

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5028484号
(P5028484)

(45) 発行日 平成24年9月19日 (2012. 9. 19)

(24) 登録日 平成24年6月29日 (2012. 6. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 241/04 (2006. 01)

C O 7 D 241/04 C S P

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 14 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-517160 (P2009-517160)
(86) (22) 出願日 平成19年6月26日 (2007. 6. 26)
(65) 公表番号 特表2009-541432 (P2009-541432A)
(43) 公表日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2007/056342
(87) 国際公開番号 W02008/000729
(87) 国際公開日 平成20年1月3日 (2008. 1. 3)
審査請求日 平成21年5月14日 (2009. 5. 14)
(31) 優先権主張番号 0612844.1
(32) 優先日 平成18年6月28日 (2006. 6. 28)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)
(31) 優先権主張番号 0711525.6
(32) 優先日 平成19年6月14日 (2007. 6. 14)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 397009934
グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
ー アベニュー グラクソ ウェルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome Hous
e, Berkeley Avenue G
reenford, Middlesex
UB6 ONN, Great Brita
in
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

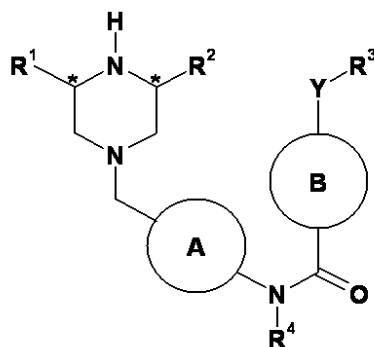
(54) 【発明の名称】 GPR38受容体媒介疾患の治療に有用なピペラジニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



(I)

〔式中、

Aは、ハロゲン、C₍₁₋₄₎アルキルおよびC₍₁₋₄₎アルコキシから選択される置換基1個で置換されていてもよい、フェニルまたは6員ヘテロアリアル環であり；

R¹およびR²は、独立して、HまたはC₍₁₋₄₎アルキルであり；

R³は、置換されていてもよいフェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール環または5員もしくは6員複素環であり；

Bは、炭素原子を介してアミドの炭素と結合している、置換されていてもよいフェニル、6員ヘテロアリール環または6員複素環であり；

Yは、結合手、NH、N-C₍₁₋₄₎アルキル、O、C=O、またはCH₂であり；

R⁴は、水素、C₍₁₋₄₎アルキルまたはC₍₁₋₄₎アルコキシアルキルであり；

R³またはBが置換されている場合、それは、ハロゲン、C₍₁₋₄₎アルキル、C₍₁₋₄₎アルコキシ、C₍₃₋₇₎シクロアルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、フェニル、NH₂、NHR⁵、NR⁵R⁶、NHCOR⁵、NHSO₂R⁵、C(O)CF₃、C(O)C₍₁₋₄₎アルキル、C(O)C₍₃₋₇₎シクロアルキル、C(O)OC₍₁₋₄₎アルキル、C(O)OC₍₃₋₇₎シクロアルキル、OC(O)C₍₁₋₄₎アルキル、OC(O)C₍₃₋₇₎シクロアルキル、CONH₂、CONHR⁵、CONR⁵R⁶、SOR⁶、SO₂CF₃、SO₂R⁶、OSO₂R⁶、OSO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHR⁵、SO₂NR⁵R⁶から各々独立して選択される1個、2個または3個の置換基を有してもよく、ここで、R⁵およびR⁶は、同一であっても異なってもよく、C₍₁₋₄₎アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル、またはハロゲンで置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリールを表す]

で示される化合物またはその塩。

【請求項2】

Aがハロゲン、C₍₁₋₄₎アルキルおよびC₍₁₋₄₎アルコキシから選択される置換基1個で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり；および／または

R¹が水素またはメチルであり；および／または

R²が水素またはメチルであり；および／または

R³が置換されていてもよいフェニル、モルホリニルまたはピペリジニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリルであり；および／または

Bが置換されていてもよいフェニル、ピペリジニル、ピリミジニルまたはピリジルであり；および／または

YがNH、O、CH₂、C=Oまたは結合手であり；および／または

R⁴が水素、メチル、エチル、メトキシエチルまたはイソプロピルである、

請求項1記載の式(I)で示される化合物またはその塩。

【請求項3】

R¹およびR²が水素以外であり、ピペラジンC^{*}炭素が3R, 5S-立体配置を有する、請求項1～2いずれか1項記載の化合物。

【請求項4】

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

1-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

6-(4-フルオロフェニル)-N, 2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(4-モルホリニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピフェニルカルボキシアミド、

6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

1-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(1-ピペリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(3-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

4-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、

6-(3-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(4-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

4-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、

N-(4-{[(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-3-ピリジンカルボキシアミド、

2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、

N-(4-{[(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド、

4-[(2-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、

3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、

3-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、

6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

2-(4-フルオロフェニル)-N,4-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-5-ピリミジンカルボキシアミド、

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-5-ピリミジンカルボキシアミド、

6-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ビフェニルカルボキシアミド、

4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ビフェニルカルボキシアミド、

10

20

30

40

50

6-(2-シアノフェニル)-N, 2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[4-(1-ピペラジニルメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-[(2-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(3-フルオロフェニル)-N, 2-ジメチル-N-[4-(1-ピペラジニルメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド、

10

6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-N, 2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(3-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-(2-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

6-[(3-シアノフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

20

N-(2-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド、

5-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、

5-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、

N-(2-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド、

5-[(3-シアノフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、

30

5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、

1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

N-(3-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド、

N-(3-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド、

40

1-[(3-シアノフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

1-[(4-シアノフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド、

6-(3-フルオロフェニル)-N-(1-メチルエチル)-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

N-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、

50

6-(3-フルオロフェニル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 6-(4-フルオロ-1-ピペリジニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 N-メチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド、
 N-エチル-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(3-ピリジニルオキシ)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(6-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-3-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 5-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 5-(3-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 N-メチル-5-[3-(メチルオキシ)フェニル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 N-メチル-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 5-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-メチル-5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(6-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-3-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 N,2'-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3,4'-ビピリジン-6-カルボキシアミド、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
 N-(3-クロロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド、
 N,2'-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2,4'-ビピリジン-5-カルボキシアミド、

10

20

30

40

50

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(2-ピリジニル)ベンズアミド、
N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(2-ピリミジニル)ベンズアミド、
N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド、
N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジンカルボキシアミド、
N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}ベンズアミド、
またはその塩
である化合物。

10

【請求項5】

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミドまたはその塩である化合物。

【請求項6】

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩である化合物。

20

【請求項7】

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-メチル-5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミドまたはその塩である化合物。

【請求項8】

治療剤として用いるための請求項1～7いずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

GPR38受容体を介して媒介される状態または障害の治療に用いるための請求項1～7いずれか1項記載の化合物またはその医薬上許容される塩であって、状態または障害が胃食道逆流症；機能性ディスぺプシア；過敏性腸症候群；便秘症；偽性腸閉塞；術後または他の処置後の麻痺性イレウス；嘔吐；糖尿病によって引き起こされ、および／または他の薬物の投与によって引き起こされるか、または経腸栄養療法を受けている患者において引き起こされる胃内容うっ滞もしくは胃運動性低下；クローン病；結腸炎；癌および／またはその治療に伴う悪液質；食欲／代謝関連悪液質；および失禁である、化合物またはその医薬上許容される塩。

30

【請求項10】

請求項1～7いずれか1項記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、GPR38受容体を介する状態または障害の治療に用いるための薬剤であって、状態または障害が胃食道逆流症；機能性ディスぺプシア；過敏性腸症候群；便秘症；偽性腸閉塞；術後または他の処置後の麻痺性イレウス；嘔吐；糖尿病によって引き起こされ、および／または他の薬物の投与によって引き起こされるか、または経腸栄養療法を受けている患者において引き起こされる胃内容うっ滞もしくは胃運動性低下；クローン病；結腸炎；癌および／またはその治療に伴う悪液質；食欲／代謝関連悪液質；および失禁である、薬剤。

40

【請求項11】

請求項1～7いずれか1項記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項12】

請求項11記載の医薬組成物の調製方法。

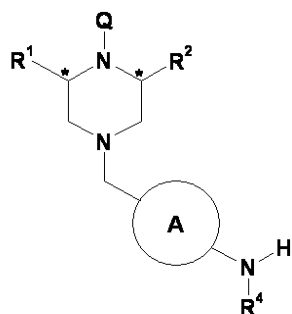
【請求項13】

請求項1記載の式(I)で示される化合物またはその塩の製造方法であって、アミド結

50

合の形成に適した条件を使用して、式 (I I) :

【化 2】



(I I)

10

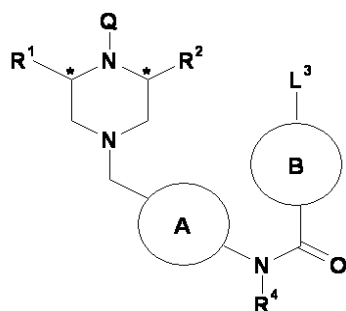
[式中、 R^1 、 R^2 、A および R^4 は、請求項 1 における定義と同じであり、Q は、水素または適当な窒素保護基である] で示される化合物および式 $R^3-Y-B-C(=O)-L^1$ [式中、 R^3 、B および Y は、請求項 1 における定義と同じであり、 L^1 は、脱離基である] で示される化合物を反応させることを含む方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物またはその塩の製造方法であって、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムおよびトリエチルアミンからなる群から選択される好適な塩基の存在下であってよく、好適な遷移金属触媒系を使用してよく、式 (V I I I) :

20

【化 3】



(V I I I)

30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、A および B は、請求項 1 における定義と同じであり、Q は、請求項 1 3 における定義と同じであり、 L^3 は、脱離基を表す] で示される化合物および式 M^1-Y-R^3 [式中、 R^3 および Y は、請求項 1 における定義と同じであり、 M^1 は、水素または金属残基を表す] で示される化合物を反応させ、その後、以下の反応：

a. 請求項 1 記載の式 (I) で示される 1 つの化合物を請求項 1 記載の式 (I) で示される別の化合物に変換すること；

b. 保護基を除去すること；

40

c. そのようにして形成された化合物の好適な医薬上許容される塩または溶媒和物を形成すること

の 1 つまたはそれ以上を行ってもよい、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬理活性を有する新規ベンジルピペラジン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および様々な傷害の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

GPR38は、ペプチドモチリンに対して高親和性を有する7回膜貫通Gタンパク質共役受容体であり〔非特許文献1〕、内因性モチリンがその活性の全てまたはほとんどをこの受容体を介して発揮することが示唆されている。

【0003】

モチリンは、胃腸管および特に十二指腸－空腸領域中の内分泌様細胞内に多量に存在する22アミノ酸ペプチドである。空腹の間、該ペプチドは、胃内での複雑な活性を移動させるフェーズIIIの開始に関連することが知られており〔非特許文献2〕、運動促進活性のメカニズムにおける役割を示唆する。モチリンはまた、摂食、偽摂食、胃膨満の間に、または経口もしくは静脈内栄養投与により腸から放出され〔非特許文献3；非特許文献4〕、摂食の間の運動パターンの調節におけるこのペプチドのさらなる役割を示唆する。

10

【0004】

動物またはヒトにおいて、モチリンは、空腹状態および摂食状態のどちらの間でも、胃腸運動を増強すること、ならびに胃内容排出および肛門に向けての腸推進力を促進することが以前から知られている。この活性は、主に、少なくとも腸のコリン作動性興奮機能の促進によるものと考えられ〔非特許文献5〕、恐らく、迷走神経の活性化にも関与しているであろう〔非特許文献6〕。加えて、高濃度のモチリンは、直接、筋肉の僅かな収縮を誘起する〔非特許文献5〕。

【0005】

抗生物質エリスロマイシンは、その従前に記載された抗生物質特性に加えて、モチリンの胃腸活性を模倣することが示された〔非特許文献7を参照〕。最近、エリスロマイシンは、GPR38受容体を活性化することが示され、モチリンの機能を模倣するその能力が確認された〔非特許文献8〕。加えて、この非ペプチドモチリン受容体アゴニストの利用能のおかげで、モチリン受容体アゴニストの臨床的可能性を試験するために、少なくともいくつかの臨床試験を試みることができた。これらの試験は、一貫して、機能性ディスペプシアおよび糖尿病性胃不全麻痺のような胃不全麻痺に伴う様々な状態において胃内容排出を増強する能力を示した。また、エリスロマイシンは、ヒトにおいて下部食道括約筋圧を高めることが示されており、これは胃内容排出の増強と共に胃食道逆流症（GERD）の治療における役割を示唆している。最後に、エリスロマイシンは、腸推進活性を促進するために使用されており、偽性閉塞、および結腸運動障害を伴う状態の治療における臨床的使用が見出された〔非特許文献7〕。

20

30

【0006】

結果として、GPR38受容体でのアゴニストは、モチリンの活性を模倣するであろうし、運動性低下に伴う胃腸障害、特に、GERD、機能性ディスペプシア（FD）および過敏性腸症候群（IBS）のような機能性腸障害の治療における臨床的有用性を見出すであろうと考えられる。該化合物は、原因が知られており、かつ、GI運動が低下する他のGI状態の治療にも有用であろう。かかる状態としては、ニューロパシーを伴うもののような様々な疾患および／または他の薬物の投与により引き起こされる便秘症、偽性腸閉塞、術後もしくはある種の他の操作後の麻痺性イレウス、糖尿病のような種々の疾患および／または他の薬物の投与によってまたは経腸栄養療法を受けている患者において引き起こされる胃内容うっ滞もしくは胃運動性低下が挙げられる。興味深いことに、モチリンまたはエリスロマイシンの迷走神経を活性化する能力、この神経と摂食行動の変化との関連性〔例えば、非特許文献9〕、および肥満に関連する遺伝子座のマーカー（D13S257－13q14.11からD13S258－13q21.33まで）の範囲内のGPR38の染色体位置〔Ensemblに基づく：13q21.1（58.46－59.46 Mb）〕〔非特許文献10〕はまた、GPR38受容体でのアゴニスト活性が、胃腸運動の促進に加えて、少なくともある程度の食欲抑制または悪液質が存在するこれらの患者における摂食行動を促進することを示唆している。かかる活性は、この受容体でのアゴニストが、例えば癌の治療に関連するかまたは癌自体の存在による症状の治療における臨床的有用性を見出すであろうということを示している。

40

【0007】

50

モチリン受容体アゴニストの胃腸運動を促進する能力に加えて、モチリン遺伝子多形性とクローン病との関連性〔非特許文献 1 1〕および結腸炎の間のモチリン受容体密度の変化〔非特許文献 1 2〕は、一般に炎症性腸状態の治療のためのモチリン受容体でのアゴニストについての有用性を示唆する。

【0008】

最後に、GPR38 はまた、胃腸管の外側の領域にも見られる。これらの領域としては、下垂体、脂肪組織、膀胱、および脳の特定の野が挙げられる。前者は、成長ホルモン分泌促進因子の放出のような下垂体機能の促進における臨床的有用性を示唆しており、脂肪組織内での存在は、再度、体重管理における役割を示唆しており、膀胱内での存在は、失禁の治療におけるこの受容体でのアゴニストの役割を示唆している。脳内での GPR38 の存在は、既に記載された胃腸有用性および摂食有用性を裏付けているが、加えて、広範囲に及ぶ迷走神経－視床下部機能における受容体の関与を示唆している。

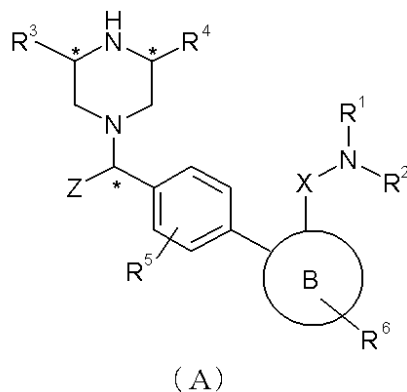
【0009】

特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4 および特許文献 5 は、胃腸運動に関する障害において使用するための GPR38 を標的とするエリスロマイシン誘導体をクレームに記載している。特許文献 6、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9 および特許文献 10 には、GPR38 受容体の一連の小分子アンタゴニストが開示されている。特許文献 11 および特許文献 12 には、ペプチドアゴニストが開示されている。特許文献 13、特許文献 14、特許文献 15、特許文献 16 および非特許文献 13 には、一連の小分子アゴニストが開示されている。特許文献 17 および特許文献 18 は、哺乳動物のモチリチンまたはグレリン受容体のアゴニストまたはアンタゴニストである大環状化合物を開示している。特許文献 19 は、エリスロマイシン誘導体を開示している。

【0010】

特許文献 20 は、GPR38 受容体のアゴニストとして活性を有する、式 (A)：

【化 1】

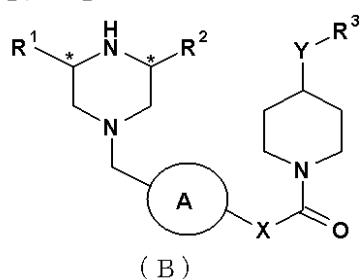


で示される化合物を開示している。

【0011】

特許文献 21 は、GPR38 受容体のアゴニストとして活性を有する、式 (B)：

【化 2】



で示される化合物を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開第94/10185号

【特許文献2】欧州特許出願公開第838469号明細書

【特許文献3】国際公開第98/23629号

【特許文献4】独国特許出願公開第19805822号明細書

【特許文献5】米国特許第6165985号明細書

【特許文献6】国際公開第99/21846号

【特許文献7】国際公開第01/85694号

10

【特許文献8】国際公開第01/68620号

【特許文献9】国際公開第01/68621号

【特許文献10】国際公開第01/68622号

【特許文献11】特開平07-138284号公報

【特許文献12】欧州特許出願公開第807639号明細書

【特許文献13】特開平09-249620号公報

【特許文献14】国際公開第02/092592号

【特許文献15】国際公開第05/027637号

【特許文献16】米国特許出願公開第2005/065156号明細書

【特許文献17】国際公開第05/012331号

20

【特許文献18】国際公開第05/012332号

【特許文献19】国際公開第06/127252号

【特許文献20】国際公開第07/007018号

【特許文献21】国際公開第07/012479号

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Feighner et al., Science 1999, 284, 2184

【非特許文献2】Boivin et al., Dig. Dis. Sci. 1992, 37, 1562

【非特許文献3】Christofides et al., Gut 1979, 20, 102

【非特許文献4】Bormans et al., Scand. J. Gastroenterol. 1987, 22, 781

30

【非特許文献5】Van Assche et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 267

【非特許文献6】Mathis & Malbert, Am. J. Physiol. 1998, 274, G80

【非特許文献7】Peeters, in Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51

【非特許文献8】Carreras et al., Analyt. Biochem. 2002, 300, 146

【非特許文献9】Furness et al., Auton. Neurosci. 2001, 92, 28

【非特許文献10】Feitosa et al., Am. J. Hum. Genet. 2002, 70, 72

【非特許文献11】Annese et al., Dig. Dis. Sci. 1998, 43, 715-710

【非特許文献12】Depoortere et al., Neurogastroenterol. Motil. 2001, 13, 55

【非特許文献13】Li et al., (2004, Journal of Medicinal Chemistry, 47(7) p1704-1708)

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

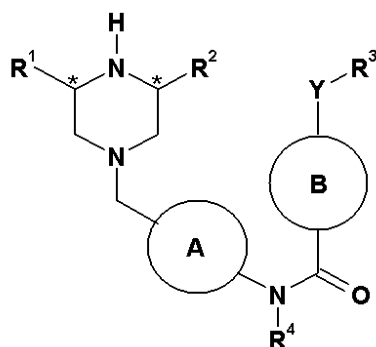
この度、GPR38受容体のアゴニストを提供する、構造上新規なクラスの化合物が見出された。

【課題を解決するための手段】

【0015】

したがって、本発明は、式(I)：

【化 3】



(I)

10

〔式中、

A は、ハロゲン、 $C_{(1-4)}$ アルキルおよび $C_{(1-4)}$ アルコキシから選択される置換基 1 個で置換されていてもよい、フェニルまたは 6 員ヘテロアリール環であり；

R^1 および R^2 は、独立して、H または $C_{(1-4)}$ アルキルであり；

R^3 は、置換されていてもよいフェニル、ヘテロアリール環または複素環であり；

B は、炭素原子を介してアミドの炭素と結合している、置換されていてもよいフェニル、6 員ヘテロアリール環または 6 員複素環であり；

20

Y は、結合手、NH、 $N-C_{(1-4)}$ アルキル、O、 $C=O$ 、または CH_2 であり；

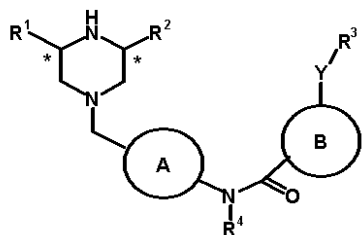
R^4 は、水素、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシアリールである]

で示される化合物およびその塩（以下、「本発明の化合物」と称される）を提供する。

【0016】

本発明はまた、式 (IA)：

【化 4】



(I)

30

〔式中、

A は、ハロゲン、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシで置換されていてもよい、フェニルまたは 6 員ヘテロアリール環であり；

R^1 および R^2 は、独立して、H または $C_{(1-4)}$ アルキルであり；

R^3 は、置換されていてもよいフェニル、ヘテロアリール環または複素環であり；

B は、炭素原子を介してアミドの炭素と結合している、置換されていてもよいフェニル、6 員ヘテロアリール環または 6 員複素環であり；

40

Y は、結合手、NH、 $N-C_{(1-4)}$ アルキル、O、 $C=O$ 、または CH_2 であり；

R^4 は、水素または $C_{(1-4)}$ アルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

R^3 または B が置換されている場合、それは、ハロゲン、 $C_{(1-4)}$ アルキル、 $C_{(1-4)}$ アルコキシ、 $C_{(3-7)}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、フェニル、 NH_2 、 NHR^5 、 NR^5R^6 、 $NHCOR^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 、 $C(O)CF_3$ 、 $C(O)C_{(1-4)}$ アルキル、 $C(O)C_{(3-7)}$ シクロアルキル、 $C(O)$

50

OC₍₁₋₄₎アルキル、C(O)OC₍₃₋₇₎シクロアルキル、OC(O)C₍₁₋₄₎アルキル、OC(O)C₍₃₋₇₎シクロアルキル、CONH₂、CONHR⁵、CONR⁵R⁶、SOR⁶、SO₂CF₃、SO₂R⁶、OSO₂R⁶、OSO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHR⁵、SO₂NR⁵R⁶から各々独立して選択される1個、2個または3個の置換基を有してもよく、ここで、R⁵およびR⁶は、同一であっても異なってもよく、C₍₁₋₄₎アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル、またはハロゲンで置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロアリアルを表す。

【0018】

一の実施態様では、R³は、フッ素、塩素、シアノ、CONH₂、メチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシによって置換されている。

10

【0019】

一の実施態様では、Bは、メチルによって置換されている。

【0020】

基として、またはアルコキシもしくはヒドロキシアルキルのような基の一部としての「アルキル」なる用語は、あらゆる異性体形態の直鎖または分枝鎖アルキル基をいう。「C₍₁₋₄₎アルキル」なる用語は、最少で1個、最高で4個の炭素原子を含有する上記定義のアルキル基をいう。かかるアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルが挙げられる。かかるアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。

20

【0021】

好適なC₍₃₋₇₎シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

【0022】

本明細書で用いる場合、「ハロゲン」なる用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素(I)をいい、「ハロ」なる用語は、ハロゲン：フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)およびヨード(-I)をいう。

【0023】

「ヘテロアリアル環」なる用語は、1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む5員または6員不飽和芳香環を表す。ヘテロアリアルなる用語が5員の基を表す場合、それは、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を含有し、さらに1~3個の窒素原子を含有してもよい。ヘテロアリアルが6員の基を表す場合、それは、1~3個の窒素原子を含有する。かかる5員または6員ヘテロアリアル環の例としては、ピロリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアジアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フラザニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルが挙げられる。

30

【0024】

「複素環」なる用語は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和または部分飽和5員または6員環を表す。かかるヘテロサイクリル基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルが挙げられる。

40

【0025】

本発明の一の実施態様では、Aは、置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

【0026】

本発明の一の実施態様では、R¹は、水素またはメチルである。

【0027】

本発明の一の実施態様では、R²は、水素またはメチルである。

【0028】

50

本発明の一の実施態様では、 R^3 は、置換されていてもよいフェニル、モルホリニル、ピペリジニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリルである。さらなる実施態様では、 R^3 は、置換されていてもよいフェニル、モルホリニルまたはピペリジニルである。

