項 1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36、38 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容できる塩。R₄ がフェニルおよびベンジルの群から選ばれ、フェニルおよびベンジル群の環がハロゲン、CF₃、OH および -O-C₁-C₃ アルキルの群から選ばれる 0、1、2、3 個の置換基で置換されていることを特徴とする。

【請求項 76】

請求項 1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36 および 38 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R₄ が 3、4、5、6、7、8、9 または 10 の環原子を有する複素環式または複素芳香環であって、そのうち 1、2、3 または 4 の環原子は N、O および S のグループから選ばれ、また、R は、2、3、4 および 10 の環原子は、N、O および S のグループから選ばれる複素環式または複素芳香環である。ここで、フェニル基およびベンジル基の環

10

20

30

40

50

は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CF_3 、 OH 、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルの群から選ばれる0、1、2または3個の置換基で置換される。

【請求項77】

請求項1、2、5、7、9、12、14、17、19、22、24、27、29、31、33、36および38のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 Y_2 がCで、 ETHERR_4 がH、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルおよび $-\text{O}-\text{CH}_2$ $_{n2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択されてり、YはCで、 $-\text{O}-\text{CH}-\text{C}$ アルキルと、 $-\text{C}-\text{CO}-\text{CO}-\text{O}-\text{CLO}-\text{KIL}$ の群に属する。ここで、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基および $-\text{O}-\text{CH}_2$ $_{n2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルのシクロアルキル環は、それぞれ独立して、ハロゲンの群から選ばれる0、1、2または3の置換基によって置換される。 CF_3 、 OH 、および $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルOR2つの R_4 は、2～5個の環炭素原子およびNおよびOのグループから選択される1または2個の環ヘテロ原子を含む C_3-C_6 シクロアルキル炭素環または複素環を形成する。

10

【請求項78】

請求項77 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基および $-\text{O}-\text{CH}_2$ $_{n2}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキル環がそれぞれ独立してハロゲンおよび OH の群から選ばれる0、1、2または3の置換基により置換されている化合物。

【請求項79】

請求項1～78のいずれかから選択される化合物、実施例1～220から選択される化合物、式(I')の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量、および薬学的に許容されるキャリアまたは賦形剤からなる医薬組成物。

20

【請求項80】

医薬品の調製における、請求項1～78のいずれかから選択される化合物、実施例1～220から選択される化合物、式(I')の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の使用。

【請求項81】

医薬として使用するための、請求項1～78のいずれかから選択される化合物、実施例1～220から選択される化合物、式(I')の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩。

30

【請求項82】

対象におけるGPR39タンパク質の活性を阻害する方法であって、請求項1～78のいずれかから選択される化合物、実施例1～220から選択される化合物、式(I')、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としている対象に投与することを含む、該方法。

【請求項83】

それを必要とするヒトにおける高血圧の治療方法であって、請求項1～78のいずれかから選択される化合物、実施例1～220から選択される化合物、式(I')の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量を該ヒトに投与することを含む、方法。

40

【請求項84】

高血圧症が一次性高血圧症である、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

高血圧症が二次性高血圧症である、請求項83に記載の方法。

【請求項86】

高血圧症が治療抵抗性又は難治性高血圧症である、請求項83に記載の方法。

【請求項87】

高血圧症が肺高血圧症である、請求項83に記載の方法。

【請求項88】

ヒトにおける心不全の治療方法であって、請求項1～78のいずれかから選択される化

50

合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

【請求項 89】

それを必要とするヒトにおける乳癌の方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をヒトに投与することを含む、該方法。

【請求項 90】

それを必要とするヒトにおける胃腺癌の方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をヒトに投与することを含む、該方法。

10

【請求項 91】

ヒトにおける結腸上皮機能およびタイトジャンクションバリア完全性を促進または増強する方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

【請求項 92】

ヒトにおける潰瘍性大腸疾患を治療する方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

20

【請求項 93】

潰瘍性大腸疾患が潰瘍性大腸炎である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

潰瘍性大腸病がクローン病である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 95】

ヒトにおける炎症性腸疾患を治療する方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

30

【請求項 96】

ヒトにおける下痢を治療する方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩の薬学的有効量をそれを必要としているヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 97】

微小血管合併症を経験しているヒトへの麻酔薬の送達を増強する方法であって、請求項 1～78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1～220 から選択される化合物、式 (I')、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩、および薬学的に有効な量の麻酔薬をそれを必要としているヒトに投与することを含む、該方法。

40

【請求項 98】

ヒトが、糖尿病前症に関連する又は糖尿病によって引き起こされる微小血管合併症を経験している、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

ヒトが、糖尿病に関連する又は糖尿病によって引き起こされる微小血管合併症を経験している、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 100】

それを必要とするヒトにおける脳卒中を治療する方法であって、請求項 1～78 のい

50

れかから選択される化合物、実施例 1 ～ 220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容できる塩を薬学的に有効量ヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 101】

構成されるキット。

a) 1 つ以上の組成物であって、各組成物は、請求項 1 ～ 78 のいずれかから選択される化合物、実施例 1 ～ 220 から選択される化合物、式 (I') の化合物、または前述のいずれかの薬学的に許容される塩の薬学的有効量、および薬学的に許容されるキャリアまたは賦形剤；を含む、組成物と

b) それを必要とするヒトに 1 つまたは複数の組成物を投与するための指示書。

10

【請求項 102】

実施例 1 ～ 34、37 ～ 42、44、47、48、50、51、及び 53 ～ 220 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2021/030335
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☒ Claims Nos.: 3, 43(completely); 1, 2, 4-42, 44-105(partially) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
10	
20	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	
30	
40	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/030335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/16 C07D207/327 C07D211/34 C07D213/56 C07D217/02
C07D231/12 C07D233/04 C07D267/10 C07D279/12 C07D295/192
C07D401/10 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/10 C07D403/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE STN [Online] 4 November 2011 (2011-11-04), Chemdiv Inc.: "N-[3-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-4-[(4-phenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]phenyl]cyclopropanecarboxamide", XP055827573, retrieved from CHEMCATS Database accession no. 1340957-47-2 compound with CAS registry number 1340957-47-2 ----- -/--	1,2,4,9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2021