【0029】

本発明の一の実施態様では、Bは、置換されていてもよいフェニル、ピペリジニル、ピリミジニルまたはピリジルである。

【0030】

本発明の一の実施態様では、Yは、NH、O、 CH_2 、C=Oまたは結合手である。

【0031】

本発明の一の実施態様では、 R^4 は、水素、メチル、エチル、メトキシエチルまたはイソプロピルである。さらなる実施態様では、 R^4 は、メチルである。

【0032】

本発明の一の実施態様では、
Aは、置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり；および／または
 R^1 は、水素またはメチルであり；および／または
 R^2 は、水素またはメチルであり；および／または
 R^3 は、置換されていてもよいフェニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；および／または
Bは、置換されていてもよいフェニル、ピペリジニル、ピリミジニルまたはピリジルであり；および／または
Yは、NH、O、 CH_2 、C=Oまたは結合手であり；および／または
 R^4 は、メチルである；およびその塩である。

【0033】

本発明の別の実施態様では、
Aは、置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり；および／または
 R^1 は、水素またはメチルであり；および／または
 R^2 は、水素またはメチルであり；および／または
 R^3 は、置換されていてもよいフェニル、モルホリニル、ピペリジニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリルであり；および／または
Bは、置換されていてもよいフェニル、ピペリジニル、ピリミジニルまたはピリジルであり；および／または
Yは、NH、O、 CH_2 、C=Oまたは結合手であり；および／または
 R^4 は、水素、メチル、エチル、メトキシエチルまたはイソプロピルである；およびその塩である。

【0034】

本発明は、上記にて記載した置換基のあらゆる組合せを網羅すると理解されるべきである。

【0035】

本発明のさらなる実施態様では、(ピペラジニル)メチレン基と $[-N(R^4)-C(=O)-B-Y-R^3]$ 基とは、環A上でお互いに対してパラ位であり（ここで、Bは、置換されていてもよいフェニルまたはピリジルを表す）、[(ピペラジニル)メチレン-A-N(R^4)-C(=O)-]基と $[-Y-R^3]$ 基とは、環B上でお互いに対してパラ位またはメタ位である。

【0036】

式(I)で示される化合物には、置換基の性質に依存して、「*」を付けた炭素原子のようなキラル炭素原子が存在するものがあり、したがって、式(I)で示される化合物は、立体異性体として存在することがある。本発明は、エナンチオマー、ジアステレオ異性体およびそれらの混合物（例えば、ラセミ化合物）を包含する式(I)で示される化合物の立体異性体のようなあらゆる光学異性体に及ぶ。異なる立体異性体形態は、慣用の方法

10

20

30

40

50

により1つのものを他のものから分離または分割することができるか、または、慣用の立体選択的合成法または不斉合成法により所定の異性体を得ることができる。R¹およびR²がともにメチルである式(I)で示される好ましい化合物は、ピペラジンC*炭素が3R, 5S-立体配置を有するものである。R¹およびR²のうち一方がメチルであり、他方が水素である式(I)で示される好ましい化合物は、ピペラジンC*炭素がS-立体配置を有するものである。

【0037】

本明細書の化合物には、種々の互変異性体形態で存在し得るものがあり、本発明は、かかる互変異性体の全てを包含するものと解されるべきである。

【0038】

本発明の好適な化合物は、以下のものである：

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E1)、

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E2)、

1-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド(E3)、

6-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E4)、

6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E5)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(4-モルホリニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E6)、

4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピフェニルカルボキシアミド(E7)、

6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E8)、

1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド(E9)

、

1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド(E10)、

1-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド(E11)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(1-ピペリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E12)、

6-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E13)、

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E14)、

6-(3,4-ジフルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E15)、

6-(3-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E16)、

4-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E17)、

6-(3-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E18)、

6-(4-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E19)、

10

20

30

40

50

4-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E20)、

N-(4-{[(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-3-ピリジンカルボキシアミド(E21)、

2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E22)、

N-(4-{[(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド(E23)、

4-[(2-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E24)、

3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E25)、

3-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E26)、

6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E27)、

2-(4-フルオロフェニル)-N,4-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-5-ピリミジンカルボキシアミド(E28)、

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-5-ピリミジンカルボキシアミド(E29)、

6-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E30)、

6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E31)、

4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピフェニルカルボキシアミド(E32)、

4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピフェニルカルボキシアミド(E33)、

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[4-(1-ピペラジニルメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド(E34)、

6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E35)、

6-[(2-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E36)、

6-(3-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-N-[4-(1-ピペラジニルメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド(E37)、

6-(2-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E38)、

6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E39)、

6-(2-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E40)、

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E41)、

6-(3-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E42)、

6-[(3-シアノフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-

10

20

30

40

50

- 1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 43)、
 N-(2-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド (E 44)、
 5-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド (E 45)、
 5-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド (E 46)、
 N-(2-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド (E 47)、
 5-[(3-シアノフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド (E 48)、
 5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド (E 49)、
 1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド (E 50)、
 1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド (E 51)、
 N-(3-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド (E 52)、
 N-(3-フルオロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド (E 53)、
 1-[(3-シアノフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド (E 54)、
 1-[(4-シアノフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド (E 55)、
 6-(3-フルオロフェニル)-N-(1-メチルエチル)-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 56)、
 N-エチル-6-(3-フルオロフェニル)-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 57)、
 6-(3-フルオロフェニル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 58)、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 59)、
 6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 60)、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 61)、
 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド (E 62)、
 6-(4-フルオロ-1-ピペリジニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E 63)、

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E64)、

N-メチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E65)

N-エチル-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E66)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(3-ピリジニルオキシ)-3-ピリジンカルボキシアミド(E67)、

6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E68)、

6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E69)、

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(6-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-3-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E70)、

5-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E71)、

5-(3-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E72)、

N-メチル-5-[3-(メチルオキシ)フェニル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E73)、

N-メチル-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E74)、

5-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E75)、

6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(6-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-3-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E76)、

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-メチル-5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E77)、

N,2'-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3,4'-ビピリジン-6-カルボキシアミド(E78)、

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E79)、

N-(3-クロロ-4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド(E80)、

N,2'-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2,4'-ビピリジン-5-カルボキシアミド(E81)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(2-ピリジニル)ベンズアミド(E82)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(2-ピリミジニル)ベンズアミド(E83)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド(E84)、

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(1H-ピロール-1-イル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E85)、

10

20

30

40

50

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}ベンズアミド(E86)、
5-(4-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E87)、
6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E88)、
N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(6-メチル-3-ピリジニル)ベンズアミド(E89)、
N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(2-ピラジニル)ベンズアミド(E90)、
6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E91)、
6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-2-ピリジンカルボキシアミド(E92)、
2-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)ベンズアミド(E93)、
およびその塩。

【0039】

本発明の一の実施態様は、6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミドまたはその塩である。

【0040】

本発明のさらなる実施態様は、6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩である。

【0041】

本発明の一の実施態様は、6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-メチル-5-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミドまたはその塩である。

【0042】

「本発明の化合物」の範囲内には、式(I)で示される化合物の全ての塩、溶媒和物、水和物、錯体、多形体、プロドラッグ、放射能標識誘導体、立体異性体および光学異性体が包含される。

【0043】

式(I)で示される化合物は、その酸付加塩を形成することができる。当然のことながら、医薬用途について、式(I)で示される化合物の塩は、医薬上許容されるべきである。好適な医薬上許容される塩は、当業者には明らかであろうし、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されているもの、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸；および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸で形成される酸付加塩が挙げられる。式(I)で示される化合物には、1当量またはそれ以上の酸で酸付加塩を形成するものがある。本発明は、全ての起こり得る化学量論形態および非化学量論形態をその範囲内に包含する。

【0044】

式(I)で示される化合物およびその塩は、結晶形または非結晶形で製造され得、結晶形の場合、水和化または溶媒和化されてもよい。本発明は、化学量論的水和物または溶媒和物ならびに可変量の水および/または溶媒を含有する化合物をその範囲内に包含する。

【0045】

医薬上許容されない対イオンまたは会合溶媒を有する塩および溶媒和物は、例えば式(I)で示される他の化合物およびそれらの医薬上許容される塩の製造における中間体とし

10

20

30

40

50

ての使用について、本発明の範囲内である。

【0046】

加えて、式（I）で示される化合物は、プロドラッグとして投与され得る。本明細書で使用する場合、式（I）で示される化合物の「プロドラッグ」は、患者への投与後に最終的にインビボにて式（I）で示される化合物を遊離する化合物の機能的誘導体である。式

（I）で示される化合物のプロドラッグとしての投与により、当業者は、以下の1つまたはそれ以上を行うことが可能になる：（a）インビボでの化合物の作用発現を変更する；（b）インビボでの化合物の作用期間を変更する；（c）インビボでの化合物の運搬または分布を変更する；（d）インビボでの化合物の溶解度を変更する；および（e）化合物の副作用または化合物により経験する他の困難を克服する。プロドラッグを製造するために使用される典型的な機能的誘導体としては、インビボにて化学的または酵素的に開裂される化合物の修飾が挙げられる。ホスフェート、アミド、エステル、チオエステル、カーボネートおよびカルバメートの製造を含むかかる修飾は、当業者に周知である。

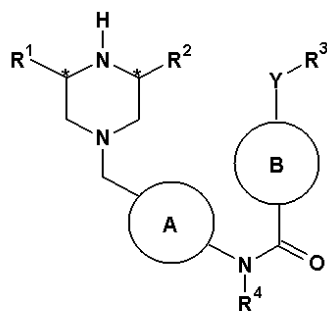
【0047】

本発明はまた、1個またはそれ以上の原子が、自然界にて通常見られる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子と置き換えられたこと以外は本明細書に記載されるものと同一である同位体標識化合物を含む。本発明の化合物に取り込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体が挙げられ、例えば、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{125}I が挙げられる。上記同位体および／または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 、 ^{14}C のような放射性同位体に取り込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム同位体（すなわち、 ^3H ）および炭素-14同位体（すなわち、 ^{14}C ）は、それらの製造の容易さおよび検出能のために特に好ましい。 ^{11}C および ^{18}F 同位体は、PET（陽電子放射型断層撮影）に特に有用であり、 ^{125}I 同位体は、SPECT（単一光子放射型コンピュータ断層撮影）に特に有用であり、全て、脳画像診断に有用である。さらに、ジユテリウム（すなわち、 ^2H ）のようなより重い同位体の置換は、大きい代謝安定性から生じるある種の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の減少をもたらすことができ、故に、状況によっては好ましいことがある。本発明の同位体標識化合物は、一般に、下記スキームおよび／または下記実施例に記載されている方法を行い、次いで、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識試薬を用いることにより製造され得る。

【0048】

さらなる態様では、本発明は、上記で定義した式（I）：

【化5】



(I)

で示される化合物またはその塩の製造方法であって、アミド結合の形成に適した条件を使用して式（I I）：

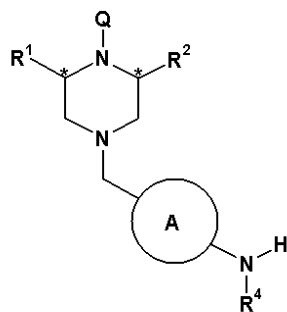
10

20

30

40

【化 6】



(I I)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、Aおよび R^4 は、上記定義と同じであり、Qは、水素または好適な窒素保護基、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル (Cbz) である) で示される化合物および式 $R^3-Y-B-C(=O)-L^1$ (式中、 R^3 、BおよびYは、上記定義と同じであり、 L^1 は、脱離基、例えば、ハロゲン、アルカノイルオキシまたはスルホニルオキシである) で示される化合物を反応させることを含む方法を提供する。例えば、 L^1 がハロゲンを表す場合、該反応は、ジクロロメタンのような不活性溶媒中にてトリエチルアミンのような好適な塩基を使用して行うことができる。

20

【0049】

その後、以下の反応のうち1つまたはそれ以上を行ってもよい：

- a) 式 (I) で示される1つの化合物を式 (I) で示される別の化合物に変換すること；
- b) 保護基を除去すること；
- c) そのようにして形成された化合物の好適な医薬上許容される塩または溶媒和物を形成すること。

【0050】

別法として、上記で定義した式 (I) で示される化合物またはその塩は、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド樹脂または1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDC) のような好適なカップリング試薬の存在下で；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) の存在下であってもよく；ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物のような好適な溶媒中で、上記で定義した式 (I I) で示される化合物を式 $R^3-Y-B-C(=O)-OH$ (式中、 R^3 、BおよびYは、上記定義と同じである) で示される化合物と反応させることを含む方法によって製造され得る。

30

【0051】

その後、以下の反応のうち1つまたはそれ以上を行ってもよい：

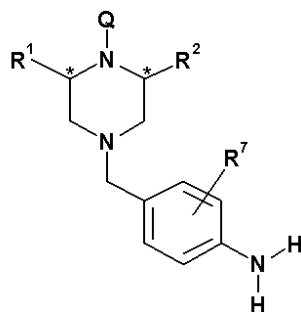
- a) 式 (I) で示される1つの化合物を式 (I) で示される別の化合物に変換すること；
- b) 保護基を除去すること；
- c) そのようにして形成された化合物の好適な医薬上許容される塩または溶媒和物を形成すること。

40

【0052】

Aが1,4-フェニレン基を表す式 (I I) で示される化合物は、還元アミノ化に適した条件を使用して；例えば、水素化ホウ素ナトリウムのような好適な還元剤の存在下で、メタノールのような好適な溶媒中にて、ナトリウムメトキシドのような好適な塩基の存在下であってもよく、式 (I I I)：

【化 7】



(I I I)

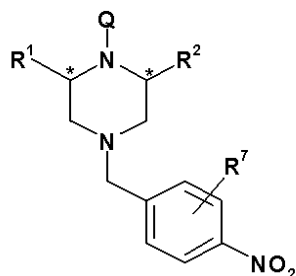
10

(式中、 R^1 および R^2 は、上記定義と同じであり、 R^7 は、Aについて上記にて定義したフェニレン基における任意の置換を表し、Qは、水素または好適な窒素保護基、例えば、tert-ブチルオキシカルボニル (B o c) またはベンジルオキシカルボニル (C b z) である) で示される化合物と R^4 を得るのに適したアルデヒド、ケトンまたはエノールエーテルとの反応によって製造することができる。

【0053】

式 (I I I) で示される化合物は、還元に適した条件を使用して式 (I V) :

【化 8】



(I V)

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 およびQは、上記定義と同じである) で示される化合物を反応させること、例えば、QがB o cである場合、パラジウム-炭または白金-炭のような好適な触媒の存在下で、メタノールのような好適な溶媒中にて、水酸化カリウムまたはトリエチルアミンのような好適な塩基の存在下であってもよい水素化により製造することができる。別法として、QがB o cまたはC b zである場合、該反応は、塩化アンモニウムのような好適なプロトン源の存在下、水性メタノールのような好適な溶媒中にて鉄粉のような好適な金属還元剤を使用して行うことができる。

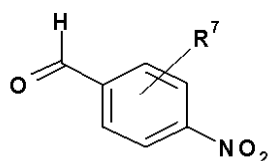
30

【0054】

式 (I V) で示される化合物は、還元アミノ化に適した反応条件を使用して、例えば、ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタンのような好適な溶媒中にてトリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で、式 (V) :

40

【化 9】

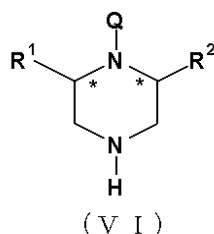


(V)

(式中、 R^7 は、上記定義と同じである) で示される化合物と式 (V I) :

50

【化 10】

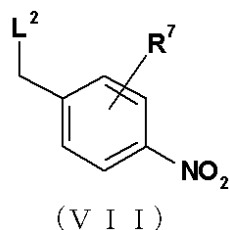


(式中、 R^1 、 R^2 およびQは、上記定義と同じである)で示される化合物との反応により製造することができる。 10

【0055】

別法として、式(IV)で示される化合物は、アルキル化反応に適した条件を使用して、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒およびヒューニツヒ塩基のような好適な塩基を使用して、式(VII)：

【化 11】



20

(式中、 R^7 は、上記定義と同じであり、 L^2 は、ハロゲン、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシのような脱離基を表す)で示される化合物と上記で定義した式(VI)で示される化合物との反応によって製造することができる。

【0056】

式(VII)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、または、文献に記載の方法と類似の方法によって製造することができる(例えば、WO 03/053972、WO 03/037898を参照)。 30

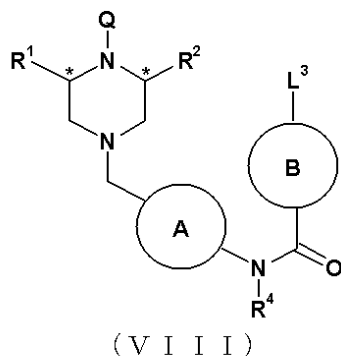
【0057】

上記にて定義した式 $R^3-Y-B-C(=O)-L^1$ で示される化合物は、脱離基の導入に適した試薬との反応、例えば、 L^1 が塩素である場合、触媒N,N-ジメチルホルムアミドの存在下にて塩化チオニルまたは塩化オキサリルでの処理により式 $R^3-Y-B-C(=O)-OH$ で示される化合物から製造することができる。

【0058】

式(I)で示される化合物の別の製造方法は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミンのような好適な塩基の存在下であってもよく、酢酸パラジウム/BINAP、塩化銅(I)/2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオンまたはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のような好適な遷移金属触媒系を使用してもよく、式(VIII)： 40

【化 1 2】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、A、BおよびQは、上記定義と同じであり、 L^3 は、ハロゲンまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシのような脱離基を表す)で示される化合物と式 M^1-Y-R^3 (式中、 R^3 およびYは、上記定義と同じであり、 M^1 は、水素、金属残基(例えば、アルカリ金属塩、トリアルキルスタンニル)またはボロン酸である)で示される化合物との反応を含む。

【0059】

その後、以下の反応うち1つまたはそれ以上を行ってもよい：

- a) 式(I)で示される1つの化合物を式(I)で示される別の化合物に変換すること；
- b) 保護基を除去すること；
- c) そのようにして形成された化合物の適当な医薬上許容される塩または溶媒和物を形成すること。

20

【0060】

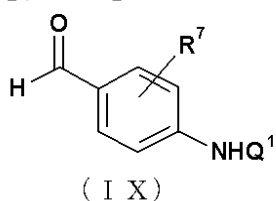
式(V I I I)で示される化合物は、上記した方法と同様および／または類似の方法を使用して、上記で定義した式(I I)で示される化合物と式 $L^3-B-C(=O)-L^1$ または $L^3-B-C(=O)-OH$ (式中、 L^1 、 L^3 およびBは、上記定義と同じである)で示される化合物との反応によって製造することができる。

【0061】

式(I I I)で示される化合物の別の製造方法は、上記した還元アミノ化に適した条件下での上記で定義した式(V I)で示される化合物と式(I X)：

30

【化 1 3】



(式中、 R^7 は、上記定義と同じであり、 Q^1 は、好適な保護基、例えば、アセチルである)で示される化合物との反応、次いで、 Q^1 を除去するのに適した脱保護工程を含む。

40

【0062】

式(I X)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、または、カルボン酸のアルデヒドへの変換のための一般的な方法を使用して、対応するカルボン酸から製造することができる。例えば、M. B. Smith & J. March, Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, J Wiley & Sons, 2001, Chapter 19, p. 1506-1604を参照。

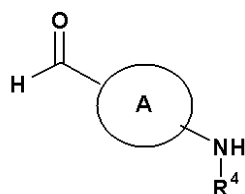
【0063】

Aが置換されていてもよい1,4-フェニレン基、置換されていてもよい2,5-ピリジル基または置換されていてもよい3,6-ピリジル基を表す式(I I)で示される化合物の別の製造方法は、上記のような還元アミノ化に適した条件下での、上記にて定義した式

50

(V I) で示される化合物と式 (X) :

【化 1 4】



(X)

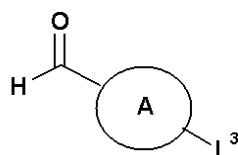
10

(式中、A および R⁴ は、上記定義と同じである) で示される化合物との反応を含む。

【0064】

A が置換されていてもよい 1,4-フェニレン基または置換されていてもよい 2,5-ピリジル基を表し、R⁴ が上記定義と同じである式 (X) で示される化合物は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)/キサントホスのような好適な遷移金属触媒系の存在下、炭酸セシウムのような好適な塩基の存在下、ジオキサンのような好適な溶媒中での式 (X I) :

【化 1 5】



(X I)

20

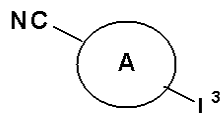
(式中、A は、置換されていてもよい 1,4-フェニレン基または置換されていてもよい 2,5-ピリジル基を表し、L³ は、上記定義と同じである) で示される化合物と式 R⁴NHQ¹ (式中、R⁴ は、上記定義と同じであり、Q¹ は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) のような好適な窒素保護基である) で示される化合物との反応; 次いで、好適な脱保護工程によって製造することができる。

30

【0065】

A が置換されていてもよい 1,4-フェニレン基または置換されていてもよい 2,5-ピリジル基を表す式 (X I) で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、またはトルエンのような好適な溶媒中での式 (X I I) :

【化 1 6】



(X I I)

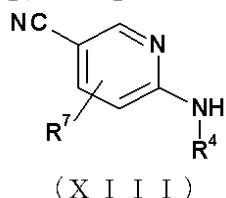
40

(式中、A は、置換されていてもよい 1,4-フェニレン基または置換されていてもよい 2,5-ピリジル基を表し、L³ は、上記定義と同じである) で示される化合物と水素化ジイソブチルアルミニウムのような好適な還元剤との反応により製造することができる。

【0066】

A が置換されていてもよい 3,6-ピリジル基を表す式 (X) で示される化合物は、トルエンのような好適な溶媒中での式 (X I I I) :

【化 1 7】



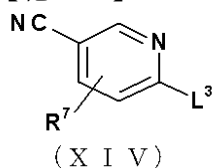
(式中、 R^4 は、上記定義と同じであり、 R^7 は、ピリジン基における任意の置換を表す)で示される化合物と水素化ジイソブチルアルミニウムのような好適な還元剤との反応により製造することができる。

10

【0 0 6 7】

R^4 が上記定義と同じであり、 R^7 が $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシでのピリジン基の任意の置換を表す式 (X I I I) で示される化合物は、THFのような好適な溶媒中、適当な塩基の存在下であってもよい、式 (X I V) :

【化 1 8】



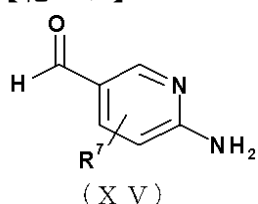
20

(式中、 R^7 は、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシでのピリジン基の任意の置換を表し、 L^3 は、上記定義と同じである)で示される化合物と式 R^4NH_2 で示される化合物との反応によって製造することができる。

【0 0 6 8】

Aが置換されていてもよい3,6-ピリジル基を表す式 (I I I) で示される化合物の別の製造方法は、上記のような還元アミノ化に適した条件下での上記にて定義した式 (V I) で示される化合物と式 (X V) :

【化 1 9】



30

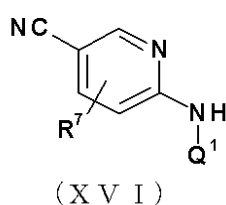
(式中、 R^7 は、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシでのピリジン基の任意の置換を表す)で示される化合物との反応を含む。

【0 0 6 9】

40

式 (X V) で示される化合物は、ギ酸の存在下、水のような好適な溶媒中での式 (X V I) :

【化 2 0】

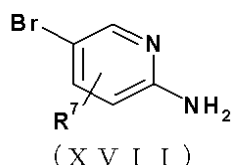


50

(式中、 R^7 は、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシでのピリジン基の任意の置換を表し、 Q^1 は、トリフルオロアセチルのような好適な保護基である)で示される化合物とニッケル／アルミニウム合金のような好適な還元剤との反応により製造することができる。

【0070】

式(XVI)で示される化合物は、DMFのような好適な溶媒中での式(XVII)：
【化21】



10

(式中、 R^7 は、 $C_{(1-4)}$ アルキルまたは $C_{(1-4)}$ アルコキシでのピリジン基の任意の置換を表す)で示される化合物とシアン化銅(I)との反応、次いで、アミノ基の好適な保護により製造することができる。 Q^1 がトリフルオロアセチルである場合、該保護は、2,6-ルチジンのような好適な塩基の存在下にてジクロロメタンのような好適な溶媒中で無水トリフルオロ酢酸を使用して行うことができる。

【0071】

式(V)、(VI)、(XII)、(XIV)および(XVII)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、文献に記載されているか、または、類似もしくは同様の方法により製造することができる。