Date of mailing of the international search report

03/08/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/030335

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S. SATO ET AL: "Discovery and Characterization of Novel GPR39 Agonists Allosterically Modulated by Zinc", MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 90, no. 6, 17 October 2016 (2016-10-17), pages 726-737, XP055565010, DOI: 10.1124/mol.116.106112 the whole document -----	1,2, 4-42, 44-105

International Application No. PCT/ US2021/ 030335

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 3, 43(completely); 1, 2, 4-42, 44-105(partially)

The present claims relate to an extremely large number of possible compounds of formula (I) and use thereof as GPR39 antagonists. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only part of said compounds and use thereof i.e. for compounds according to formula (I-A) (see present claim 2) wherein the substituent R2 is between Z1 and CX2 and wherein said substituent R2 is a monocyclic heterocyclic ring or a bicyclic or spirocyclic ring system bound through a nitrogen heteroatom.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the present claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search was restricted to those claimed compounds and use thereof which appear to be supported i.e. to those compounds according to formula (I-A) (see present claim 2) wherein the substituent R2 is between Z1 and CX2 and wherein said substituent R2 is a monocyclic heterocyclic ring or a bicyclic or spirocyclic ring system bound through a nitrogen heteroatom.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
C 0 7 D	295/192 (2006.01)	C 0 7 D	295/192	C S P
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553	
C 0 7 D	267/10 (2006.01)	C 0 7 D	267/10	
C 0 7 D	491/20 (2006.01)	C 0 7 D	491/20	
C 0 7 D	231/06 (2006.01)	C 0 7 D	231/06	C
C 0 7 D	211/38 (2006.01)	C 0 7 D	211/38	
C 0 7 D	213/56 (2006.01)	C 0 7 D	213/56	
C 0 7 D	209/52 (2006.01)	C 0 7 D	209/52	
C 0 7 D	211/10 (2006.01)	C 0 7 D	211/10	
C 0 7 D	217/04 (2006.01)	C 0 7 D	217/04	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D	241/04 (2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D	217/06 (2006.01)	C 0 7 D	241/04	
C 0 7 D	211/18 (2006.01)	C 0 7 D	217/06	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	211/18	
C 0 7 D	213/40 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	213/74 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 5
C 0 7 D	211/22 (2006.01)	C 0 7 D	213/40	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	279/12 (2006.01)	C 0 7 D	211/22	
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	C 0 7 D	279/12	
C 0 7 D	401/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/541	
C 0 7 D	417/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/10	
C 0 7 D	403/04 (2006.01)	C 0 7 D	417/10	
C 0 7 D	413/06 (2006.01)	C 0 7 D	409/04	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	249/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/06	
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	241/26 (2006.01)	C 0 7 D	249/14	5 0 2
C 0 7 D	249/12 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
C 0 7 D	249/08 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
C 0 7 D	403/10 (2006.01)	C 0 7 D	241/26	
C 0 7 D	413/10 (2006.01)	C 0 7 D	249/12	5 1 1
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	249/08	5 1 1

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 265/30 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 491/08 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 295/155 (2006.01)
 C 0 7 D 207/327 (2006.01)

C 0 7 D 403/10
 C 0 7 D 413/10
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 403/14
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 265/30
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 491/08
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 295/155
 C 0 7 D 207/327

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 オレゴン州 9 7 2 3 9 ポートランド サウスウエスト バンクロフト ストリート
 0 6 9 0

(72)発明者 ナビル アルカイド

アメリカ合衆国 オレゴン州 9 7 2 3 9 ポートランド サウスウエスト バンクロフト ストリート
 0 6 9 0

(72)発明者 シャンティ ナガラジャン

アメリカ合衆国 オレゴン州 9 7 2 3 9 ポートランド サウスウエスト バンクロフト ストリート
 0 6 9 0

(72)発明者 アゴスティーノ チャンチューリ

イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ ヴィア フレミング 4

(72)発明者 ファブリッツィオ ミケーリ

イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ ヴィア フレミング 4

(72)発明者 テレサ セメラロ

イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ ヴィア フレミング 4

(72)発明者 イウニ マーガレット ローラ トリスト

イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ ヴィア フレミング 4

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA03 AA04 BB02 BB04 BB05 BB06 BB07 CC08 CC15
 CC16 EE01 EE02 EE04 FF01 FF02 FF05 GG01 HH04

4C055 AA01 BA01 BA02 BA28 BA34 BA52 BB10 BB19 CA01 DA01
 DA53 DB10 FA01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 BB06 BB08 BB09 CC19
 CC22 CC34 CC41 CC47 CC51 CC52 CC58 CC64 CC92 DD03 DD08
 DD10 DD12 DD19 DD22 DD25 DD31 DD34 DD54 EE01

4C071 AA01 BB01 CC01 CC02 CC21 DD13 EE13 FF05 FF06 JJ08

4C086 AA01 AA02 AA03 BC33 BC50 BC62 BC75 BC88 CB05 CB22
 CB29 GA07 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42
 ZA66 ZA73 ZB11 ZB26 ZC35 ZC41