20

【0072】

式 $R^3-Y-B-C(=O)-OH$ で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、文献に記載されているか、または類似もしくは同様の方法により製造することができる(例えば、WO 2003/068749、WO 2004/072069、WO 2005/016928、WO 2003/027061、WO 2005/016915、WO 1997/025309、WO 2005/047278、WO 2002/016356、WO 2007/041634およびWO 2005/073210を参照)。

【0073】

式 $L^3-B-C(=O)-L^1$ で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、文献に記載されているか、または類似もしくは同様の方法により製造することができる。

30

【0074】

上記方法のいくつかはその方法の間にある種の反応性置換基を保護することが必要であり得ることは当業者には当然理解されるであろう。Greene T.W. & Wuts P.G.M., *Protective groups in organic synthesis*, 2nd Edition, New York, Wiley (1991)に記載されているもののような標準的な保護および脱保護技術を使用することができる。例えば、第一および第二アミンは、フタルイミド、トリフルオロアセチル、ベンジル、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジロキシカルボニルまたはトリチル誘導体として保護され得る。カルボン酸基は、エステルとして保護され得る。アルデヒドまたはケトン基は、アセタール、ケタール、チオアセタールまたはチオケタールとして保護され得る。かかる基の脱保護は、当該技術分野で周知の慣用方法を使用して行われる。例えば、tert-ブチルオキシカルボニルのような保護基は、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、イソプロパノールまたはその混合物のような適当な溶媒中で塩酸またはトリフルオロ酢酸のような酸を使用して除去され得る。

40

【0075】

塩は、適当な酸または酸誘導体との反応により慣用的に製造され得る。

【0076】

本発明はまた、 R^1 、 R^2 、 R^4 、AおよびBが式(I)についての定義と同じであり、Qが水素またはtert-ブチルオキシカルボニル(BOC)もしくはベンジロキシカルボ

50

ニル（CBZ）のような好適な保護基であり、 L^3 がハロゲンまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシのような脱離基である、上記の式（I I）および（V I I I）で示される化合物を提供する。これらの化合物は、本発明の化合物の製造における中間体として有用である。

【0077】

本発明の化合物のGPR38に対する効力および有効性は、本明細書に記載するようにヒトクロン化受容体に対して行われるFLIPRアッセイによって測定することができる。式（I）で示される化合物は、本明細書に記載のFLIPR（FLuorometric Imaging Plate Reader）機能アッセイを用いて、GPR38受容体での部分または完全アゴニスト活性を有することが立証された。

10

【0078】

したがって、式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、GPR38受容体を介して媒介される状態または障害の治療において有用である。特に、式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、ある種の胃腸障害、例えば、胃食道逆流症、機能性ディスぺプシア、過敏性腸症候群、便秘症、偽性腸閉塞、術後または他の処置後の麻痺性イレウス、嘔吐、糖尿病のような種々の疾患および／または他の薬物の投与によってまたは経腸栄養療法を受けている患者において引き起こされる胃内容うっ滞もしくは胃運動性低下、または、クローン病、結腸炎、癌のような進行疾患および／またはその治療に伴う悪液質、ならびに失禁のような他の障害（以下、「本発明の障害」と記す）の治療において有用である。

20

【0079】

本明細書で使用される「治療」とは、予防、および確立した症状の軽減を含んでいると解すべきである。

【0080】

かくして、本発明はまた、特にGPR38受容体により媒介される状態または障害の治療において、治療物質として使用するための式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩を提供する。特に、本発明は、胃腸障害、例えば、胃食道逆流症、機能性ディスぺプシア、過敏性腸症候群、便秘症、偽性腸閉塞、術後または他の処置後の麻痺性イレウス、嘔吐、糖尿病のような種々の疾患および／または他の薬物の投与によってまたは経腸栄養療法を受けている患者において引き起こされる胃内容うっ滞もしくは胃運動性低下、クローン病、結腸炎、癌のような進行疾患および／またはその治療に伴う悪液質、ならびに失禁のような他の障害の治療において治療剤として使用するための式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩を提供する。

30

【0081】

本発明はまた、ヒトを含む哺乳動物におけるGPR38受容体により媒介され得る状態または障害の治療方法であって、該患者に式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩の治療上安全かつ有効な量を投与することを含む方法を提供する。

【0082】

別の態様では、本発明は、GPR38受容体により媒介される状態または障害の治療において使用するための薬物の製造における式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩の使用を提供する。

40

【0083】

治療において式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩を使用するためには、それらは、通常、標準的な製薬プラクティスに従って医薬組成物に製剤化されるであろう。本発明はまた、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0084】

さらなる態様では、本発明は、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体または賦形剤を混合することを含む、医薬組成物の調製方法を提供する。

50

【0085】

好適には周囲温度および大気圧での、混合により調製することができる本発明の医薬組成物は、通常、経口投与、非経口投与または直腸投与に適しており、そのまま、錠剤、カプセル剤、経口液体製剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、復元可能な散剤、注射用もしくは輸液用液剤または懸濁剤、または坐剤の剤形であり得る。経口投与用組成物が一般に好ましい。

【0086】

経口投与のための錠剤およびカプセル剤は、単位投与剤形であってよく、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；錠剤化滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；および許容される湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような慣用的な賦形剤を含有することができる。錠剤は、通常の製薬プラクティスにおいて周知の方法に従ってコーティングすることができる。

【0087】

経口液体製剤は、例えば、水性もしくは油性懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤の剤形であり得るか、または、使用前の水または他の適当なビヒクルによる復元のための乾燥製剤の剤形であり得る。かかる液体製剤は、慣用の添加剤、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性ビヒクル（食用油、例えば、扁桃油、油性エステル、エチルアルコールまたは精製植物油を包含し得る）、保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）、ならびに、必要に応じて慣用のフレーバー剤または着色剤、必要に応じて緩衝塩および甘味剤を含有することができる。経口投与用製剤は、好適には、活性化合物またはその医薬上許容される塩を制御放出させるように処方され得る。

【0088】

非経口投与について、流体単位投与剤形は、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩および滅菌ビヒクルを使用して調製される。注射用製剤は、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩および滅菌ビヒクルを使用した、保存剤を添加していてもよい、単位投与剤形、例えば、アンプル剤または反復投与剤形で提供され得る。当該組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルションのような形態をとることができ、懸濁化剤、安定剤および／または分散剤のような処方化剤を含有することができる。別法として、活性成分は、使用前に好適なビヒクル（例えば、滅菌パイロジェン不含水）により復元するための粉末形態であってよい。当該化合物は、ビヒクルおよび使用濃度に依存して、ビヒクルに懸濁または溶解することができる。液剤の調製において、当該化合物は、注射用に溶解し、濾過滅菌した後、好適なバイアルまたはアンプルに充填し、密封することができる。有利には、ビヒクルに局所麻酔薬、保存剤および緩衝剤のような補助剤を溶解する。安定性を増強するために、当該組成物をバイアルに充填した後に冷凍させ、水を減圧除去することができる。非経口懸濁剤は、当該化合物をビヒクルに溶解させる代わりに懸濁させること、および滅菌を濾過によって行うことができないこと以外は実質的に同様の方法で調製される。当該化合物は、滅菌ビヒクルに懸濁させる前にエチレンオキシドに暴露させることによって滅菌することができる。有利には、当該組成物に界面活性剤または湿潤剤を含ませて当該化合物の均一な分布を容易にすることができる。

【0089】

ローション剤は、水性または油性基剤を用いて製剤化でき、一般に、1種類またはそれ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤も含有する。滴剤は、1種類またはそれ以上の分散剤、安定剤、可溶化剤または懸濁化剤を含む水性または非水性基剤を用いて製剤化できる。それらはまた、保存剤を含有していてもよい。

【0090】

式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩はまた、例えばカカオ脂または他のグリセリドのような慣用の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸剤のような直腸用組成物に製剤化され得る。

【0091】

式（I）で示される化合物または医薬上許容される塩はまた、デポー製剤としても製剤化され得る。かかる長期作用性製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉注射により投与され得る。かくして、例えば、式（I）で示される化合物または医薬上許容される塩は、好適な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として、製剤化され得る。

10

【0092】

鼻腔内投与については、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩は、好適な定量型または単位投与型装置を介する投与のための液剤として、または、別法として、好適な送達装置を用いる投与のための好適な担体との粉末混合物として、製剤化され得る。かくして、式（I）で示される化合物またはその医薬上許容される塩は、経口投与、口腔投与、非経口投与、局所投与（眼および鼻を含む）、デポー投与もしくは直腸投与のために、または、吸入もしくはインサフレーションによる投与（口または鼻を介する）に適当な剤形に製剤化することができる。

【0093】

20

式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、ペッサリー剤、エアゾール剤、または滴剤（例えば、点眼剤、点耳剤または点鼻剤）の剤形での局所投与のために製剤化することができる。軟膏剤およびクリーム剤は、例えば、好適な増粘剤および／またはゲル化剤の添加を伴って水性または油性基剤を用いて製剤化することができる。目への投与のための軟膏剤は、滅菌した成分を使用して無菌方法で製造することができる。

【0094】

当該組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%～99重量%、例えば10～60重量%の活性物質を含有することができる。上記障害の治療に使用する化合物の用量は、通常のように、障害の重篤度、患者の体重、および他の類似の因子に伴って変化するであろう。しかしながら、概括的な手引きとして、好適な単位用量は、0.05～1000mg、より好適には、1.0～500mgまたは1.0～200mgであり得、かかる単位用量は、1日1回よりも多く、例えば、1日2回または3回投与することができる。かかる治療は、数週間または数ヶ月間に及ぶことができる。

30

【0095】

式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、配合剤において使用することができる。例えば、式（I）で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、胃酸を減少させる活性をもつ1種類またはそれ以上の化合物；胃食道逆流を軽減する活性をもつ1種類またはそれ以上の化合物；特にびらん性または非びらん性食道炎を軽減するために使用される場合には、食道胃の刺激または炎症を軽減する活性をもつ1種類またはそれ以上の化合物；鎮痛活性をもつ1種類またはそれ以上の化合物；および／または運動性および疼痛に対する混合活性をもつ1種類またはそれ以上の化合物と併用することができる。

40

【0096】

胃酸の軽減に活性をもつ化合物の例としては、H₂受容体アンタゴニスト、アシッドポンプアンタゴニストおよびプロトンポンプ阻害剤が挙げられる。胃食道逆流を軽減する活性をもつ化合物の例としては、GABA-Bでのアゴニストが挙げられる。鎮痛活性をもつ化合物の例としては、ニューロキニン受容体（NK₁、2、3）、TRPV1およびナトリウムチャネルにて活性な化合物が挙げられる。運動性および疼痛に対する混合活性をもつ化合物の例としては、CRF2アンタゴニスト、5-HT₃アンタゴニストもしくは

50

オクトレオチド、またはsst2受容体にて活性な他の分子が挙げられる。

【0097】

本明細書にて引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

【0098】

以下の記載例および実施例は、本発明の化合物の製造を例示する。

【実施例】

【0099】

10

分析用LCMSシステムについての条件、ハードウェアおよびソフトウェア

(I)

ハードウェア

Agilent 1100 Gradient Pump

Agilent 1100 Autosampler

Agilent 1100 DAD Detector

Agilent 1100 Degasser

Agilent 1100 Oven

Agilent 1100 Controller

Waters ZQ Mass Spectrometer

20

Sedere Sedex 55、Sedere Sedex 85またはPolymer

Labs PL-ELS-2100

【0100】

ソフトウェア

Waters MassLynx version 4.0 SP2

【0101】

カラム

使用したカラムは、Waters Atlantisであり、その寸法は4.6mm×50mmである。固定相粒径は、3μmである。

【0102】

30

溶媒

A： 水性溶媒＝水＋0.05%ギ酸

B： 有機溶媒＝アセトニトリル＋0.05%ギ酸

【0103】

方法

使用した一般的な方法は5分間の実行時間を有する。

【表1】

時間／分	%B
0	3
0.1	3
4	97
4.8	97
4.9	3
5.0	3

40

【0104】

流速

上記方法は、3ml／分の流速を有する。

【0105】

(II)

50

ハードウェア

Waters Acquity Binary Solvent Manager

Waters Acquity Sample Manager

Waters Acquity PDA

Waters ZQ Mass Spectrometer

Sedere Sedex 85、Sedere Sedex 75、Polymer Labs

PL-ELS-2100

【0106】

ソフトウェア

Waters MassLynx version 4.1

10

【0107】

カラム

使用したカラムは、Waters Acquity BEH UPLC C18であり、その寸法は、2.1mm×50mmである。固定相粒径は、1.7 μmである。

【0108】

溶媒

A： 水性溶媒＝水＋0.05%ギ酸

B： 有機溶媒＝アセトニトリル＋0.05%ギ酸

弱洗浄＝メタノール：水（1：1）

強洗浄＝水

20

【0109】

方法

使用した一般的な方法は2分間の実行時間を有する。

【表2】

時間／分	% B
0	3
0.1	3
1.5	97
1.9	97
2.0	3

30

【0110】

- ・上記方法は1ml／分の流速を有する。
- ・一般的な方法についての注入容量は0.5 μlである。
- ・カラム温度は40度である。
- ・UV検出範囲は220～330nmである。

【0111】

Open Access Mass Directed Auto Prep System (MDAP) の条件

40

ハードウェア

Open Access Mass Directed Prep装置は、以下のものからなる：

1 Waters 600 Gradient pump

1 Waters 2767 inject/collector

1 Waters Reagent manager

1 MicroMass ZQ Mass Spectrometer

1 Gilson Aspec - waste collector

1 Gilson 115 post-fraction UV detector

1 Computer System

50

【0112】

ソフトウェア

MicroMass MassLynx v4.0

【0113】

カラム

使用したカラムは、典型的には、Supelco LCABZ++カラムであり、その寸法は、内径20mm×長さ100mmである。固定相粒径は5μmである。

【0114】

溶媒

A： 水性溶媒＝水＋0.1%ギ酸

10

B： 有機溶媒＝MeCN：水（95：5）＋0.05%ギ酸

調製用溶媒＝MeOH：水（80：20）＋50mM酢酸アンモニウム

ニードル洗浄溶媒＝MeOH：水：DMSO（80：10：10）

【0115】

方法

目的化合物の分析的保持時間に依存して5つの方法のうちの1つを使用することができる。

全て、15分の実行時間を有しており、該実行時間は、10分間の勾配、次いで、5分間のカラムフラッシュおよび再平衡化工程を有する。

MDP 1.5－2.2＝B 0～30%

20

MDP 2.0－2.8＝B 5～30%

MDP 2.5－3.0＝B 15～55%

MDP 2.8－4.0＝B 30～80%

MDP 3.8－5.5＝B 50～90%

【0116】

流速

上記の方法は全て、20mL／分の流速を有する。

【0117】

(II)

ハードウェア

30

Waters 2525 Binary Gradient Module

Waters 515 Makeup Pump

Waters Pump Control Module

Waters 2767 Inject Collect

Waters Column Fluidics Manager

Waters 2996 Photodiode Array Detector

Waters ZQ Mass Spectrometer

Gilson 202 fraction collector

Gilson Aspec waste collector

【0118】

40

ソフトウェア

Waters MassLynx version 4 SP2

【0119】

カラム

使用したカラムは、Waters Atlantisであり、その寸法は、19mm×100mm（小規模）および30mm×100mm（大規模）である。固定相粒径は5μmである。

【0120】

溶媒

A： 水性溶媒＝水＋0.1%ギ酸

50

B： 有機溶媒＝アセトニトリル＋0.1%ギ酸

調製用溶媒＝メタノール：水（80：20）

ニードル洗浄溶媒＝メタノール

【0121】

方法

目的化合物の分析的保持時間に依存して使用される5つの方法がある。それらは、13.5分の実行時間を有しており、該実行時間は、10分間の勾配、次いで、3.5分間のカラムフラッシュおよび再平衡化工程を含む。

【0122】

大規模／小規模 1.0－1.5＝B 5～30%

10

大規模／小規模 1.5－2.2＝B 15～55%

大規模／小規模 2.2－2.9＝B 30～85%

大規模／小規模 2.9－3.6＝B 50～99%

大規模／小規模 3.6－5.0＝B 80～99%（6分間、次いで、7.5分間のフラッシュおよび再平衡化）

【0123】

流速

上記MDAP法は全て、20ml／分（小規模）または40ml／分（大規模）の流速を有する。

【0124】

20

シャロー勾配

大規模 1.5～2.3分＝B 13～29%

大規模 1.9～2.3分＝B 25～41%

大規模 2.3～2.6分＝B 37～53%

大規模 2.6～3.1分＝B 49～65%

大規模 3.1～3.6分＝B 61～77%

【0125】

NMRに使用する条件

ハードウェア

Bruker 400MHz Ultrashield

30

Bruker B-ACS60 Autosampler

Bruker Advance 400 Console

Bruker DPX250

Bruker AVANCE 500

Bruker DRX600

【0126】

ソフトウェア

ユーザー・インターフェース - NMR Kiosk

管理ソフトウェア - XWin NMR version 3.0

【0127】

40

クロマトグラフィー

特記しない限り、カラムクロマトグラフィーは全てシリカカラムを使用して行った。

【0128】

略語

BINAP - (±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン

BOC - tert-ブチルオキシカルボニル

^tBuOH - tert-ブタノール

CCl₄ - 四塩化炭素

CDCl₃ - ジュウテリオクロロホルム

CuCl - 塩化銅(I)

50

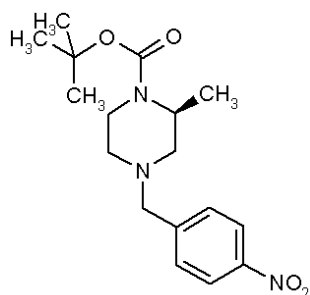
1,2-DCE	—	1,2-ジクロロエタン	
DCM	—	ジクロロメタン	
Dibal-H	—	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DME	—	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	—	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	—	ジメチルスルホキシド	
DMSO-d ₆	—	ジメチルスルホキシド-d ₆	
Et ₂ O	—	ジエチルエーテル	
EtOAc	—	酢酸エチル	
EtOH	—	エタノール	10
HCl	—	塩酸、塩化水素	
HOBt	—	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ SO ₄	—	硫酸	
KOH	—	水酸化カリウム	
MeOH	—	メタノール	
MgSO ₄	—	硫酸マグネシウム	
MnO ₂	—	二酸化マンガン	
NaCl	—	塩化ナトリウム	
NaHCO ₃	—	炭酸水素ナトリウム	
NaIO ₄	—	過ヨウ素酸ナトリウム	20
NaOH	—	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	—	硫酸ナトリウム	
NH ₃	—	アンモニア	
Pd/C	—	パラジウム-炭	
PS-トリスアミン			
Pt/C	—	白金-炭	
SCX	—	強陽イオン交換体	
TFA	—	トリフルオロ酢酸	
THF	—	テトラヒドロフラン	
THMD	—	2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン	30
Xantphos	—	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン	

【0129】

記載例1

(2S)-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸
1,1-ジメチルエチル (D1)

【化22】



4-ニトロベンズアルデヒド (15.1 g、0.1 mol)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル・塩酸塩 (21.3 g、0.09 mol)、トリエチルアミン (15 mL、0.108 mol) およびトリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (42.4 g、0.2 mol) の 1,2-DCE (500 mL) 中混合物を室温で一夜攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液 (200 mL) を添加し、混合物を 20~30

分間攪拌した。相を分取し、水性相をDCMで洗浄した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー処理して0～20% EtOAc／ヘキサンで溶離して、薄黄色油状物として標記化合物を得、これを放置して結晶化させた(25.61 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.19 (2H, d)、7.53 (2H, d)、4.21 (1H, br.s)、3.83 (1H, d)、3.62 (1H, d)、3.50 (1H, d)、3.13 (1H, td)、2.74 (1H, m)、2.54 (1H, m)、2.20 (1H, dd)、2.08 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.25 (3H, d)。

【0130】

記載例1： 別法(A)

10

(2S)-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D1)

4-ニトロベンズアルデヒド(30.22 g、0.2 mol)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(40.06 g、0.2 mol)およびトリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(85 g、0.4 mol)の1,2-DCE(1 L)中混合物を室温で週末にかけて攪拌した。反応混合物をNaHCO₃溶液(400 mL)で約2時間にわたって滴下処理した。さらに30分後、有機層を分取し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粘稠性の薄黄色油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより精製して0%、10%、次いで、20% EtOAc／ヘキサンで溶離して、黄色結晶性固体として標記化合物を得た(61.1 g)。

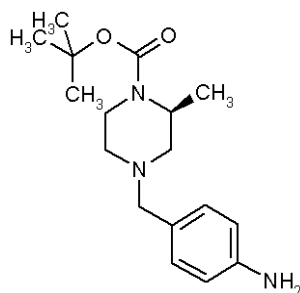
20

【0131】

記載例2

(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D2)

【化23】



30

MeOH(100 mL)中の(2S)-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D1)(4.62 g、13.78 mmol)およびKOH(7.79 g、138.8 mmol)に湿(水50% w/w)10% Pd/C触媒(4 g)を添加し、該混合物を室温および大気圧にて40分間水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を真空濃縮した。残留物をDCMと水との間で分配させ、水性層をDCM(×2)でさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、無色のガム状物として標記化合物を得(4.14 g)、さらなる精製を行わずに次工程で使用した。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7.10 (2H, d)、6.64 (2H, d)、4.16 (1H, br.s)、3.78 (1H, d)、3.62 (2H, s)、3.42 (1H, d)、3.28 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.74 (1H, m)、2.58 (1H, m)、2.06 (1H, dd)、1.95 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.21 (3H, d)。

40

【0132】

記載例2： 別法(A)

(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D2)

80℃でMeOH(150 mL)および水(150 mL)中の(2S)-2-メチル-4

50

ー[(4-ニトロフェニル)メチル]ー1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D1)(15g、44.8mmol)に塩化アンモニウム(11.9g、0.224mol)および鉄粉(7.5g、0.134mol)を強く攪拌しながら添加した。反応物を80℃で2時間攪拌し、次いで、熱いうちにCelite(登録商標)で濾過し、濾過ケーキをさらなるDCMで洗浄した。濾液層を分取し、水性層をDCM(×3)で洗浄した。DCM層を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。20~70%EtOAc/石油エーテルで溶離して、白色固体として標記化合物を得た(9.46g)。

【0133】

記載例2： 別法(B)

10

(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]ー2-メチルー1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D2)

(2S)-2-メチルー4-[(4-ニトロフェニル)メチル]ー1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D1)(21.62g、0.0644mol)、トリエチルアミン(40mL)および5%Pt/C触媒(21g、水56%w/w)のMeOH(400mL)中混合物を室温および大気圧にて一夜水素化した。触媒を濾過により除去し、さらなるMeOHで洗浄した。濾液を濃縮し、DCM(200mL)に再溶解し、2M NaOH溶液で洗浄した。水性洗液をDCM(×2、100mL)で再抽出し、全ての有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、標記化合物を得(19.53g)、さらなる精製を行わずに次工程で使用した。

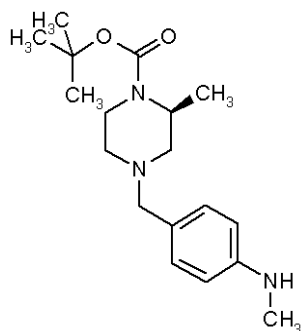
20

【0134】

記載例3

(2S)-2-メチルー4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}ー1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D3)

【化24】



30

アルゴン雰囲気下にて50℃での乾燥MeOH(80mL)中の(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]ー2-メチルー1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D2)(4.14g、13.56mmol)にパラホルムアルデヒド(1.22g、40.67mmol)およびナトリウムメトキシド(3.65g、67.78mmol)を添加した。該混合物を約24時間攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(1.54g、40.67mmol)を滴下し、反応物を50℃で一夜攪拌した。室温に冷却した後、アセトン(10mL)を添加し、溶媒を真空除去した。残留物をDCMと水との間で分配させ、有機相をブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー処理して、無色の結晶性固体として標記化合物を得た(3.73g)。δ_H(CDCl₃, 400MHz) 7.13(2H, d)、6.57(2H, d)、4.16(1H, br.s)、3.78(1H, d)、3.67(1H, br.s)、3.42(1H, d)、3.30(1H, d)、3.08(1H, td)、2.83(3H, s)、2.75(1H, m)、2.59(1H, m)、2.06(1H, dd)、1.94(1H, m)、1.45(9H, s)、1.21(3H, d)。

40

【0135】

記載例3： 別法(A)

50

(2S)-2-メチル-4- {[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3)

アルゴン雰囲気下での(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D2) (7.45 g、24.43 mmol)、パラホルムアルデヒド (2.202 g、73.28 mmol) およびナトリウムメトキシド (6.597 g、122.13 mmol) のメタノール (150 mL) 中混合物を 50 °C で週末にかけて加熱した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (1.848 g、48.85 mmol) を添加し、該反応混合物を 50 °C で 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。泡立ちが観察されなくなるまでアセトンを追加し、次いで、該混合物を濃縮した。残留物を DCM と水との間で分配させ、水性物を DCM で再抽出した。合わせた有機物を MeOH (約 20 mL) で希釈して溶解を助け、乾燥させ、濃縮して、オフホワイト色の固体として標記化合物を得た (7.77 g)。

【0136】

記載例 3： 別法 (B)

(2S)-2-メチル-4- {[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3)

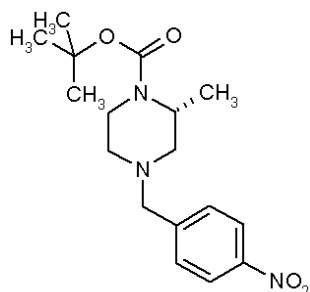
アルゴン雰囲気下にて室温での乾燥 MeOH (300 mL) 中の(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D2) (19.53 g、0.0639 mol) をパラホルムアルデヒド (5.76 g、0.1918 mol) およびナトリウムメトキシド (17.27 g、0.3197 mol) で処理した。該反応混合物を 50 °C で加熱し、一夜攪拌し、次いで、室温に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (7.26 g、0.1918 mmol) を滴下し、次いで、該反応混合物を 50 °C に再加熱し、2 日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、さらに 24 時間攪拌し、次いで、濃縮し、DCM (200 mL) に再溶解した。攪拌しながら NaHCO₃ 飽和水溶液 (200 mL) を滴下し、添加完了後、該混合物を室温でさらに 0.5 時間攪拌した。DCM 相を分取し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、黄色油状物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0%、10%、次いで、20% EtOAc / ヘキサンで溶離して、黄色油状物として標記化合物を得、放置して結晶化させた (16.7 g)。

【0137】

記載例 4

(2R)-2-メチル-4-[(4-ニトロフェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D4)

【化25】



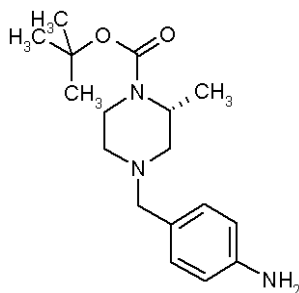
記載例 1 において D1 について記載した方法と同様の方法を使用して、4-ニトロベンズアルデヒドおよび(2R)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル・塩酸塩から標記化合物を製造した。MS (ES⁺): 280.2、236.3、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0138】

記載例 5

(2R)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D5)

【化 2 6】



記載例 2 において D 2 について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、固体 K OH の代わりに 2 M K OH 水溶液を使用し、反応時間は 40 分間であった）、(2 R)－2－メチル－4－[(4－ニトロフェニル)メチル]－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 4) から標記化合物を製造した。MS (ES) : MH^+ 306.2、 MNa^+ 328.2。

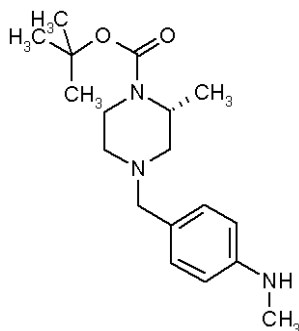
10

【0139】

記載例 6

(2 R)－2－メチル－4－{[4－(メチルアミノ)フェニル]メチル}－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 6)

【化 2 7】



20

記載例 3 A において D 3 について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、水素化ホウ素ナトリウムを添加する前に 48 時間、反応物を 50 °C で加熱した）、(2 R)－4－[(4－アミノフェニル)メチル]－2－メチル－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 5) から標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.13 (2H, d)、6.57 (2H, d)、4.16 (1H, m)、3.78 (1H, d)、3.42 (1H, d)、3.29 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.83 (3H, s)、2.75 (1H, m)、2.59 (1H, m)、2.07 (1H, dd)、1.94 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.21 (3H, d)。MS (ES⁺) : 342.3 (MNa^+)、220.2、分子イオン (MH^+) は観察されなかった。

30

【0140】

記載例 7

(2 R, 6 S)－2,6－ジメチル－4－[(4－ニトロフェニル)メチル]－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 7)

40

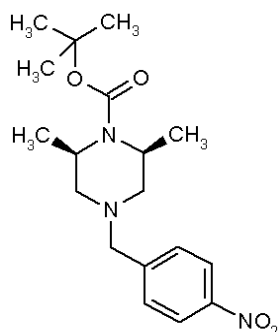
D 1 に記載した方法と同様の方法を使用して、標記化合物を製造することができる。

【0141】

記載例 7 : 別法 (A)

(2 R, 6 S)－2,6－ジメチル－4－[(4－ニトロフェニル)メチル]－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 7)

【化 28】



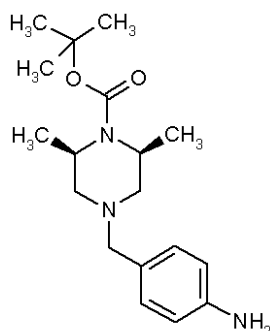
(3R,5S)-1-[(4-ニトロフェニル)メチル]-3,5-ジメチルピペラジン(D82)(4.278g、17.17mmol)をジオキサン(180mL)に溶解し、Boc無水物(7.494g、34.34mmol)およびNaHCO₃飽和水溶液(60mL)を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した；該混合物を濾過し、濾過ケーキをDCMで洗淨した。濾液を真空濃縮し、残留物をDCMと水との間で分配させた。DCM層を分取し、水性層をDCM(×2)で抽出した。DCM層を合わせ、乾燥させて、黄色油状物を生成した(9.614g)。SCXカートリッジに通すことにより該混合物を精製して、標記化合物と未反応D82の混合物である黄色油状物を生成した(4.787g)。この全体をDCM(60mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.936mL)を添加し、次いで、Boc無水物(4.612g、21.13mmol)を添加した。該混合物をアルゴン下にて室温で一夜攪拌した。PS Trisamine(登録商標)(6g)を添加し、混合物を30分間攪拌した；ポリマーを濾去し、溶媒を除去して、黄色油状物を生成した(6.5621g)。カラムクロマトグラフィーにより精製して0～50%Et₂O/石油エーテルで溶離して、薄黄色固体(5.245g)を得た。この固体をMeOHに溶解し、SCXカートリッジ(70g)に通し、MeOH、次いで、MeOH中2M NH₃でフラッシュした。溶媒を除去して、黄色固体(3.833g)を得、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。0～50%Et₂O/石油エーテルで溶離して、白みがかったクリーム色の固体として標記化合物を得た(2.624g)。MS(ES⁺): 294.3、250.3、分子イオン(MH⁺)は観察されなかった。

【0142】

記載例8

(2R,6S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2,6-ジメチル-1-ピペラジincarボン酸1,1-ジメチルエチル(D8)

【化 29】



80℃に加熱した(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-[(4-ニトロフェニル)メチル]-1-ピペラジincarボン酸1,1-ジメチルエチル(D7)(2.62g、7.53mmol)のMeOH(25mL)および水(25mL)中溶液に鉄粉(1.26g、22.54mmol)および塩化アンモニウム(2.01g、37.58mmol)を添加した。反応物を80℃で1.5時間強く攪拌し、次いで、Celite(登録商標)での濾過により鉄残留物を除去した。濾液を濃縮し、残留物をDCMと水との間で分配させた。水性層をDCM(×2)でさらに抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濃縮して、黄色泡沫体と

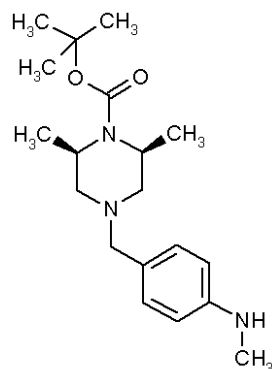
して粗生成物を得た (2.01 g)。カラムクロマトグラフィー処理して0～100% Et₂O／石油エーテルで溶離して、標記化合物を得た (1.694 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7.12 (2H, d)、6.64 (2H, d)、4.05 (2H, m)、3.64 (2H, br s)、3.36 (2H, s)、2.59 (2H, d)、2.06 (2H, dd)、1.46 (9H, s)、1.27 (6H, d)。MS (ES): MH⁺ 320.3、MNa⁺ 342.3。

【0143】

記載例 9

(2R, 6S)–2,6–ジメチル–4–{[4–(メチルアミノ)フェニル]メチル}–1–ピペラジンカルボン酸 1,1–ジメチルエチル (D9)

【化30】



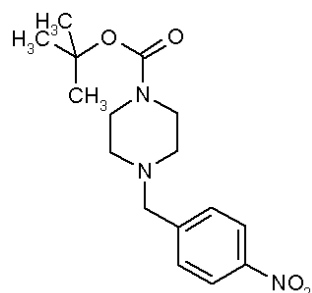
記載例 3AにおいてD3について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、水素化ホウ素ナトリウムの添加前に48時間、そして、添加後に1時間、反応物を50℃で加熱した）、(2R, 6S)–4–[(4–アミノフェニル)メチル]–2,6–ジメチル–1–ピペラジンカルボン酸 1,1–ジメチルエチル (D8) から標記化合物を製造した。さらなるパラホルムアルデヒド (1当量) およびナトリウムメトキシド (1当量) を添加した；反応物を50℃で12時間加熱した；さらなる水素化ホウ素ナトリウム (1当量) を添加し、反応物を50℃で1時間加熱した。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7.16 (2H, d)、6.57 (2H, d)、4.05 (2H, m)、3.70 (1H, br s)、3.36 (2H, s)、2.82 (3H, s)、2.59 (2H, d)、2.06 (2H, dd)、1.49 (9H, s)、1.27 (6H, d)。MS (ES⁺): 356.3 (MNa⁺)、234.3、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0144】

記載例 10

4–[(4–ニトロフェニル)メチル]–1–ピペラジンカルボン酸 1,1–ジメチルエチル (D10)

【化31】



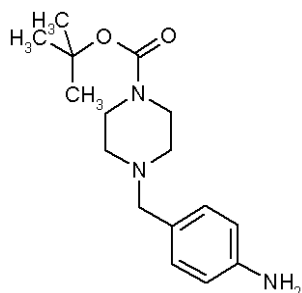
記載例 1AにおいてD1について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いで、SCXカラムに通して、MeOH、次いで、MeOH中2M NH₃で溶離した）、4–ニトロベンズアルデヒドおよび1–ピペラジンカルボン酸 1,1–ジメチルエチルから標記化合物を製造した。MS (ES⁺): 266.1、222.2、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0145】

記載例 11

4-[(4-アミノフェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D11)

【化32】



10

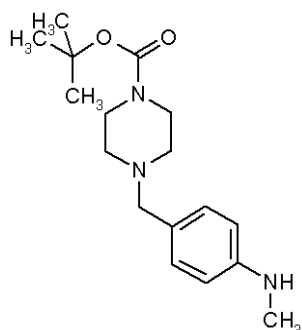
記載例8においてD8について記載した方法と同様の方法を使用して(しかし、カラムクロマトグラフィーを要しなかった)、D10から標記化合物を製造した。MS(E⁺): MH⁺ 292.1、MNa⁺ 314.2。

【0146】

記載例 12

4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D12)

【化33】



20

30

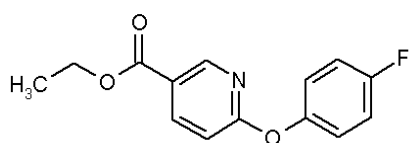
記載例3AにおいてD3について記載した方法と同様の方法を使用して(しかし、水素化ホウ素ナトリウムの添加前に一夜、反応物を50℃で加熱し、カラムクロマトグラフィーを要しなかった)、D11から標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.11(2H, d)、6.57(2H, d)、3.69(1H, br.s)、3.40(6H, m)、2.83(3H, s)、2.36(4H, m)、1.45(9H, s) [δ値は、スペクトルにて0.5ppmで不正確に参照されたTMSを修正した]。MS(E⁺): 206.2、分子イオン(MH⁺)は観察されなかった。

【0147】

記載例 13

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸エチル(D13)

【化34】



40

アルゴン下にて水素化ナトリウム(0.653g、鉍油中60%、16.338mmol)をDMF(10mL)に懸濁し、4-フルオロフェノール(0.915g、8.169mmol)を2回に分けて添加した。該混合物を20分間攪拌し、次いで、6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸エチル(1.515g、8.169mmol)を添加し、一緒にさらなるDMF(4mL)を添加して溶解を助けた。該混合物を2.5時間80℃に加熱した

50

。反応混合物を室温に冷却し、水（30 mL）を添加した。該溶液を2 M HClでpH 3に酸性化し、酢酸エチル（×3）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を乾燥させ、濃縮して、茶色の油状物を生成した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製した。0～25% Et₂O／石油エーテル勾配液で溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た（0.284 g）。 δ_{H} （CDCl₃, 400 MHz）8.81（1H, dd）、8.28（1H, dd）、7.11（4H, m）、6.95（1H, d）、4.37（2H, q）、1.38（3H, t）。MS（ES）： MH⁺ 262.2。

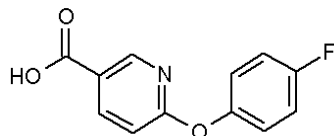
【0148】

記載例14

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸（D14）

10

【化35】



6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸エチル（D13）（0.275 g、1.054 mmol）を1,4-ジオキサン（5 mL）に溶解し、水酸化リチウム（0.050 g、2.109 mmol）を水に溶解した。2つの溶液を合わせ、室温で2時間攪拌した。該混合物を2 M HClでpH 5に酸性化し、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、乾燥させ、濃縮して、クリーム／白色の固体として標記化合物を得た（0.233 g）。 δ_{H} （DMSO-d₆, 400 MHz）13.20（1H, bs）、8.65（1H, dd）、8.28（1H, dd）、7.26（4H, m）、7.12（1H, d）。MS（ES）： MH⁺ 234.2, (M-H⁺) 232.1。

20

【0149】

記載例14： 別法（A）

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸（D14）

4-フルオロフェノール（96.8 g）、6-クロロピリジン-3-カルボン酸メチル（30 g）および炭酸セシウム（285.3 g）のDMSO（875 mL）中混合物を攪拌し、1.75時間にわたって130℃に加熱し、次いで、一夜冷却した。反応混合物を1.5時間にわたって約150℃に再加熱し、この温度を約1時間保持し、次いで、約40℃に冷却し、水（4 L）中に注いだ。該水溶液をエーテル（1.0 L）で抽出し、次いで、2 M HClの添加によりpH 7～8に調整した。該溶液をさらなるエーテル（2×1.0 L）で抽出し、次いで、2 M HClの添加よりpH 2に調整し、固体の沈殿が生じた。該沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、40℃で一夜真空乾燥させて、ベージュ／ピンク色の固体として標記化合物を得た（36.7 g）。

30

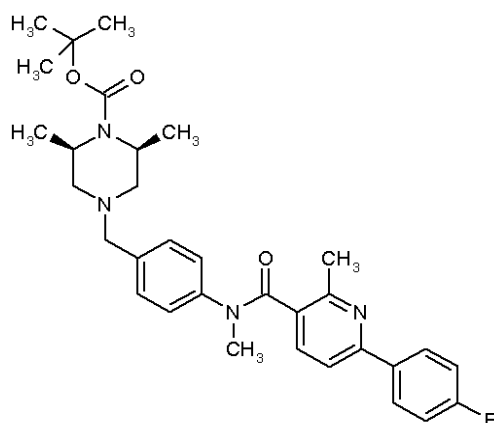
【0150】

記載例15

(2R,6S)-4-({4-([6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジン]カルボニル}(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2,6-ジメチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル（D15）

40

【化 3 6】



10

工程 1： 6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (0.2 g、0.866 mmol) を DCM (14 mL) に懸濁し、DMF (1 滴) を添加した。該混合物を氷浴中で冷却し、塩化オキサリル (0.226 mL、2.598 mmol) を 5 分間にわたって滴下した。該混合物を 90 分間 40℃ に加熱した。該混合物を冷却し、溶媒を真空除去して、黄色固体として 6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジンカルボニルクロリド (0.270 g) を得、工程 2 で直接使用した。

工程 2： 工程 1 からの酸塩化物を DCM (3 mL) に溶解し、(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-[[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D9) (0.23 g、0.693 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に添加した。トリエチルアミン (0.193 mL、1.386 mmol) を添加し、該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。水性層を DCM (×2) で再抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。0~50% EtOAc/石油で溶離して、白色泡沫体として標記化合物を得た (0.331 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.89 (2H, m)、7.36 (1H, m)、7.26 (1H, m)、7.19 (2H, m)、7.10 (2H, t)、6.99 (2H, m)、4.00 (2H, m)、3.53 (3H, s)、3.34 (2H, s)、2.58 (3H, s)、2.44 (2H, d)、2.05 (2H, m)、1.44 (9H, s)、1.18 (6H, d)。MS (ES): MH⁺ 547.3。

20

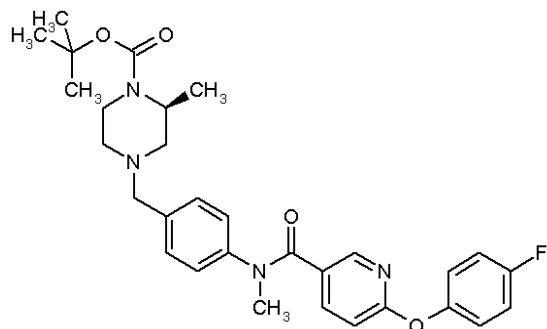
30

【0151】

記載例 16

(2S)-4-({4-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル} カルボニル)(メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D16)

【化 3 7】



40

工程 1： 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸 (D14) (0.232 g、0.994 mmol) を 1,4-ジオキサン (6 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.363 mL、4.972 mmol) を滴下した。該混合物を還流させながら 3.5 時間加熱し、次いで、冷却し、真空濃縮した。残留物に DCM を添加し、次いで、再

50

濃縮して、黄色油状物として6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボニルクロリド(0.252 g)を得、工程2で直接使用した。

工程2： 工程1からの酸塩化物をDCM(3 mL)に溶解し、DCM(3 mL)中の(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D3)(0.288 g、0.904 mmol)に添加した。トリエチルアミン(0.251 mL、1.808 mmol)を添加し、該混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。水性物をDCM(×2)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。0~50% EtOAc/石油エーテル勾配液で溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た(0.518 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.07(1 H, m)、7.65(1 H, dd)、7.24(2 H, d)、7.03(6 H, m)、6.70(1 H, d)、4.18(1 H, br.s)、3.80(1 H, d)、3.48(3 H, s)、3.46(1 H, d)、3.34(1 H, d)、3.08(1 H, td)、2.70(1 H, d)、2.50(1 H, d)、2.10(1 H, dd)、2.00(1 H, m)、1.46(9 H, s)、1.20(3 H, d)。MS(ES): MH⁺ 535.3。

【0152】

記載例16： 別法(A)

(2S)-4-({4-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D16)

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸(D14)(20.1 g、0.0862 mol)を1,4-ジオキサン(400 mL)に溶解し、塩化チオニル(28.5 mL、4.972 mmol)を注意深く添加した。該混合物をゆっくりと加熱還流し、4.5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮した。ジオキサン(200 mL)を添加し、該溶液を再濃縮して(×2)、粗6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボニルクロリドを得、DCM(250 mL)に再溶解した。これを氷/水浴中にて冷却した(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D3)(25 g、0.0783 mol、方法D3Bに従って3つの異なるバッチで製造し、合わせた)およびトリエチルアミン(14 mL、0.1004 mol)のDCM(250 mL)中溶液に30分間にわたって滴下した。反応混合物を室温に加温し、約15時間攪拌した。反応混合物を2M NaOH溶液(2×200 mL)およびブラインで洗浄し、次いで、MgSO₄で乾燥させ、真空濃縮して、茶色の泡沫体/ガム状物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製して、無色の泡沫体として標記化合物を得た(32.39 g)。

【0153】

適当なアニリン前駆体および適当なカルボン酸を使用し、記載例15に記載した方法と同様の方法を使用して、表に示した化合物D17、D40およびD41を製造した。

適当なアニリン前駆体および適当なカルボン酸を使用し、記載例16に記載した方法と同様の方法を使用して、表に示した化合物D18~D53(D40およびD41を除く)を製造した。

【0154】

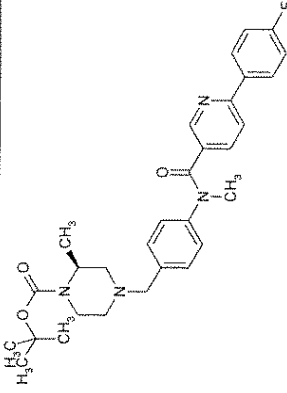
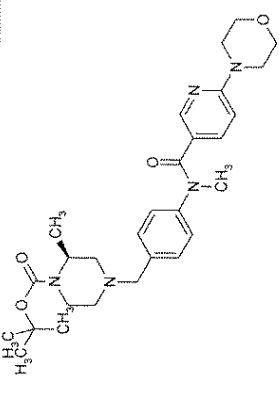
10

20

30

40

【表 3 - 1】

記載例	アニン 前駆体	構造	名称	方法のコメント		MH ⁺
				工程 1	工程 2	
D17	D3		(2S)-4-((4-([6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D15と同様の方法であるが、 反応温度/時間：0℃/ 20分間、次いで、室温 /1時間	D15と同様の方法であるが、 MDAPによりさらに精製	519.2
D18	D3		(2S)-2-メチル-4-[[4-(メチル{[6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル]カルボニル}アミノ)フェニル]メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16と同様の方法であるが、 反応温度/時間：室温、 一夜	D16と同様の方法であるが、 反応時間：週末にかけて	510

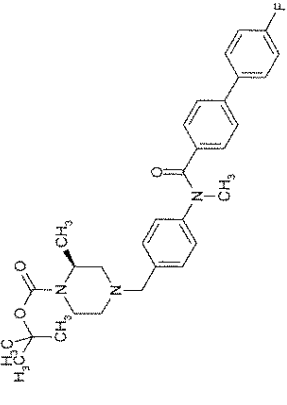
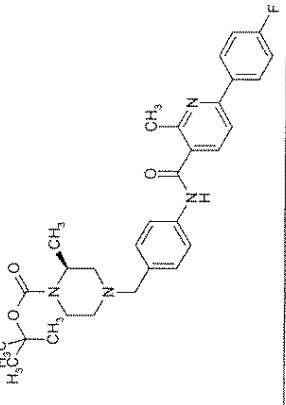
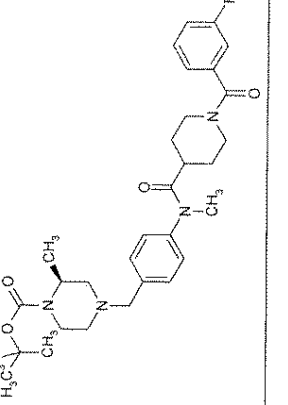
10

20

30

40

【表 3 - 2】

D19	D3		(2S)-4-((4-(((4'-フルオロ-4-ピフェニル)カルボニル)(メチル)アミノ)フェニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、一夜、次いで、還流、3時間	518. 2
D20	D2		(2S)-4-((4-(((4-フルオロ-4-ピフェニル)-2-メチル-3-ピリジン)カルボニル)アミノ)フェニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、約 3 時間	519. 4
D21	D3		(2S)-4-((4-(((1-((3-フルオロ-4-ピフェニル)カルボニル)-4-ピペリジン)カルボニル)(メチル)アミノ)フェニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、約 0. 5 時間。	553. 3

10

20

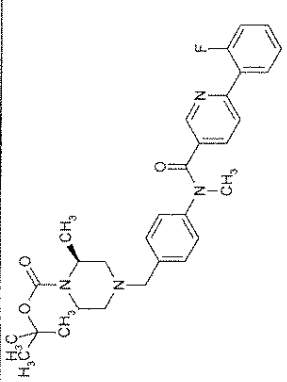
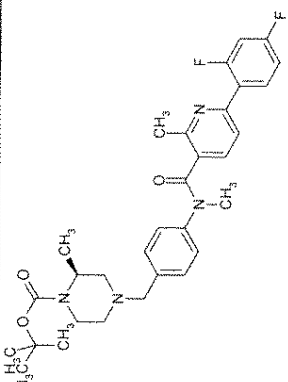
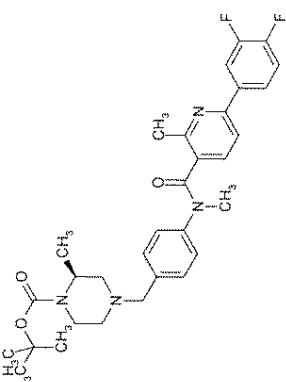
30

40

【表 3-3】

D22	D3		(2S)-4-((4-((1-((3-フルオロフェニル)メチル)-4-ピペリジンイル)カルボニル)メチル)アミノ)-1-フェニルエチル	D16と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、1時間	D16と同様の方法であるが、 反応時間：週末にかけて	539.3
D23	D3		(2S)-4-((4-((1-((4-クロロフェニル)メチル)-4-ピペリジンイル)カルボニル)メチル)アミノ)-1-フェニルエチル	D16と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、1時間	D16と同様の方法	541.4
D24	D3		(2S)-2-メチル-4-((4-((1-((3-ピリジンイル)カルボニル)メチル)アミノ)-1-フェニルエチル)カルボニル)メチル	D16と同様の方法であるが、 反応温度：室温	D16と同様の方法であるが、 反応時間：1時間	508.4

【表 3 - 4】

D25	D3		(2S)-4-((4-([6-(2-fluorophenyl)-3-pyridyl)carbamoyl)methyl)-2-methyl-1-piperidin-1-yl)carbamoyl)-1,1-dimethyl-ethyl	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：4 0 分間	D 1 6 と同様の方法	519. 2
D26	D3		(2S)-4-((4-([6-(2,4-difluorophenyl)-3-pyridyl)carbamoyl)methyl)-2-methyl-1-piperidin-1-yl)carbamoyl)-1,1-dimethyl-ethyl	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 . 5 時間	D 1 6 と同様の方法	551. 3
D27	D3		(2S)-4-((4-([6-(3,4-difluorophenyl)-3-pyridyl)carbamoyl)methyl)-2-methyl-1-piperidin-1-yl)carbamoyl)-1,1-dimethyl-ethyl	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：0 . 7 5 時間	D 1 6 と同様の方法	551. 3

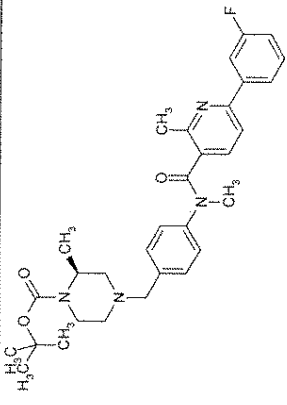
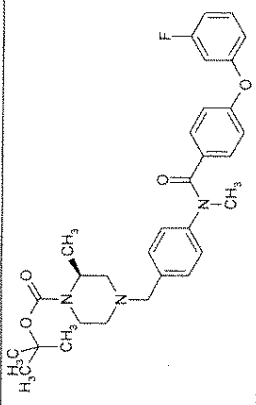
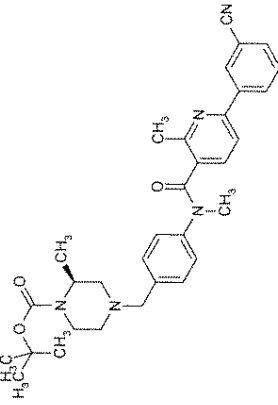
10

20

30

40

【表 3 - 5】

D28	D3		(2S)-4-((4-([6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16 と同様の方法であるが、 反応時間：0.75 時間	D16 と同様の方法であるが、 反応時間：4 時間	533.2
D29	D3		(2S)-4-((4-([6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16 と同様の方法であるが、 反応温度/時間：室温、4 時間；50℃、3 時間、100℃、一夜	D16 と同様の方法であるが、 反応時間：3 時間	534.3
D30	D3		(2S)-4-((4-([6-(3-シアノフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16 と同様の方法であるが、 反応時間：3 時間	D16 と同様の方法であるが、 反応時間：週末にかけて	540.3

10

20

30

40

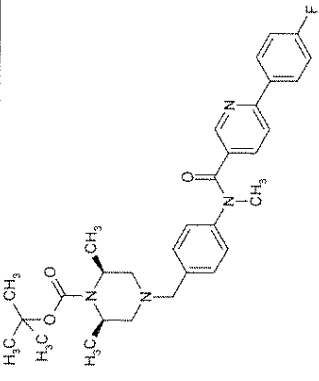
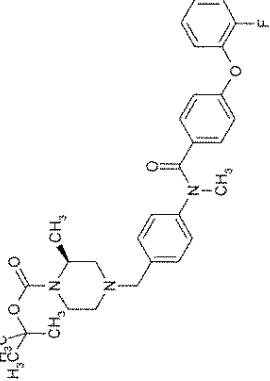
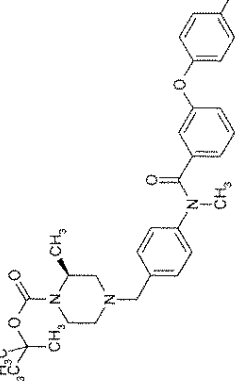
10

20

30

40

【表 3 - 7】

D34	D9		(2R, 6S)-4-({4-[(4-[(2-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル)メチル]アミノ]フェニル}メチル)-2,6-ジメチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：3 時間	533. 3
D35	D3		(2S)-4-({4-[(4-[(2-フルオロフェニル)オキシ]フェニル)カルボニル)メチル]アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：1 0 0℃、一夜	534. 2
D36	D3		(2S)-4-({4-[(4-[(3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]フェニル)カルボニル)メチル]アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：1 0 0℃、一夜	534. 2

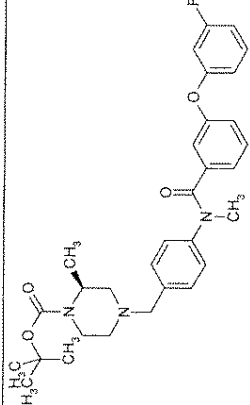
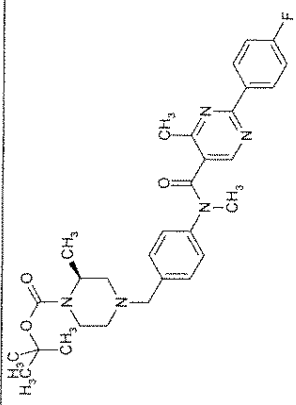
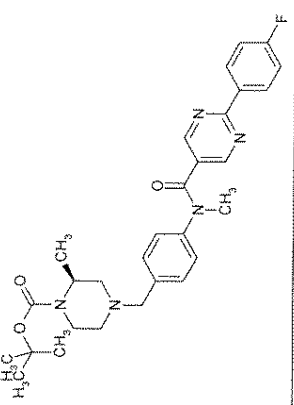
10

20

30

40

【表 3 - 8】

D37	D3		(2S)-4-((4-((3-((3-fluorophenyl)amino)phenyl)oxy)phenyl)phenyl)-2-methyl-1-phenyl-1-pyrazolyl	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：1 0 0℃、一夜	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：2 時間、 カラムクロマトグラフィー 一処理無し	534. 2
D38	D3		(2S)-4-((4-((2-((4-fluorophenyl)amino)phenyl)oxy)phenyl)phenyl)-2-methyl-1-phenyl-1-pyrazolyl	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 時間	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 2 時間	534. 3
D39	D3		(2S)-4-((4-((5-((2-((4-fluorophenyl)amino)phenyl)oxy)phenyl)amino)phenyl)phenyl)-2-methyl-1-phenyl-1-pyrazolyl	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 時間	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：3 時間、 カラムクロマトグラフィー 一処理無し	520. 3

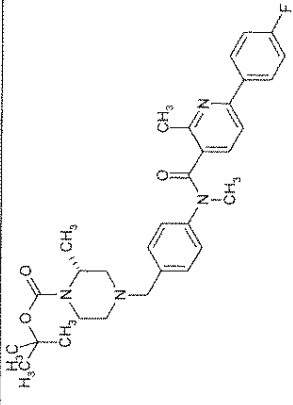
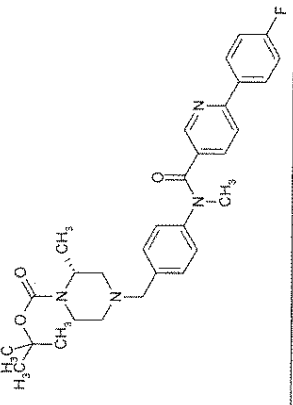
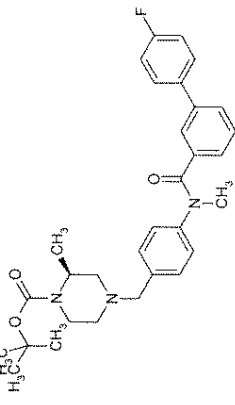
10

20

30

40

【表 3 - 9】

D40	D6		(2R)-4-((4-([6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)アミノ]フェニル)メチル)-2-メチル-1-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル	D 1 5 と同様の方法	D 1 5 と同様の方法	533. 3
D41	D6		(2R)-4-((4-([6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)アミノ]フェニル)メチル)-2-メチル-1-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル	D 1 5 と同様の方法	D 1 5 と同様の方法	519. 3
D42	D3		(2S)-4-((4-([4'-(4'-フルオロ-3-ピフェニル)カルボニル]メチル)アミノ]フェニル)メチル)-2-メチル-1-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 時間	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：週末にかけて	518. 3

10

20

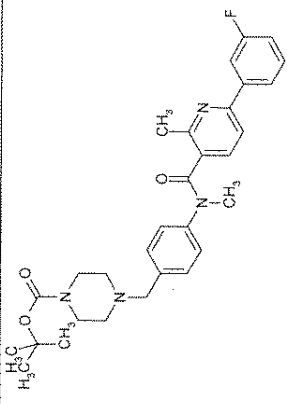
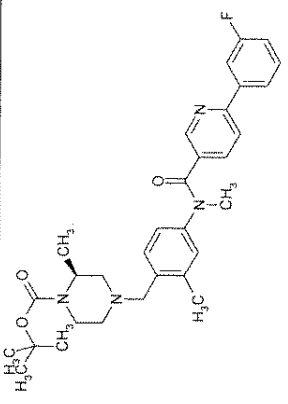
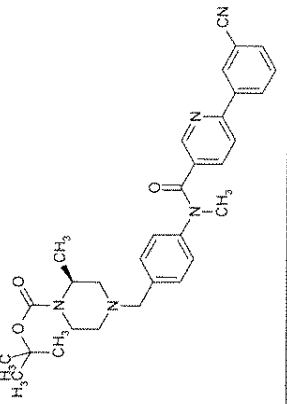
30

40

10

40

【表 3 - 1 1】

D46	D12		4-((4-((4-((6-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル}(メチル)アミノ)フェニル]メチル)-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16と同様の方法を室温で一晩；次いで、50℃で2時間行った。余分に塩化チオニル(2当量)を添加し、次いで、50℃で2時間、次いで、75℃で2時間加熱した。	D16と同様の方法	519.3
D47	D81		(2S)-4-((4-((4-((6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル}(メチル)アミノ)-2-メチルフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16と同様の方法であるが、反応時間：1.5時間	D16と同様の方法であるが、反応時間：4日間	533.3
D48	D3		(2S)-4-((4-((4-((6-(3-シアノフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル}(メチル)アミノ)フェニル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16と同様の方法であるが、反応時間：1.25時間	D16と同様の方法	526.3

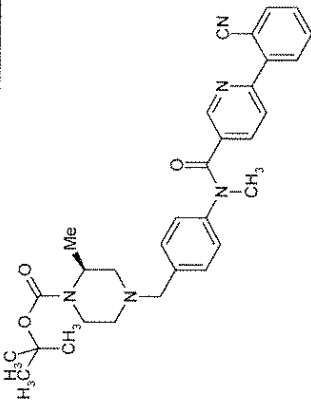
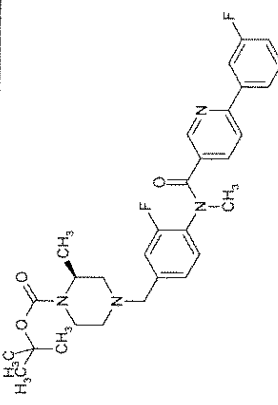
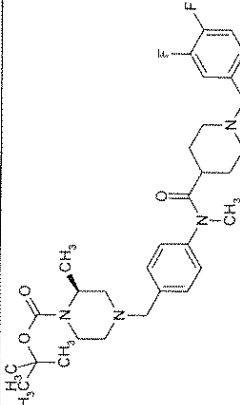
10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

D49	D3		(2S)-4-((4-([6-(2-シアノフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)フェニル)アミノペンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1.25 時間	D 1 6 と同様の方法	526.2
D50	D64		(2S)-4-((3-フルオロ-4-([6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル)メチル)フェニル)アミノペンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 ~ 2 時間	D 1 6 と同様の方法であるが、 水性後処理無し。 反応混合物を濃縮し、 カラムクロマトグラフィーにより直接精製	537.1
D51	D3		(2S)-4-((4-([1-([3,4-ジフルオロフェニル]メチル)-4-ピペリジニル]カルボニル)メチル)フェニル)アミノペンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：約 1 時間	D 1 6 と同様の方法	557.2

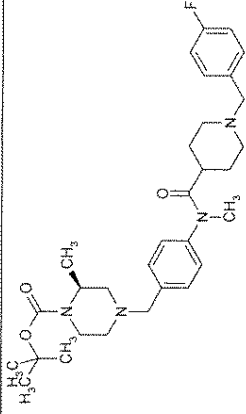
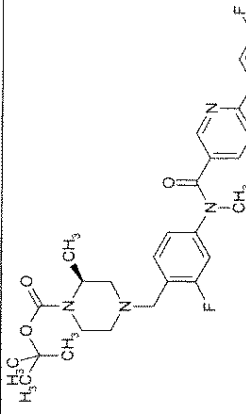
10

20

30

40

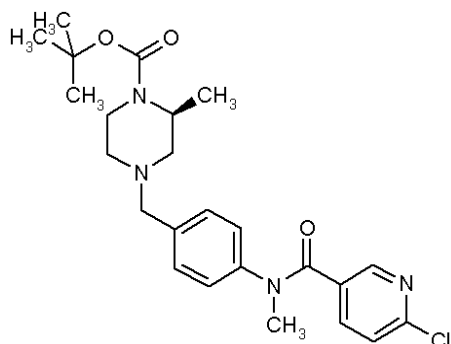
【表 3 - 1 3】

D52	D3		(2S)-4-((4-((1-((4-fluorophenyl)methyl)amino)-2-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phenyl)carbamoyl)-2-methyl-1H-pyrazole	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：約 1.5 日間	539.9
D53	D67		(2S)-4-((2-fluorophenyl)-3-((4-((1-((4-fluorophenyl)methyl)amino)-2-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phenyl)carbamoyl)-2-methyl-1H-pyrazole	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 ～ 2 日間	537.2

記載例 5 4

(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D 5 4)

【化 3 8】



10

アルゴン下にて(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D 3) (0.4 g、1.254 mmol) をDCM (4 mL) に溶解した。DCM (4 mL) 中の6-クロロ-3-ピリジンカルボニルクロリド (0.243 g、1.379 mmol) およびトリエチルアミン (0.348 mL、2.508 mmol) を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した。該混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。水性層をDCM (×2) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、薄黄色油状物に濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。0~50% EtOAc/石油エーテル勾配液で溶離して、白色泡沫体/ガム状物として標記化合物を得た (0.601 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.21 (1H, d)、7.61 (1H, dd)、7.25 (2H, d)、7.16 (1H, d)、6.99 (2H, d)、4.18 (1H, br.s)、3.80 (1H, d)、3.50 (3H, s)、3.47 (1H, d)、3.34 (1H, d)、3.10 (1H, td)、2.70 (1H, d)、2.49 (1H, d)、2.10 (1H, dd)、2.00 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.20 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 459.2。

20

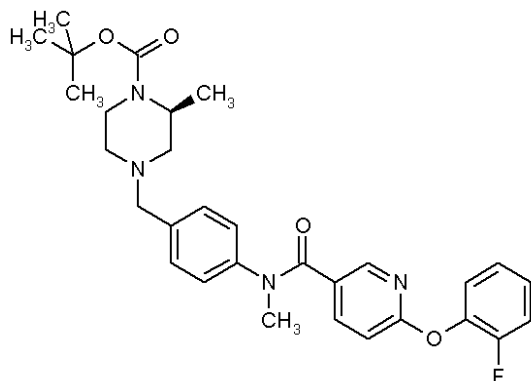
【0156】

30

記載例 5 5

(2S)-4-({4-[[{6-[(2-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル} カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D 5 5)

【化 3 9】



40

(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D 5 4) (0.1 g、0.218 mmol) および2-フルオロフェノール (0.025 g、0.436 mmol) をDMF (5 mL) に溶解した。炭酸カリウム (0.06 g、0.436

50

mmol) を添加し、該混合物を一夜 80℃ に加熱し、次いで、130℃ で 7 時間加熱した。該混合物を室温で一夜放置し、溶媒を真空除去した。残留物を EtOAc と水との間で分配させた。有機層を乾燥させ、濃縮して、茶色の油状物を生成した。粗生成物を MDAP により精製して、ギ酸塩を得た。該塩を DCM に溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。DCM 層を乾燥させ、濃縮して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.038 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.02 (1H, d)、7.68 (1H, dd)、7.23 (2H, d)、7.15 (4H, m)、6.98 (2H, d)、6.78 (1H, d)、4.18 (1H, br.s)、3.80 (1H, d)、3.48 (3H, s)、3.46 (1H, d)、3.33 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.69 (1H, d)、2.51 (1H, d)、2.10 (1H, dd)、1.98 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.20 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 535.3。

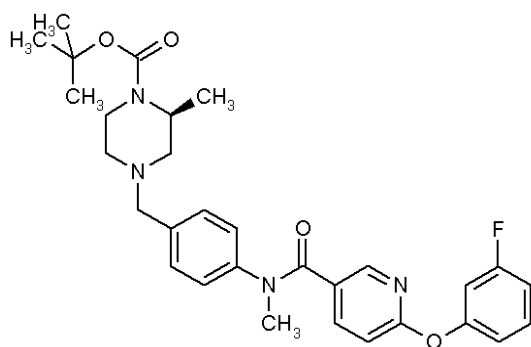
10

【0157】

記載例 56

(2S)-4-({4-[({6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル} カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D56)

【化 40】



20

記載例 55 において D55 について記載した方法と同様の方法で、(2S)-4-({4-[({6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D54) および 3-フル

30

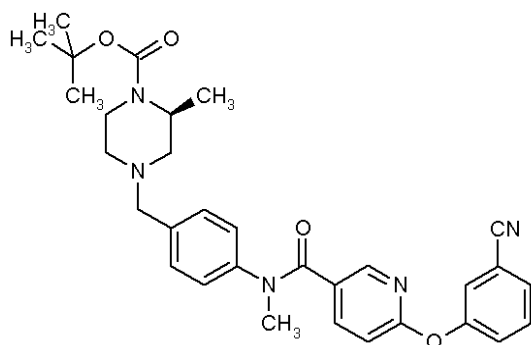
オロフェノールから標記化合物を製造して、薄黄色油状物として標記化合物を得た (0.057 g)。MS (ES): MH⁺ 535.3。

【0158】

記載例 57

(2S)-4-({4-[({6-[(3-シアノフェニル)オキシ]-3-ピリジニル} カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D57)

【化 41】



40

記載例 55 において D55 について記載した方法と同様の方法で (しかし、反応温度/時間は、130℃ で 24 時間であり、精製は、カラムクロマトグラフィーによって行った

50

)、(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D54)および3-シアノフェノールから標記化合物を製造した。これにより無色の油状物として標記化合物を得た(0.184g)。MS(ES): MH^+ 542.3。

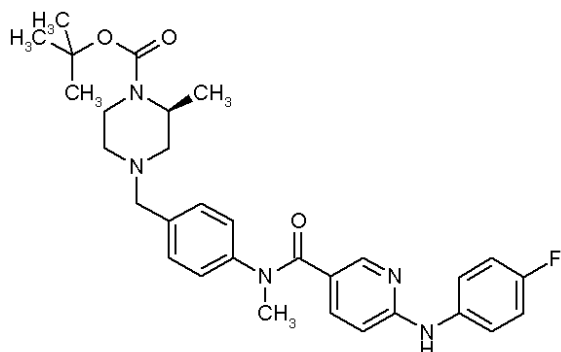
【0159】

記載例58

(2S)-4-({4-[[({6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D58)

【化42】

10



20

BINAP(0.041g、0.0654mmol)、炭酸セシウム(0.213g、0.654mmol)および酢酸パラジウム(0.009g、0.0436mmol)をジオキサン(1mL)中にて合わせ、アルゴン雰囲気下にて1時間超音波処理した。該赤色混合物に4-フルオロアニリン(0.053g、0.479mmol)および(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D54)(0.2g、0.436mmol)を添加した。該混合物を60℃で1時間攪拌し、溶媒を真空除去し、残留物をEtOAcと水との間で分配させた。EtOAc層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製した。0~70%EtOAc/石油エーテル勾配液で溶離して、薄黄色油状物として標記化合物を得た(0.110g)。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.10(1H, m)、7.40(1H, dd)、7.25(3H, m)、7.02(4H, m)、6.92(1H, s)、6.43(1H, d)、4.18(1H, br.s)、3.80(1H, d)、3.48(3H, s)、3.48(1H, d)、3.36(1H, d)、3.10(1H, td)、2.70(1H, d)、2.52(1H, d)、2.10(1H, m)、1.98(1H, m)、1.85(1H, br.s)、1.45(9H, s)、1.20(3H, d)。MS(ES): MH^+ 534.3。

30

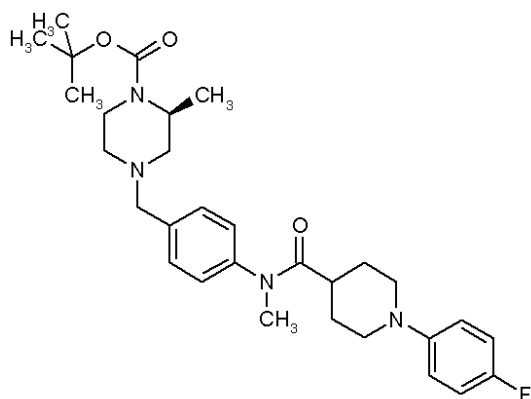
【0160】

記載例59

(2S)-4-({4-[[[1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジニル]カルボニル}(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D59)

40

【化 4 3】



10

工程 1： 1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンカルボン酸 (0.1 g、0.45 mmol) をジオキサン (5 mL) 中にて攪拌し、塩化チオニル (0.165 mL、2.25 mmol) を滴下した。1 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて除去し、残留物に DCM を添加し、次いで、再濃縮して、1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジンカルボニルクロリドを得、工程 2 で直接使用した。

工程 2： 工程 1 からの酸塩化物を DCM (2.5 mL) に溶解し、DCM (2.5 mL) 中の (2S)-2-メチル-4-[[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3) (0.121 g、0.38 mmol) に滴下し、次いで、トリエチルアミン (0.080 mL、0.57 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴン下にて 3 時間攪拌し、次いで、溶媒を蒸発させて除去した。残留物を DCM (30 mL) と水 (30 mL) との間で分配させた。水性物を DCM (30 mL) で再抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、黄色油状物として標記化合物を得た。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.40 (2H, d)、7.15 (2H, d)、6.89 (2H, m)、6.80 (2H, m)、4.20 (1H, br.s)、3.82 (1H, d)、3.50 (4H, m)、3.27 (3H, s)、3.10 (1H, m)、2.76 (1H, d)、2.58 (1H, d)、2.35 (3H, m)、2.17 (1H, m)、2.00 (3H, m)、1.70 (2H, d)、1.46 (9H, s)、1.22 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 525.4。

20

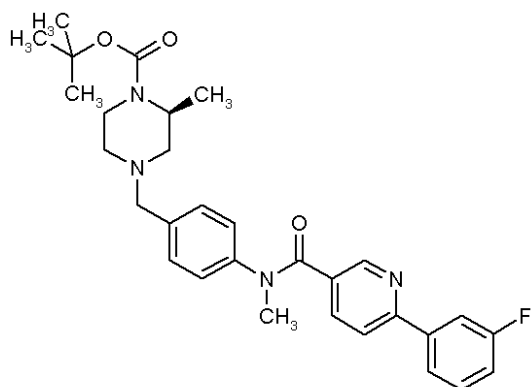
30

【0161】

記載例 60

(2S)-4-(4-[[6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジンカルボニル]メチル]アミノ]フェニル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D60)

【化 4 4】



40

工程 1： 6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 (82 mg、0.376 mmol) をジオキサン (4 mL) 中にて攪拌し、塩化チオニル (0.137 mL、1.88 mmol) を滴下した。反応混合物を還流させながら 40 分間加熱し、次いで、

50

真空濃縮して、白色固体として6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジンカルボニクロリドを得(0.088 g)、工程2で直接使用した。

工程2： 工程1からの酸塩化物をDCMに溶解し、(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D3)(0.1 g、0.313 mmol)およびトリエチルアミン(0.065 mL、0.47 mmol)のDCM(5 mL)中混合物に滴下した。反応混合物をアルゴン下にて室温で約15時間攪拌し、次いで、水およびDCMで希釈した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc/石油エーテルで溶離して、黄色油状物として標記化合物を得た(0.127 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.51 (1H, d)、7.75 (1H, dd)、7.67 (2H, m)、7.55 (1H, d)、7.40 (1H, m)、7.24 (2H, d)、7.08 (1H, m)、7.03 (2H, d)、4.15 (1H, br.s)、3.78 (1H, d)、3.53 (3H, s)、3.45 (1H, d)、3.32 (1H, d)、3.06 (1H, td)、2.69 (1H, d)、2.49 (1H, d)、2.09 (1H, dd)、1.98 (1H, m)、1.44 (9H, s)、1.16 (3H, d)。MS(ES): MH⁺ 519.3。

10

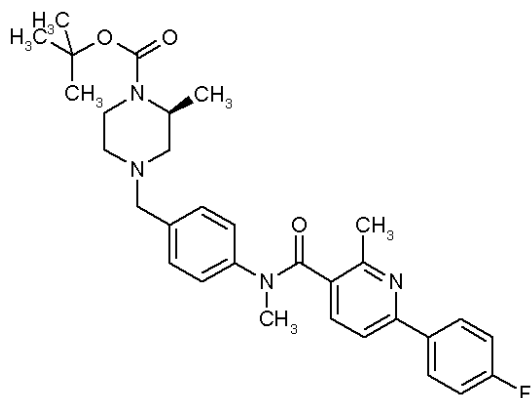
【0162】

記載例61

(2S)-4-({4-[{6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D61)

20

【化45】



30

DMF(1 mL)中の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(63.4 mg、0.47 mmol)およびN-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド樹脂(351.6 mg、1.6 mmol/g)にDMF(1 mL)中の6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-ピリジンカルボン酸(72.3 mg、0.313 mmol)を添加した。該混合物をアルゴン雰囲気下にて30分間攪拌し、DCM(2 mL)中の(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D3)(100 mg、0.313 mmol)を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した。PS-トリシアミン樹脂(酸に対して2当量)、PS-イソシアナート樹脂(アミンに対して2当量)およびMP-カーボネート樹脂(HOBtに対して5当量)を添加し、該混合物を室温で一夜攪拌した。該混合物を濾過して樹脂を除去し、次いで、該樹脂をさらなるDCMで洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。エーテル/石油エーテル勾配液で溶離して、標記化合物を得た(35.2 mg)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.00 (2H, s)、7.37 (1H, d)、7.27 (1H, m)、7.12 (4H, m)、6.98 (2H, s)、4.14 (1H, bm)、3.75 (2H, d)、3.52 (3H, s)、3.40 (1H, d)、3.25 (1H, d)、3.03 (1H, t)、2.58 (4H, m)、2.41 (1H, d)、2.04 (1H, m)、1.95 (1H, m)、1.44 (9H, s)、1.13 (3H, d)

40

50

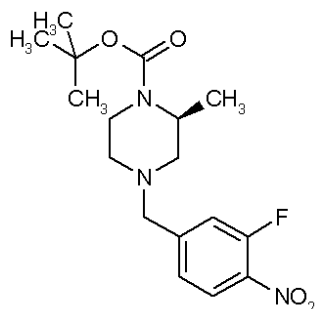
)。MS (ES) : MH^+ 533.3。

【0163】

記載例 6 2

(2S)-4-[(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D62)

【化46】



10

4-(プロモメチル)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (232 mg、1 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.192 mL、1.1 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を DMF (3 mL) 中の (2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (200 mg、1 mmol) で処理し、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM に再溶解し、水およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc/ペンタンで溶離して、無色のガム状物として標記化合物を得た (327 mg)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.03 (1H, m)、7.34 (1H, dd)、7.27 (1H, m)、4.22 (1H, br.s)、3.84 (1H, d)、3.58 (1H, d)、3.47 (1H, d)、3.13 (1H, td)、2.72 (1H, m)、2.54 (1H, m)、2.22 (1H, dd)、2.09 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.26 (3H, d) [δ値は、スペクトルにて 0.62 ppm で不正確に参照された TMS に対して修正された]。

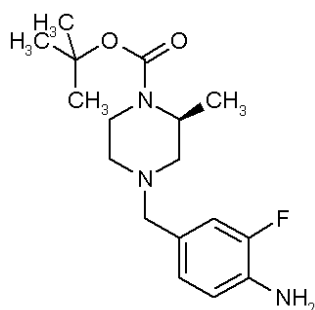
20

【0164】

記載例 6 3

(2S)-4-[(4-アミノ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D63)

【化47】



40

記載例 2 において D2 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、反応は、H-CubeTM 連続フロー水素化装置にて行われ、固体 KOH の代わりにトリエチルアミンが使用された)、(2S)-4-[(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D62) から標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 6.99 (1H, dd)、6.86 (1H, dd)、6.71 (1H, dd)、4.17 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.67 (2H, br.s)、3.40 (1H, d)、3.27 (1H, d)、3.09 (1H, td)、2.73 (1H, m)、2.56 (1H, m)、2.08 (1H, dd)、1.96 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.22 (3H, d)。

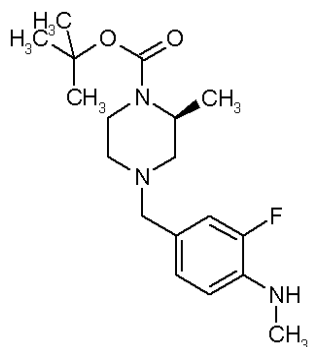
50

【0165】

記載例 64

(2S)-4- {[3-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D64)

【化48】



10

記載例 3AにおいてD3について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、水素化ホウ素ナトリウムの添加の前および後に一夜、反応物を50℃で加熱した）、(2S)-4-[(4-アミノ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D63) から標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 6.96 (2H, m)、6.61 (1H, m)、4.17 (1H, br.s)、3.89 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.41 (1H, d)、3.28 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.87 (3H, s)、2.74 (1H, m)、2.57 (1H, m)、2.08 (1H, dd)、1.95 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.22 (3H, d)。

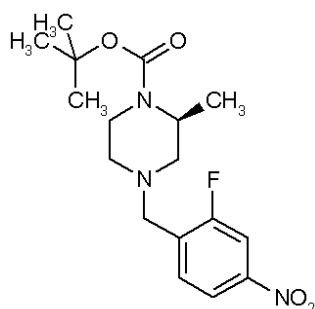
20

【0166】

記載例 65

(2S)-4-[(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D65)

【化49】



30

工程1： 2-フルオロ-4-ニトロトルエン (1.55 g、10 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.96 g、11 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.121 g、0.5 mmol) のCCl₄ (60 mL) 中混合物に500 Wのランプを一夜照射した。反応混合物を濾過し、濃縮し、シリカカラムを介してEtOAc/ペンタンで溶離して、粗生成混合物 (2.34 g) を得、工程2で使用した。

40

工程2： 工程1からの粗4-(ブロモメチル)-3-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2.11 g)、ヒューニツヒ塩基 (1.9 mL、10.913 mmol) および(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (2 g、10 mmol) のDMF (15 mL) 中混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCMに再溶解し、水 (×2) およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc/ペンタンで溶離して、黄色ガム状物として標記化合物を得、放置して結晶化させた (2.11 g)。 δ_H (CDCl₃,

50

400 MHz) 8.03 (1H, dd)、7.91 (1H, dd)、7.70 (1H, m)、4.22 (1H, br.s)、3.84 (1H, d)、3.61 (2H, m)、3.12 (1H, td)、2.74 (1H, m)、2.57 (1H, m)、2.27 (1H, dd)、2.11 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.25 (3H, d)。MS (ES): MH^+ 354.1。

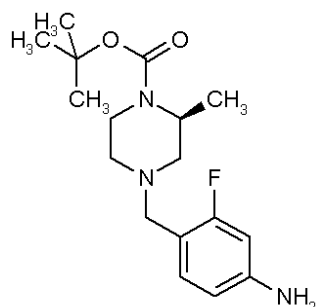
【0167】

記載例 66

(2S)-4-[(4-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D66)

【化50】

10



(2S)-4-[(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D65) (2.05 g、5.801 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解し、湿 (水 50% w/w) 5% 白金-炭 (2 g) およびトリエチルアミン (8 mL、58.01 mmol) を添加した。該混合物を大気圧および室温で 2.5~3 時間水素化した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc/ペンタンで溶離して、ほとんど無色のガム状物として標記化合物を得た (1.15 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.11 (1H, t)、6.42 (1H, dd)、6.35 (1H, dd)、4.17 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.72 (2H, s)、3.43 (2H, m)、3.07 (1H, td)、2.74 (1H, m)、2.58 (1H, d)、2.14 (1H, dd)、1.99 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.20 (3H, d)。

20

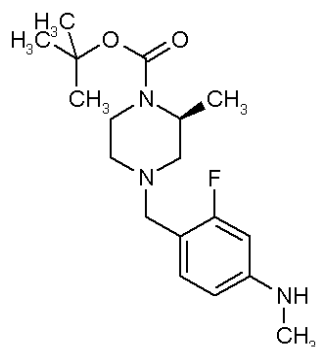
30

【0168】

記載例 67

(2S)-4-[(2-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D67)

【化51】



40

記載例 3AにおいてD3について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、水素化ホウ素ナトリウムの添加前に一夜、添加後に 24 時間、反応物を 50 °C で加熱した)、(2S)-4-[(4-アミノ-2-フルオロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D66) から標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.11 (1H, t)、6.35 (1H, dd)、6.27 (1H, d

50

d)、4.17(1H, br.s)、3.78(2H, m)、3.44(2H, m)、3.07(1H, td)、2.82(3H, s)、2.75(1H, m)、2.59(1H, m)、2.14(1H, dd)、1.99(1H, m)、1.44(9H, s)、1.21(3H, d)。

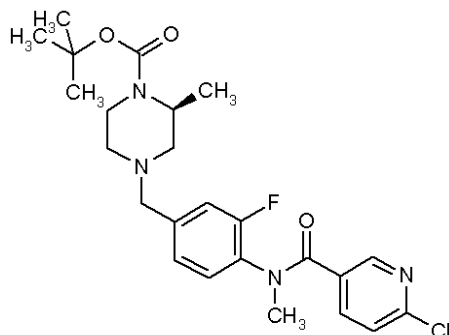
【0169】

記載例68

(2S)-4-({4-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ}-3-フルオロフェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D68)

【化52】

10



記載例54においてD54について記載した方法と同様の方法を使用して(しかし、水性後処理を行わなかった)、(2S)-4-{[2-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D64)から標記化合物を製造した。反応混合物を濃縮し、次工程で直接使用した。MS(E S): MH⁺ 477.11。

20

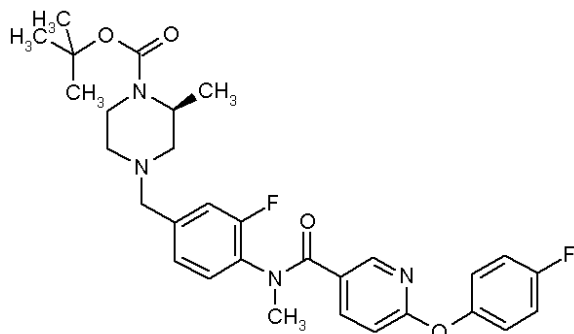
【0170】

記載例69

(2S)-4-({3-フルオロ-4-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D69)

【化53】

30



記載例55においてD55について記載した方法と同様の方法を使用して(しかし、最初に4-フルオロフェノールを1当量だけ添加し、該反応物を130℃で週末にかけて加熱し、さらなる4-フルオロフェノール(2当量)および炭酸カリウム(4当量)を添加し、該反応物を130℃で一夜加熱した)、(2S)-4-({4-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ}-3-フルオロフェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D68)および4-フルオロフェノールから標記化合物を製造した。該生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.07(1H, s)、7.73(1H, dd)、7.04(7H, m)、6.74(1H, d)、4.19(1H, br.s)、3.80(1H, d)、3.43(4H, m)、3.33(1H, d)、3.08(1H, td)、2.67(1H, d)、2.49(1H, d)、2.13(1H, dd)、2.00(1H, m)、1.4

40

50

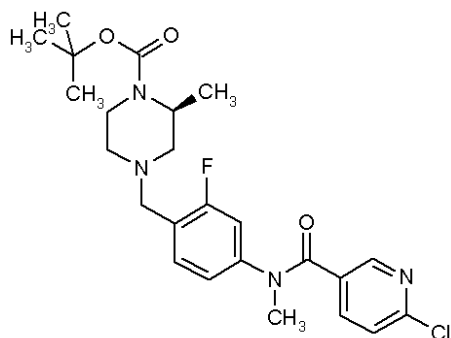
5 (9H, s)、1.21 (3H, d)。

【0171】

記載例70

(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D70)

【化54】



10

記載例54においてD54について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、水性後処理を行わなかった）、(2S)-4-{ [2-フルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D67) から標記化合物を製造した。反応混合物を濃縮し、次工程で直接使用した。MS (ES) : MH⁺ 477.1。

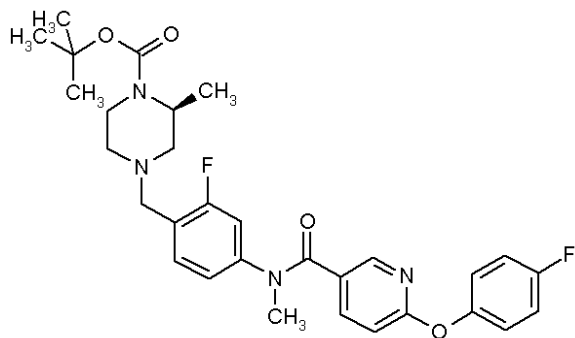
20

【0172】

記載例71

(2S)-4-({2-フルオロ-4-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D71)

【化55】



30

記載例55においてD55について記載した方法と同様の方法を使用して（しかし、反応温度/時間は、130℃で8時間であり、精製は、カラムクロマトグラフィーにより行った）、(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]-2-フルオロフェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D70) および4-フルオロフェノールから標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.07 (1H, dd)、7.70 (1H, dd)、7.33 (1H, t)、7.05 (4H, m)、6.78 (3H, m)、4.19 (1H, br.s)、3.81 (1H, d)、3.47 (5H, m)、3.07 (1H, td)、2.71 (1H, d)、2.53 (1H, d)、2.18 (1H, dd)、2.04 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.20 (3H, d)。

40

【0173】

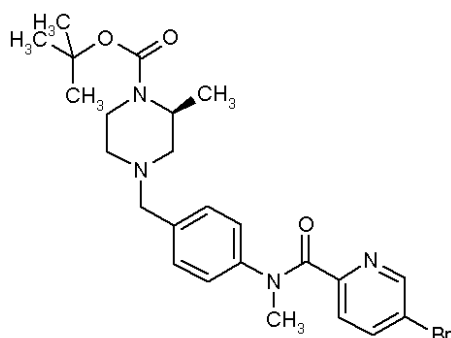
記載例72

(2S)-4-({4-[[(5-ブロモ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D7

50

2)

【化 5 6】



10

工程 1： 5-ブロモ-2-ピリジンカルボニトリル（1 g、5.464 mmol）を EtOH（20 mL）および水（20 mL）に溶解し、水酸化カリウム（1.53 g、27.32 mmol）で処理した。反応混合物を 24 時間 80℃ に加熱した。溶媒を真空除去し、残留物を水に溶解し、2 M HCl で pH 4 に酸性化した。水性層を酢酸エチル（×3）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、橙色の固体として 5-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸（0.704 g）を得、工程 2 で使用した。

工程 2： アルゴン下にて工程 1 からの酸（0.702 g、3.475 mmol）を DCM（40 mL）に懸濁し、DMF（1 滴）を添加し、該混合物を氷浴中で冷却した。塩化オキサリルを 5 分間にわたって滴下し、次いで、該混合物を 90 分間 40℃ に加熱した。冷却後、溶媒を除去して、茶色の固体として 5-ブロモ-2-ピリジンカルボニルクロリド（0.801 g）を生成し、工程 3 で使用した。

20

工程 3： DCM（10 mL）中の工程 2 からの酸塩化物（0.801 g、3.633 mmol）を (2S)-2-メチル-4-〔[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル〕-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル（D3）（0.928 g、2.906 mmol）の DCM（20 mL）中溶液に添加した。トリエチルアミン（1.009 mL、7.266 mmol）を添加し、該混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。水性層を DCM（×2）で再抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0～50% 酢酸エチル/石油エーテル勾配液で溶離して、黄色油状物として標記化合物を得た（1.432 g）。
 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.34 (1H, br.s)、7.72 (1H, br.d)、7.38 (1H, br.d)、7.18 (2H, br.m)、6.98 (2H, br.s)、4.17 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.51 (3H, s)、3.46 (1H, d)、3.32 (1H, d)、3.07 (1H, td)、2.68 (1H, d)、2.47 (1H, d)、2.10 (1H, dd)、1.98 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.19 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 503/505。

30

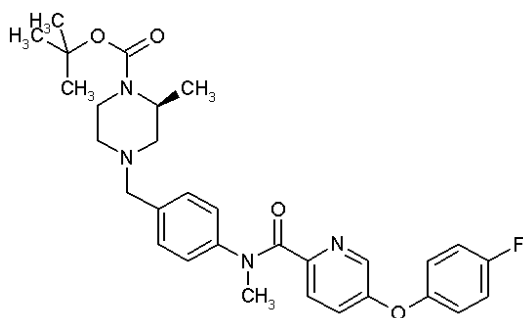
【0174】

記載例 73

(2S)-4-(〔4-〔(〔5-〔(4-フルオロフェニル)オキシ〕-2-ピリジニル〕カルボニル)(メチル)アミノ〕フェニル〕メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル（D73）

40

【化 5 7】



10

(2S)-4-({4-[[(5-ブロモ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D72) (0.2 g、0.397 mmol)、4-フルオロフェノール (0.089 g、0.794 mmol)、炭酸セシウム (0.259 g、0.794 mmol) および 2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン (TMHD) (0.008 g、0.040 mmol) をアルゴン下にて NMP (3 mL) 中にて合わせた。塩化銅(I) (0.02 g、0.199 mmol) を添加し、該混合物を 120℃ で一夜加熱した。さらなる 4-フルオロフェノール、塩化銅(I)、炭酸セシウム および TMHD を添加し、加熱を 120℃ で一夜続けた。室温に冷却した後、該混合物を部分濃縮し、残留物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 および 水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~50% 酢酸エチル/石油エーテルで溶離して、黄色油状物として標記化合物を得た (0.161 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.04 (1H, br.s)、7.49 (1H, br.d)、7.20 (2H, d)、7.00 (7H, m)、4.17 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.51 (3H, s)、3.47 (1H, d)、3.33 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.69 (1H, d)、2.51 (1H, d)、2.10 (1H, dd)、1.99 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.19 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 535.4。

20

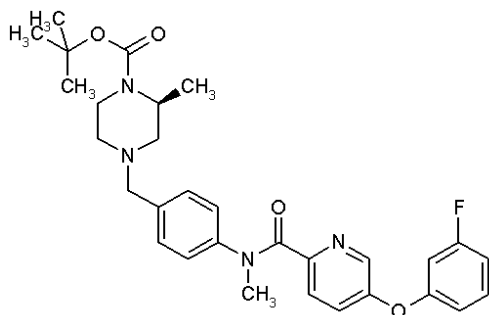
【0175】

記載例 74

(2S)-4-({4-[[(5-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-2-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D74)

30

【化 5 8】



40

記載例 73 において D73 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、CuCl (1 当量) および TMHD (0.25 当量) を使用した)、(2S)-4-({4-[[(5-ブロモ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D72) および 3-フルオロフェノールから標記化合物を製造した。MS (ES): MH⁺ 535.3。

【0176】

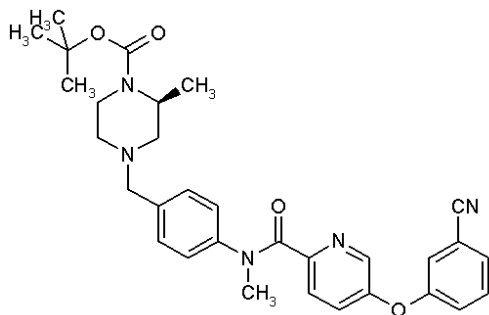
記載例 75

(2S)-4-({4-[[(5-[(3-シアノフェニル)オキシ]-2-ピリジニル}カル

50

ボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 7 5)

【化 5 9】



10

記載例 7 3 において D 7 3 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、初日の夜の加熱の後に反応物を後処理した)、(2S)-4-({4-[(5-ブロモ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 7 2) および 3-シアノフェノールから標記化合物を製造した。MS (ES): MH^+ 542.3。

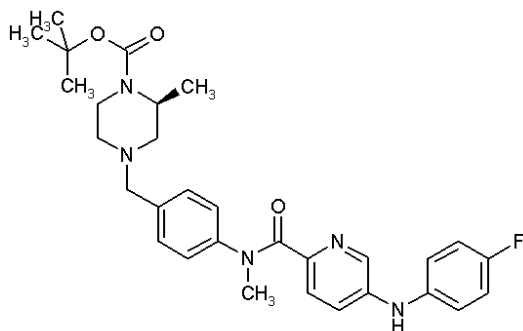
【0 1 7 7】

記載例 7 6

(2S)-4-({4-[({5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-ピリジニル} カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 7 6)

20

【化 6 0】



30

記載例 5 8 において D 5 8 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、反応時間は 18 時間であった)、(2S)-4-({4-[(5-ブロモ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 7 2) および 4-フルオロアニリンから標記化合物を製造した。MS (ES): MH^+ 534.2。

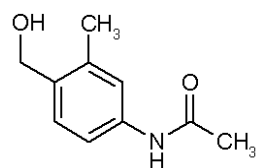
【0 1 7 8】

記載例 7 7

N-[4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルフェニル]アセトアミド (D 7 7)

40

【化 6 1】



4-(アセチルアミノ)-2-メチル安息香酸 (2 g, 10.4 mmol) を THF (50 mL) に懸濁し、ボラン-THF 複合体 (THF 中 1 M, 26 mL, 26 mmol) を約 15 分間にわたって滴下した。反応混合物をアルゴン下にて室温で一夜攪拌し、次いで、水 (52 mL) でクエンチし、酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機物を乾燥

50

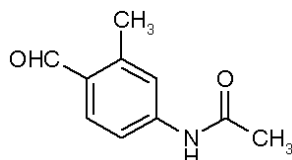
させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0～100%酢酸エチル／石油エーテルで溶離して、クリーム色の固体として標記化合物を得た(0.379g)。 δ_{H} (MeOD, 400MHz) 7.36 (2H, m)、7.25 (1H, d)、4.57 (2H, s)、2.31 (3H, s)、2.10 (3H, s)。MS (ES): MH^+ 180.2。

【0179】

記載例78

N-(4-ホルミル-3-メチルフェニル)アセトアミド (D78)

【化62】



10

N-[4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルフェニル]アセトアミド (D77) (0.36g, 2mmol) および二酸化マンガン (0.875g, 10mmol) をアセトニトリル (16mL) 中で合わせ、マイクロ波にて7分間120℃に加熱した。 MnO_2 を濾去し、該反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0～100%酢酸エチル／石油エーテルで溶離して、クリーム色の固体として標記化合物を得た(0.326g)。 δ_{H} (CDCl_3 , 400MHz) 10.17 (1H, s)、7.77 (1H, d)、7.51 (1H, d)、7.45 (1H, s)、7.36 (1H, br.s)、2.66 (3H, s)、2.22 (3H, s)。MS (ES): MH^+ 178.2。

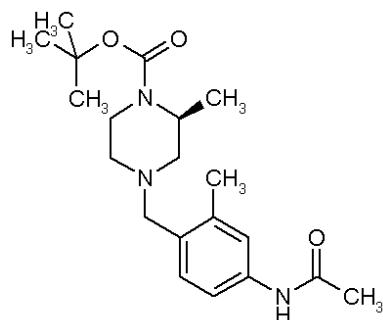
20

【0180】

記載例79

(2S)-4-{[4-(アセチルアミノ)-2-メチルフェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D79)

【化63】



30

N-(4-ホルミル-3-メチルフェニル)アセトアミド (D78) (326mg, 1.8mmol)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル・塩酸塩 (436mg, 1.8mmol)、トリエチルアミン (0.282mL, 2mmol) およびトリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (781mg, 3.7mmol) をDCE (15mL) 中で一緒に17時間攪拌した。 NaHCO_3 飽和水溶液 (15mL) を添加し、反応混合物を1時間攪拌した。有機層を分取し、水およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、クロマトグラフィーにより精製した。0～100%酢酸エチル／石油エーテルで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た(573mg)。 δ_{H} (CDCl_3 , 400MHz) 7.27 (2H, m)、7.16 (1H, d)、7.11 (1H, br.s)、4.17 (1H, m)、3.78 (1H, m)、3.36 (2H, s)、3.02 (1H, m)、2.70 (1H, m)、2.56 (1H, m)、2.36 (3H, s)、2.17 (4H, m)、1.95 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.18 (3H, d)。MS (ES): MH^+ 362.3。

40

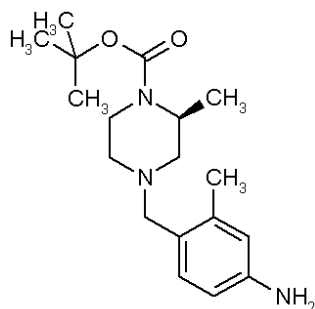
50

【0181】

記載例 80

(2S)-4-[(4-アミノ-2-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D80)

【化64】



10

KOH (1 M水溶液、5 mL) およびメタノール (5 mL) 中の (2S)-4- {[4-(アセチルアミノ)-2-メチルフェニル]メチル} -2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D79) (497 mg、1.4 mmol) をマイクロ波反応器中にて 1 時間 140 °C に加熱した。反応混合物をメタノール (5 mL) で希釈し、マイクロ波にて 130 °C で合計 4 時間 55 分加熱した。反応混合物を濃縮して、メタノールを除去し、DCM と水との間で分配させた。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、クロマトグラフィーにより精製した。0~100% ジエチルエーテル/石油エーテルで溶離し、次いで、DCM 中 10% (メタノール中 2 M NH₃) でカラムフラッシュ処理して、黄色油状物として標記化合物を得た (223 mg)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 6.97 (1H, d)、6.52 (1H, d)、6.46 (1H, dd)、4.17 (1H, br.s)、3.76 (1H, d)、3.57 (2H, br.s)、3.29 (2H, m)、3.01 (1H, td)、2.70 (1H, d)、2.56 (1H, d)、2.30 (3H, s)、2.10 (1H, dd)、1.90 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.18 (3H, d)。MS (AP⁺): MNa⁺ 342.3 (MNa⁺)、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

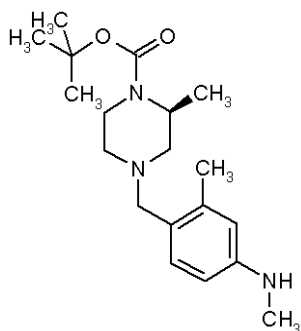
20

【0182】

記載例 81

(2S)-2-メチル-4- {[2-メチル-4-(メチルアミノ)フェニル]メチル} -1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D81)

【化65】



40

記載例 3A において D3 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、水素化ホウ素ナトリウムの添加前に 16 時間、そして、添加後に 5.5 時間、反応物を 50 °C で加熱した)、(2S)-4-[(4-アミノ-2-メチルフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D80) から標記化合物を製造した。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.00 (1H, d)、6.45 (1H, d)、6.39 (1H, dd)、4.17 (1H, br.s)、3.76 (1H, d)、3.57 (1H, br.s)、3.33 (1H, d)、3.27 (1H, d)、3.01 (1H, td)、2.8

50

2 (3H, s)、2.71 (1H, d)、2.58 (1H, d)、2.32 (3H, s)、2.11 (1H, dd)、1.90 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.17 (3H, d)。MS (AP⁺): 356.2 (MNa⁺)、234.2、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0183】

記載例 81: 別法 (A)

(2S)-4-{[2-メチル-4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D81)

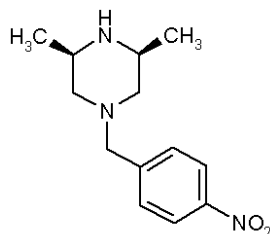
2-メチル-4-(メチルアミノ)ベンズアルデヒド (D93) (0.397 g) および (2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (0.533 g、2.66 mmol) の 1,2-DCE (35 mL) 中混合物にトリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (0.847 g、4.00 mmol) を添加し、反応物を室温で一夜攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL) を添加し、該混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を DCM で抽出し、有機物を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。エーテル/石油エーテルで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.328 g)。

【0184】

記載例 82

(3R,5S)-1-[(4-ニトロフェニル)メチル]-3,5-ジメチルピペラジン (D82)

【化 66】



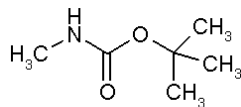
記載例 1A において D1 について記載した方法と同様の方法を使用して、4-ニトロベンズアルデヒドおよび (2R,6S)-2,6-ジメチルピペラジンから標記化合物を製造した。MS (ES): MH⁺ 250.2

【0185】

記載例 83

メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D83)

【化 67】



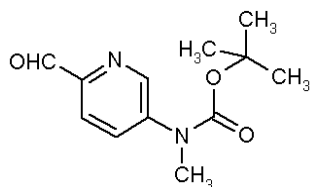
Boc 無水物 (7.5 g、34.36 mmol) の DCM (40 mL) 中溶液にメチルアミン (173 mL、THF 中 2 M 溶液、345 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒および過剰のメチルアミンを真空除去し、希 2 M HCl (10 mL) を添加した。水性層を DCM (×2) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濃縮して、黄色油状物として標記化合物を得た (3.791 g)。δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 4.58 (1H, br.s)、2.73 (3H, d)、1.44 (9H, s)。

【0186】

記載例 84

(6-ホルミル-3-ピリジニル)メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D84)

【化 6 8】



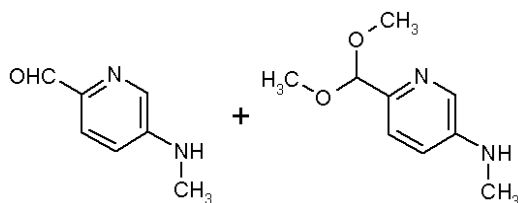
5-ブロモ-2-ピリジンカルボアルデヒド (1.5 g、8.064 mmol)、メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D83) (1.267 g、9.677 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.148 g、0.161 mmol)、キサントホス (0.373 g、0.645 mmol) および炭酸セシウム (3.678 g、11.289 mmol) のジオキサン (35 mL) 中混合物をアルゴン雰囲気下にて 110℃ で一夜加熱した。冷却後、溶媒を真空除去し、残留物を EtOAc と水との間で分配させた。有機層を分取し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~50% エーテル/石油エーテルで溶離して、茶色の油状物として標記化合物を得た (0.977 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 10.01 (1H, s)、8.79 (1H, d)、7.94 (1H, d)、7.86 (1H, dd)、3.40 (3H, s)、1.53 (9H, s)。MS (ES⁺): 259.1 (MNa⁺)、181.2、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0187】

記載例 85

5-(メチルアミノ)-2-ピリジンカルボアルデヒドおよび 6-[ビス(メチルオキシ)メチル]-N-メチル-3-ピリジンアミン (D85)

【化 6 9】



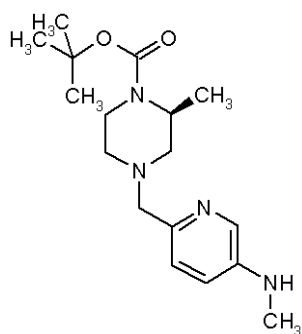
(6-ホルミル-3-ピリジニル)メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D84) (0.977 g、4.139 mmol) の DCM (80 mL) 中溶液に TFA (20 mL) を添加し、該反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物をメタノールに溶解し、SCX (10 g) カラムを介してメタノールで溶離し、次いで、メタノール中 2 M NH₃ 溶液で溶離した。アンモニア性フラクションを濃縮して、標記化合物の約 1:1 混合物である黄色油状物を得た (0.622 g)。この物質を次工程で直接使用した。MS (ES⁺): アルデヒド - 137 (MH⁺); アセタール - 151。MS (AP⁺): アルデヒド - 137 (MH⁺); アセタール - 205 (MNa⁺)、151。

【0188】

記載例 86

(2S)-2-メチル-4-{[5-(メチルアミノ)-2-ピリジニル]メチル}-1-ペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D86)

【化 70】



10

5-(メチルアミノ)-2-ピリジンカルボアルデヒドおよび6-[ビス(メチルオキシ)メチル]-N-メチル-3-ピリジンアミン(D85)(0.622g)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(0.910g、4.552mmol)ならびにトリエチルアミン(0.418g、4.139mmol)の1,2-DCE(40mL)中混合物を室温で一夜攪拌した。トリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム(1.14g、5.38mmol)を添加し、反応物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液および水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~100%EtOAc/石油エーテルで溶離して、黄/茶色の油状物として標記化合物を得た(0.542g)。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.96(1H, d)、7.23(1H, d)、6.88(1H, dd)、4.17(1H, br.s)、3.80(2H, d)、3.58(1H, d)、3.45(1H, d)、3.12(1H, td)、2.86(3H, s)、2.76(1H, m)、2.58(1H, m)、2.18(1H, dd)、2.07(1H, m)、1.45(9H, s)、1.23(3H, d)。MS(ES): MH=321.4

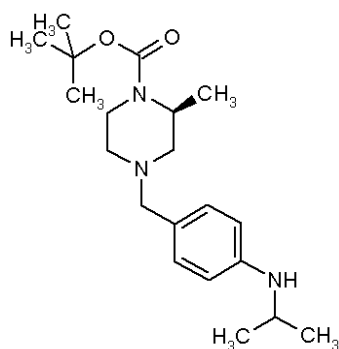
20

【0189】

記載例 87

(2S)-2-メチル-4-({4-[(1-メチルエチル)アミノ]フェニル}メチル)-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D87)

【化 71】



30

(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D2)(0.30g、1mmol)の乾燥1,2-DCE(5mL)中攪拌溶液に連続して2-メトキシプロペン(0.141mL、1.5mmol)、酢酸(0.056mL、1mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.313g、1.5mmol)を添加した。さらなる1,2-DCE(5mL)を添加し、該反応混合物をアルゴン下にて室温で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃(15mL)を添加し、反応混合物をさらに1時間攪拌した。次いで、水性層をDCM(×3)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して0~100%エーテル/石油エーテルで溶離して、標記化合物を得た(0.265g)。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 7.09(2H, d)、6.54(2H, d)、4.16(1H, br.s)、3.78(1H, d)、3.61(1H, sp)

40

50

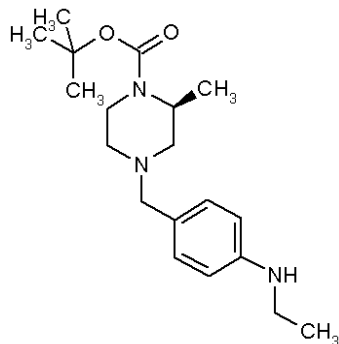
、3.49 (1H, s)、3.42 (2H, m)、3.28 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.75 (1H, d)、2.59 (1H, d)、1.95 (1H, dd)、1.94 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.20 (9H, m)。MS (AP⁺): 370.3 (MNa⁺)、248.3、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0190】

記載例 88

(2S)-4-{[4-(エチルアミノ)フェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D88)

【化72】



10

(2S)-4-[(4-アミノフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D2) (0.30 g、1 mmol)、アセトアルデヒド (0.055 mL、1 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.417 g、2 mmol) およびトリエチルアミン (0.151 mL、1.1 mmol) を乾燥 1,2-DC E (15 mL) 中にて合わせ、Ar 下にて室温で 48 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (15 mL) を添加し、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。次いで、水性層を DCM (×3) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して 0~100% エーテル/石油エーテルで溶離して、標記化合物を得た (0.239 g)。δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.11 (2H, d)、6.56 (2H, dd)、4.16 (1H, br.s)、3.78 (1H, d)、3.51 (1H, br.s)、3.42 (1H, d)、3.29 (1H, d)、3.15 (2H, q)、3.08 (1H, td)、2.75 (1H, d)、2.59 (1H, d)、2.06 (1H, dd)、1.93 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.25 (3H, t)、1.21 (3H, d)。MS (ES⁺): 234.2、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

20

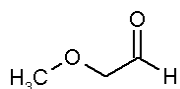
30

【0191】

記載例 89

(メチルオキシ)アセトアルデヒド (D89)

【化73】



40

クロマトグラフィー用シリカゲル (3.8 g) の乾燥 DCM (25 mL) 中攪拌懸濁液に NaIO₄ (3.8 mL、0.65 M 水溶液) を滴下した。3-(メチルオキシ)-1,2-プロパンジオール (200 mg、1.9 mmol) の 1,2-DC E 中溶液を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。2 時間後、tlc が反応の完了を示したので、該反応混合物を濾過し、濾過ケーキをさらなる 1,2-DC E で洗浄した。標記化合物を含有する濾液を次工程 (D90) で直接使用した。

【0192】

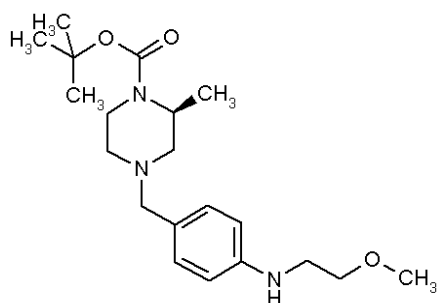
記載例 90

(2S)-2-メチル-4-[(4-{[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}フェニル)メ

50

チル]－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 9 0)

【化 7 4】



10

(2 S)－4－[(4－アミノフェニル)メチル]－2－メチル－1－ピペラジンカルボン酸 1,1－ジメチルエチル (D 2) (0.30 g、1 mmol)、(メチルオキシ)アセトアルデヒド (D 8 9)、トリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (0.417 g、2 mmol) およびトリエチルアミン (0.165 mL、1.2 mmol) の 1,2－DCE (15 mL) 中混合物を A r 下にて室温で 19 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ (20 mL) を添加し、反応混合物をさらに 1 時間撹拌した。反応混合物を DCM (25 mL) および水 (10 mL) でさらに希釈した。次いで、水性層を DCM (×3) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。粗物質をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して 0～50% EtOAc／石油エーテルで溶離して、標記化合物を得た (0.310 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.12 (2H, d)、6.59 (2H, d)、4.15 (1H, m)、3.99 (1H, br.s)、3.78 (1H, d)、3.61 (2H, t)、3.40 (3H, s)、3.28 (3H, m)、3.08 (1H, td)、2.74 (1H, d)、2.58 (1H, d)、2.06 (1H, m)、1.94 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.21 (3H, d)。MS (ES⁺): 264.2、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

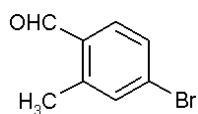
20

【0193】

記載例 9 1

4－ブロモ－2－メチルベンズアルデヒド (D 9 1)

【化 7 5】



30

アルゴン下にて 5℃ に冷却したトルエン (60 mL) 中の 4－ブロモ－2－メチルベンズニトリル (2 g、10.2 mmol) に DiBAL-H (11.2 mL、トルエン中 1 M 溶液、11.2 mmol) を滴下した。反応物を 5℃ で 30 分間撹拌し、次いで、MeOH (3 mL) および 2 M H₂SO₄ (10 mL) を滴下した。該混合物を約 19 時間撹拌し、次いで、真空濃縮した。残留物を水／EtOAc に再溶解した。有機層を乾燥させ、濃縮して、茶色の油状物として粗標記化合物を得 (1.81 g)、さらなる精製を行わずに次工程で使用した。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 10.20 (1H, s)、7.65 (1H, d)、7.50 (1H, dd)、7.43 (1H, m)、2.64 (3H, s)。

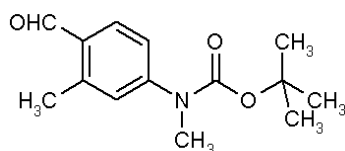
40

【0194】

記載例 9 2

(4－ホルミル－3－メチルフェニル)メチルカルバミン酸 1,1－ジメチルエチル (D 9 3)

【化 76】



記載例 84 において D 84 について記載した方法と同様の方法を使用して、粗 4-プロモ-2-メチルベンズアルデヒド (D 91) およびメチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D 83) から標記化合物を製造した。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 10.20 (1H, s)、7.76 (1H, d)、7.28 (1H, dd)、7.19 (1H, d)、3.31 (3H, s)、2.66 (3H, s)、1.49 (9H, s)。

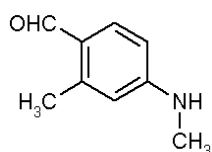
10

【0195】

記載例 93

2-メチルー4-(メチルアミノ)ベンズアルデヒド (D 93)

【化 77】



20

アルゴン下にて室温での DCM (60 mL) 中(4-ホルミルー3-メチルフェニル)メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D 92) (0.614 g、2.47 mmol) に TFA (15 mL) を滴下した。該混合物を 0.5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を DCM および水に再溶解し、水性層を NaOH 溶液で塩基性化した。DCM 層を分取し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、黄色油状物として粗標記化合物を得 (0.397 g)、さらなる精製を行わずに次工程で使用了。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 9.98 (1H, s)、7.63 (1H, d)、6.47 (1H, dd)、6.35 (1H, d)、4.35 (1H, br.s)、2.91 (3H, d)、2.60 (3H, s)。MS (ES): MH⁺ 150.1。

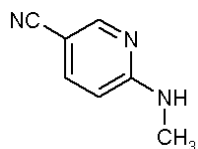
【0196】

30

記載例 94

6-(メチルアミノ)-3-ピリジンカルボニトリル (D 94)

【化 78】



メチルアミン (16 mL、THF 中 2 M 溶液) 中の 6-クロロ-3-ピリジンカルボニトリル (0.40 g、2.89 mmol) のバッチ 4 つを各々マイクロ波反応器中にて 80 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を合わせ、真空濃縮した。残留物を EtOAc/水に再溶解し、有機層を分取し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した; EtOAc/石油エーテルで溶離して、白色固体として標記化合物を得た (1.46 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.37 (1H, d)、7.59 (1H, dd)、6.39 (1H, dd)、5.19 (1H, br.s)、2.99 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 134.2。

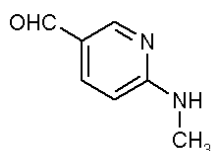
40

【0197】

記載例 95

6-(メチルアミノ)-3-ピリジンカルボアルデヒド (D 95)

【化 7 9】



アルゴン下にて -78°C に冷却したトルエン (10 mL) 中の6-(メチルアミノ)-3-ピリジンカルボニトリル (D 9 4) (0.1 g、0.752 mmol) にDibal-H (1.88 mL、トルエン中1 M溶液、11.2 mmol) を滴下した。反応物を -78°C で攪拌し、次いで、一夜室温に加温した。MeOH (0.47 mL) および2 M H_2SO_4 (1.42 mL) を添加し、混合物を1.5時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。残留物を水とEtOAcとの間で分配させた。水性層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、標記化合物を得た (0.067 g)。 δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 9.78 (1H, s)、8.52 (1H, d)、7.92 (1H, dd)、6.45 (1H, d)、5.38 (1H, br.s)、3.04 (3H, d)。MS (ES): MH^+ 137.1。

10

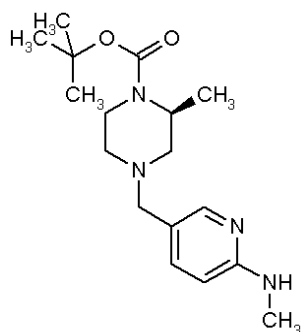
【0198】

記載例 9 6

(2S)-2-メチル-4-{[6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D 9 6)

20

【化 8 0】



30

記載例 D 8 1 AにおいてD 8 1について記載した方法と同様の方法を使用して、6-(メチルアミノ)-3-ピリジンカルボアルデヒド (D 9 5) および(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチルから標記化合物を製造した。 δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7.97 (1H, d)、7.44 (1H, dd)、6.38 (1H, d)、4.51 (1H, m)、4.17 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.38 (1H, d)、3.26 (1H, d)、3.07 (1H, td)、2.92 (3H, d)、2.74 (1H, m)、2.57 (1H, m)、2.09 (1H, dd)、1.96 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.20 (3H, d)。MS (ES⁺): 343.2 (M Na⁺)、265.2、分子イオン (MH^+) は観察されなかった。

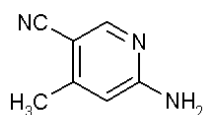
40

【0199】

記載例 9 7

6-アミノ-4-メチル-3-ピリジンカルボニトリル (D 9 7)

【化 8 1】



5-ブロモ-4-メチル-2-ピリジンアミン (0.50 g、2.7 mmol) およびシアン化銅(I) (0.263 g、2.9 mmol) のDMF (12 mL) 中混合物をマイクロ波反応器中にて 200°C で合計1.75時間加熱した。反応混合物をEtOAcおよび水

50

で希釈した。得られた濃い黒ずんだ沈殿物を濾過した。濾液をEtOAc (×3) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ、濃縮して、黒ずんだ黄色固体を得た (0.115 g)。濾過ケーキをDCM/MeOH (1:1) (1 L) で洗浄し、濃縮して、2つ目の黒ずんだ黄色固体のバッチ (0.047 g) を得た。濾過ケーキをMeOH中2 M NH₃ (200 mL) で洗浄し、濃縮して、黒ずんだ緑色の固体 (0.533 g) を得た。これらの3つの固体バッチをカラムクロマトグラフィーにより精製して溶離液として0~100% EtOAc/ヘキサンを使用して、白色固体として標記化合物を得た (合計収量: 0.213 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.28 (1H, s)、6.36 (1H, s)、4.87 (2H, br.s)、2.40 (3H, s)。MS (ES): MH⁺ 134.1。

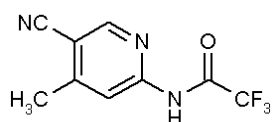
10

【0200】

記載例 98

N-(5-シアノ-4-メチル-2-ピリジニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (D98)

【化82】



6-アミノ-4-メチル-3-ピリジニカルボニトリル (D97) (0.213 g、1.6 mmol) および2,6-ルチジン (0.37 mL、3.2 mmol) のアルゴン下にて0℃に冷却したDCM (20 mL) 中溶液に無水トリフルオロ酢酸 (0.22 mL、1.6 mmol) をDCM中溶液として添加した。反応混合物を17時間攪拌し、徐々に室温に加温した。反応混合物を0℃に再冷却し、さらなる2,6-ルチジン (0.37 mL) および無水トリフルオロ酢酸 (0.22 mL) を添加した。反応物を室温で4時間攪拌し、次いで、10%クエン酸溶液で希釈し、DCMで抽出した。DCM層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~100% EtOAc/ヘキサンで溶離して、白色固体として標記化合物を得た (0.299 g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8.68 (1H, br.s)、8.55 (1H, s)、8.21 (1H, s)、2.62 (3H, s)。

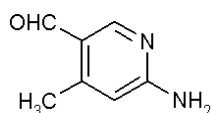
30

【0201】

記載例 99

6-アミノ-4-メチル-3-ピリジニカルボアルデヒド (D99)

【化83】



N-(5-シアノ-4-メチル-2-ピリジニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (D98) (0.050 g、0.22 mmol) のギ酸 (1.35 mL) 中溶液を水 (0.48 mL) で希釈し、ニッケル/アルミニウム合金 (0.122 g) を添加した。反応混合物をアルゴン下にて還流させながら2時間加熱し、次いで、熱いうちに濾過し、さらなるギ酸 (3×5 mL) で洗浄した。濾液および洗液を濃縮し、トルエン (5 mL) で希釈し、再濃縮して、薄黄色固体として粗標記化合物を得 (0.053 g)、さらなる精製を行わずに次工程で利用した。 δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 9.91 (1H, s)、8.34 (1H, s)、6.31 (1H, s)、5.49 (2H, br.s)、2.57 (3H, s)。MS (ES): MH⁺ 137.2。

40

【0202】

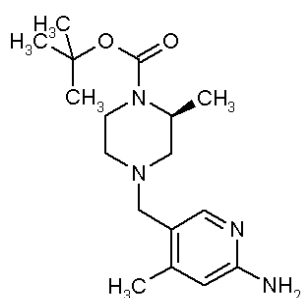
記載例 100

(2S)-4-[(6-アミノ-4-メチル-3-ピリジニル)メチル]-2-メチル-1-

50

ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D100)

【化84】



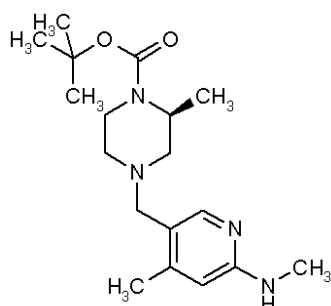
6-アミノ-4-メチル-3-ピリジンカルボアルデヒド (D99) (0.053 g、0.39 mmol)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (0.117 g、0.58 mmol) およびトリ(アセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (0.206 g、0.97 mmol) の 1,2-DCE (10 mL) 中混合物を超音波処理して出発物質の溶解を助け、次いで、室温で一夜撹拌した。NaHCO₃飽和水溶液 (30 mL) を添加し、該混合物を 24 時間撹拌した。反応混合物を DCM (3 × 10 mL) で抽出し、有機物を乾燥させ、濃縮して、油状物として粗標記化合物 (0.067 g) を得、さらなる精製を行わずに次工程で使用了。MS (ES): MH⁺ 321.3、MNa⁺ 343.3。

【0203】

記載例 101

(2S)-2-メチル-4-{[4-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D101)

【化85】



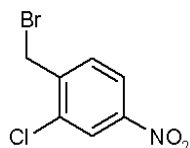
アルゴン雰囲気下での乾燥 MeOH (4 mL) 中の (2S)-4-{[6-アミノ-4-メチル-3-ピリジニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D100) (0.067 g、0.21 mmol) にパラホルムアルデヒド (0.019 g、0.63 mmol) およびナトリウムメトキシド (0.057 g、1.00 mmol) を添加した。該混合物を 50 °C で一夜撹拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (0.024 g、0.63 mmol) を添加し、反応物を 50 °C で 24 時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を DCM と NaHCO₃ 飽和水溶液との間で分配させ、0.5 時間撹拌した。水性相を DCM (3 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、濃縮して、粗無色油状物を得た。カラムクロマトグラフィー処理して 0~10% MeOH/DCM で溶離して、無色の油状物として粗標記化合物 (0.037 g) を得、さらなる精製を行わずに次工程で使用了。MS (ES): MH⁺ 335.3。

【0204】

記載例 102

1-(プロモメチル)-2-クロロ-4-ニトロベンゼン (D102)

【化 8 6】



2-クロロ-4-ニトロトルエン (0.20 g、1.17 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (0.228 g、1.28 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.014 g、0.058 mmol) のテトラクロロメタン (7 mL) 中混合物に 500 W のランプを、還流させながら一夜照射した。反応混合物を濃縮して、黄色油状物／固体 (0.391 g) を得、さらなる精製を行わずに次工程で直接使用した。

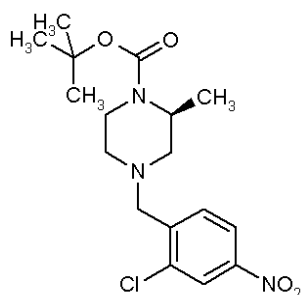
10

【0205】

記載例 103

(2S)-4-[(2-クロロ-4-ニトロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D103)

【化 8 7】



20

粗 1-(プロモメチル)-2-クロロ-4-ニトロベンゼン (D102) (0.391 g)、(2S)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル・塩酸塩 (0.407 g、1.72 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.625 mL、3.59 mmol) の乾燥 DMF (3 mL) 中混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を濃縮して、橙色の油状物を得、DCM に溶解し、水 (×2) およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濃縮して、橙色の油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより精製して 0 ~ 30% EtOAc / ペンタンで溶離して、黄色油状物として標記化合物を得た (0.199 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.24 (1H, d)、8.12 (1H, dd)、7.77 (1H, d)、4.24 (1H, br.s)、3.85 (1H, d)、3.63 (2H, s)、3.14 (1H, td)、2.76 (1H, m)、2.59 (1H, m)、2.33 (1H, dd)、2.18 (1H, m)、1.47 (9H, s)、1.28 (3H, d)。MS (ES): MH^+ 370 / 372。

30

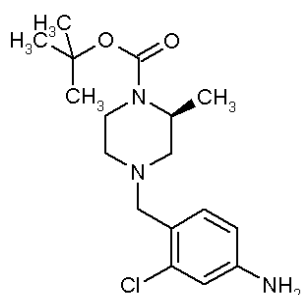
【0206】

記載例 104

(2S)-4-[(4-アミノ-2-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D104)

40

【化 8 8】



(2S)-4-[(2-クロロ-4-ニトロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジ

50

ンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D103) (0.199 g、0.538 mmol)、トリエチルアミン (0.75 mL、5.38 mmol) および 5% Pt/C 触媒 (0.134 g) の MeOH (5 mL) 中混合物を室温および大気圧にて 3 時間水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮して、無色の油状物を得、DCM に溶解した。該 DCM 溶液を水 (×2) およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィーにより精製して 10~40% EtOAc/ペンタンで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.125 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.19 (1H, d)、6.69 (1H, d)、6.54 (1H, dd)、4.18 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.70 (2H, br.s)、3.45 (2H, m)、3.07 (1H, td)、2.74 (1H, m)、2.60 (1H, m)、2.19 (1H, dd)、2.03 (1H, m)、1.45 (9H, s)、1.22 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 340/342。

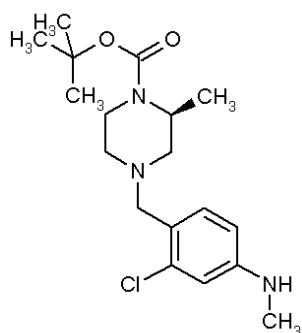
10

【0207】

記載例 105

(2S)-4- {[2-クロロ-4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D105)

【化89】



20

記載例 3A において D3 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、水素化ホウ素ナトリウム (3 当量) の添加の前に一夜、そして、添加の後に 24 時間、反応物を 50℃ で加熱した)、(2S)-4-[(4-アミノ-2-クロロフェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D104) から標記化合物を製造した。MS (ES): MH⁺ 354/356。

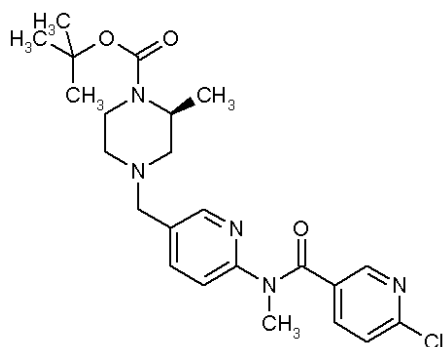
30

【0208】

記載例 106

(2S)-4-({6-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ}-3-ピリジニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D106)

【化90】



40

アルゴン下での DCM (7 mL) 中の (2S)-2-メチル-4- {[6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D96) (0.150 g、0.469 mmol) およびトリエチルアミン (0.098 mL、0.

50

703 mmol) に 6-クロロ-3-ピリジンカルボニルクロリド (0.099 g, 0.562 mmol) を添加した。該混合物を室温で約 0.3 時間攪拌し、次いで、DCM および水で希釈した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc/DCM で溶離して、標記化合物を白みがかった無色のガム状物を得た (0.139 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.33 (1H, d)、8.19 (1H, d)、7.70 (1H, dd)、7.57 (1H, dd)、7.23 (1H, d)、6.86 (1H, d)、4.20 (1H, br.s)、3.82 (1H, d)、3.58 (3H, s)、3.49 (1H, d)、3.37 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.70 (1H, d)、2.49 (1H, d)、2.16 (1H, dd)、2.04 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.19 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 460/462

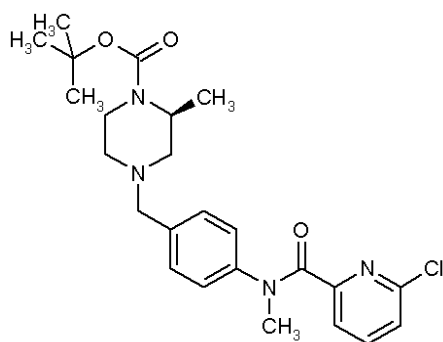
10

【0209】

記載例 107

(2S)-4-({4-[(6-クロロ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D107)

【化91】



20

工程 1: 6-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸 (0.348 g, 1.72 mmol) を乾燥ジオキサン (15 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.570 mL, 7.84 mmol) を添加した。反応混合物を還流させながら 3 時間攪拌し、次いで、真空濃縮し、ジオキサン (15 mL) に再溶解し、再濃縮して、薄黄色固体として 6-クロロ-2-ピリジンカルボニルクロリドを得、工程 2 で直接使用した。

30

工程 2: 工程 1 からの酸塩化物を DCM (15 mL) に溶解し、(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3) (0.500 g, 1.57 mmol) およびトリエチルアミン (0.284 mL, 2.04 mmol) の DCM (15 mL) 中混合物に添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、水 (×2) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。20~60% EtOAc/ペンタンで溶離して、黄色油状物/固体として標記化合物を得た (0.658 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.56 (1H, m)、7.46 (1H, m)、7.17 (2H, m)、6.99 (2H, m)、4.16 (1H, br.s)、3.79 (1H, d)、3.50 (3H, s)、3.46 (1H, d)、3.32 (1H, d)、3.07 (1H, m)、2.69 (1H, d)、2.50 (1H, d)、2.08 (1H, m)、1.97 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.19 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 459/461。

40

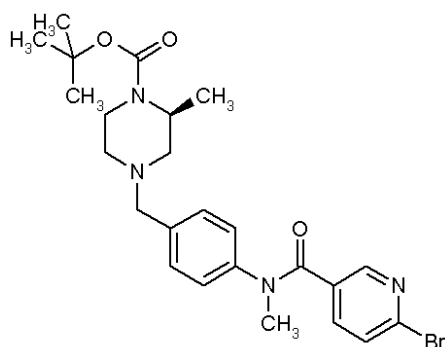
【0210】

記載例 108

(2S)-4-({4-[(6-ブロモ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D108)

50

【化 9 2】



10

DMF (15 mL) 中の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.967 g、7.16 mmol) および N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド樹脂 (4.48 g、1.6 mmol/g、7.16 mmol) に DMF (15 mL) 中の 6-ブロモ-3-ピリジンカルボン酸 (0.964 g、4.77 mmol) を添加した。該混合物をアルゴン雰囲気下にて 30 分間攪拌し、DCM (15 mL) 中の (2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3) (1.52 g、4.77 mmol) を添加した。該混合物を室温で 65 時間攪拌した。P S-トリシアミン樹脂 (酸に対して 2 当量)、P S-イソシアナート樹脂 (アミンに対して 2 当量) および M P-カーボネート樹脂 (H O B t に対して 5 当量) を添加し、該混合物を室温で 4 時間攪拌した。該混合物を濾過して樹脂を除去し、次いで、該樹脂を DCM でさらに洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。E t O A c / 石油エーテル勾配液で溶離して、白色固体として標記化合物を得た (1.43 g)。 δ_H (C D C l₃, 400 MHz) 8.18 (1H, d)、7.51 (1H, dd)、7.32 (1H, d)、7.25 (2H, d)、6.98 (2H, d)、4.18 (1H, br. s)、3.80 (1H, d)、3.49 (3H, s)、3.47 (1H, d)、3.34 (1H, d)、3.08 (1H, td)、2.69 (1H, d)、2.49 (1H, d)、2.11 (1H, dd)、1.98 (1H, m)、1.46 (9H, s)、1.20 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 503/505。

20

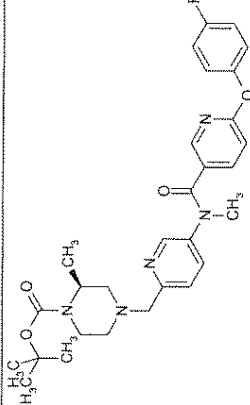
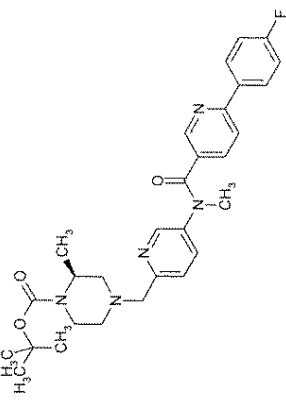
【0211】

30

適当なアニリン前駆体および適当なカルボン酸を使用し、記載例 15 に記載した方法と同様の方法を使用して、表に示した化合物 D 109 ~ D 110 を製造した。

【0212】

【表 4】

記載例	アニリン 前駆体	構造	名称	方法のコメント		MF
				工程 1	工程 2	
D109	D86		(2S)-4-((5-[[[6-[[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]-3-pyridyl]ethyl]amino]-2-pyridyl]methyl)-2-methyl-1-piperidyl)acetic acid 1,1-dimethyl ethyl ester	D 1 5 と同様の方法	D 1 5 と同様の方法であるが、後処理において水の代わりに NaHCO ₃ 飽和水溶液を使用	536.3
D110	D86		(2S)-4-((5-[[[6-[[4-(4-fluorophenyl)-3-pyridyl]ethyl]amino]-2-pyridyl]methyl)-2-methyl-1-piperidyl]acetic acid 1,1-dimethyl ethyl ester	D 1 5 と同様の方法	D 1 5 と同様の方法であるが、後処理において水の代わりに NaHCO ₃ 飽和水溶液を使用	520.3

適当なアニリン前駆体および適当なカルボン酸を使用し、記載例 16 に記載した方法と同様の方法を使用して、表に示した化合物 D 1 1 1 ～ D 1 1 7 を製造した。

【0214】

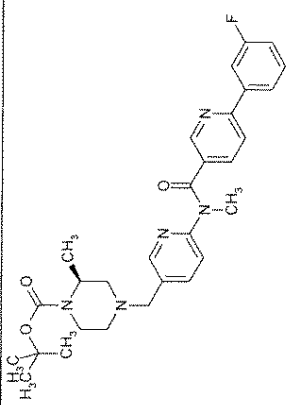
【表 5-1】

記載例	アニリン 前駆体	構造	名称	方法のコメント		MP
				工程 1	工程 2	
D111	D3		(2S)-4-((4-((1-((1-((3-シアノプロフェニル)メチル)-4-ピペリジニル)カルボニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、 0. 7 5 時間	D 1 6 と同様の方法	546. 4
D112	D3		(2S)-4-((4-((1-((1-((4-シアノプロフェニル)メチル)-4-ピペリジニル)カルボニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応温度／時間：室温、 0. 7 5 時間	D 1 6 と同様の方法	546. 4
D113	D87		(2S)-4-((4-((1-((1-((6-(3-フルオロプロフェニル)-3-ピリジニル)カルボニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：0. 7 5 時間	D 1 6 と同様の方法であるが、 後処理において水の代わりに NaHCO ₃ 飽和水溶液を使用	547. 3

【表 5-2】

D114	D88		(2S)-4-[[4-(エチル{[6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジン]カルボニル}アミノ)フェニル]メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、後処理において水の代わりに NaHCO ₃ 飽和水溶液を使用	533. 2
D115	D90		(2S)-4-[[4-[[[6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジン]カルボニル][2-(メチルオキシ)エチル]アミノ]フェニル]メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、後処理において水の代わりに NaHCO ₃ 飽和水溶液を使用	563. 2
D116	D81		(2S)-4-((4-[[[6-(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジン]カルボニル]メチル)メチル)アミノ]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、後処理において水の代わりに NaHCO ₃ 飽和水溶液を使用	549. 3

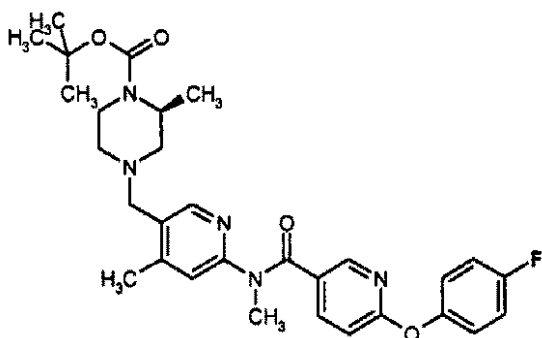
【表 5 - 3】

D117	D96		(2 <i>S</i>)-4-((6-([6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジンil]カルボニル)(メチル)アミノ)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D 1 6 と同様の方法であるが、 反応時間：1 時間	D 1 6 と同様の方法	520. 2
------	-----	---	--	--------------------------------	--------------	--------

記載例 118

(2S)-4-({6-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル} カルボニル)(メチル)アミノ]-4-メチル-3-ピリジニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D118)

【化93】



10

工程1： 6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボン酸 (D14) (0.032 g、0.14 mmol) を乾燥ジオキサン (2 mL) に可溶化した。塩化チオニル (0.081 mg、0.14 mmol) を滴下し、反応混合物を還流させながら 1.25 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで、DCM から再濃縮し、6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジンカルボニルクロリドを得、工程2で直接使用した。

工程2： (2S)-2-メチル-4-{[4-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]メチル}-1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D101) (0.038 g、0.11 mmol) を乾燥 DCM (2 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.016 g、0.16 mmol) を滴下し、5 分後、工程1からの酸塩化物の乾燥 DCM (2 mL) 中溶液を滴下した。次いで、反応混合物をアルゴン下にて室温で一夜攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) を添加し、水性層を DCM (3 × 5 mL) で抽出した。有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。0~100% EtOAc / 石油エーテル勾配液で溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.026 g)。MS (ES) : MH⁺ 550.4

20

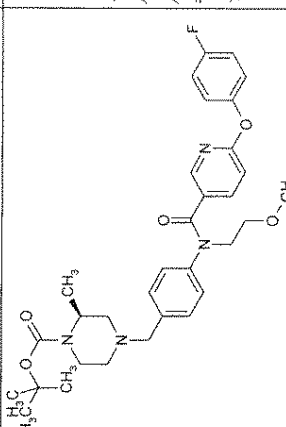
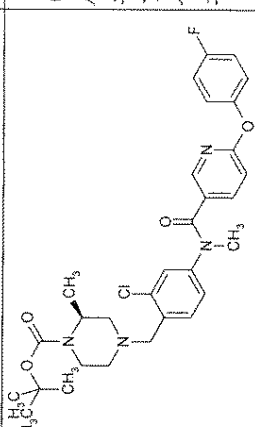
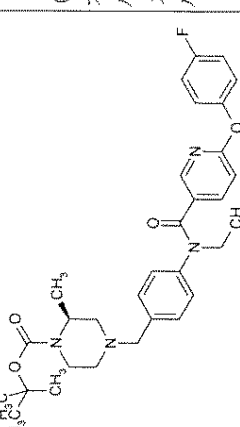
【0216】

適当なアニリン前駆体および適当なカルボン酸を使用し、記載例 16 に記載した方法と同様の方法を使用して、表に示した化合物 D119~D122 を製造した。

30

【0217】

【表 6 - 1】

記載例	アニリン 前駆体	構造	名称	方法のコメント		MP
				工程 1	工程 2	
D119	D90		(2S)-4-((4-((6-((4-フルオロフェニル)オキシ)-3-ピリジン}カルボニル)オキシ)-2-(メチルオキシ)エチル)アミノ)1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16 と同様の方法であるが、反応時間を濃縮し、1 時間	D16 と同様の方法であるが、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより直接精製	579.5
D120	D105		(2S)-4-((2-クロロ-4-((6-((4-フルオロフェニル)オキシ)-3-ピリジン}カルボニル)オキシ)-2-(メチルオキシ)エチル)アミノ)1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16 と同様の方法であるが、反応時間を 3 時間	D16 と同様の方法であるが、反応時間：4 8 時間。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより直接精製	569/571
D121	D88		(2S)-4-((4-((6-((4-フルオロフェニル)オキシ)-3-ピリジン}カルボニル)オキシ)-2-(メチルオキシ)エチル)アミノ)1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16 と同様の方法であるが、反応時間：1.5 時間	D16 と同様の方法、カラムクロマトグラフィー処理およびMDAP精製。	549.4

10

20

30

40

【表 6-2】

D122	D3		(2S)-2-メチル-4-[[4-(メチル{[6-(3-ピリジニルオキシ)-3-ピリジニル]カルボニル}アミノ)フェニルメチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D16と同様の方法であるが、 反応混合物を濃縮し、 カラムクロマトグラフィーにより直接精製	518.2
------	----	--	---	---	-------

10

20

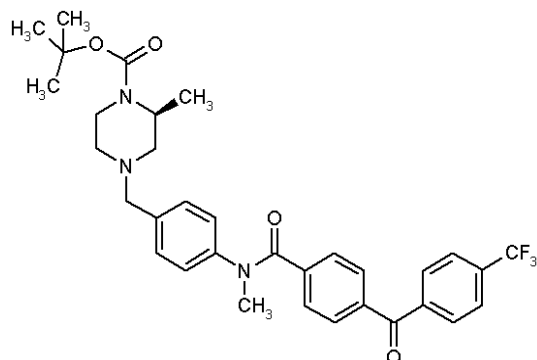
30

40

記載例 1 2 3

(2S)-2-メチル-4-[(4-{メチル[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}フェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D123)

【化 9 4】



10

工程 1: 4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}安息香酸 (200 mg、0.68 mmol) をジオキサン (5 mL) 中にて攪拌し、塩化チオニル (0.496 mL、6.8 mmol) を添加した。反応混合物を還流させながら 1 時間加熱した。さらなる塩化チオニル (0.496 mL、6.8 mmol) を添加し、加熱を 3 時間続けた。冷却後、反応混合物を真空濃縮して、油状の白色液体として 4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}ベンゾイルクロリド (0.286 g) を得、工程 2 で直接使用した。

20

工程 2: 工程 1 からの酸塩化物を DCM (2 mL) に溶解し、(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3) (0.170 g、0.53 mmol) およびトリエチルアミン (0.11 mL) の DCM (2 mL) 中混合物に滴下した。反応混合物をアルゴン下にて室温で一晩攪拌し、次いで、水 (20 mL) および DCM (20 mL) で希釈した。水性層を DCM (20 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~30% EtOAc/ペンタンで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.244 g)。MS (ES): MH^+ 596.2。

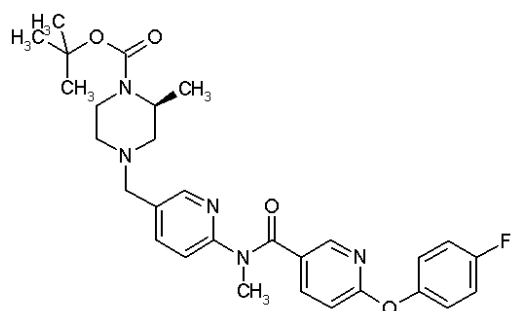
30

【0 2 1 9】

記載例 1 2 4

(2S)-4-({6-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]-3-ピリジニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D124)

【化 9 5】



40

アルゴン雰囲気下での DMF (4 mL) 中の (2S)-4-({6-[({6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]-3-ピリジニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D106) (0.139 g、0.303 mmol) に炭酸カリウム (0.293 g、0.212 mmol) および 4-フルオロフェノール (0.169 g、1.51 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌し、130℃で 5

50

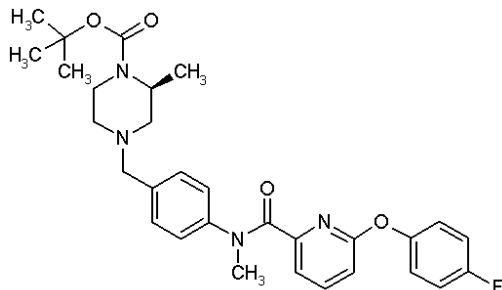
時間加熱し、次いで、真空濃縮した。残留物をDCM／水に再溶解した。有機層を2M NaOH溶液およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc／DCMで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た(0.054g)。MS(E⁺) : MH⁺ 536.2。

【0220】

記載例125

(2S)-4-({4-[({6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-2-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D125)

【化96】



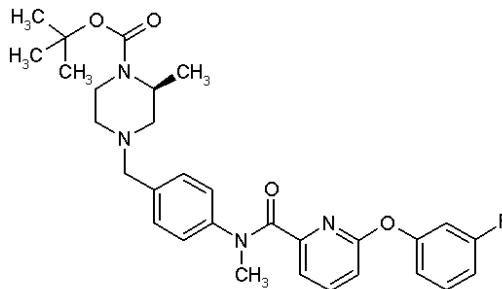
DMF(4mL)中の水素化ナトリウム(0.0174g、鉱油中60%分散液、0.436mmol)に4-フルオロフェノール(0.0488g、0.436mmol)を添加し、該混合物をアルゴン雰囲気下にて20分間攪拌した。(2S)-4-({4-[(6-クロロ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D107)(0.100g、0.218mmol)を添加し、該反応混合物をマイクロ波中にて190℃で1.5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をDCMと水との間で分配させた。水性層をDCMでさらに抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、黄色油状物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の油状物として標記化合物を得た(0.0539g)。MS(E⁺) : MH⁺ 535.4。

【0221】

記載例126

(2S)-4-({4-[({6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-2-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D126)

【化97】



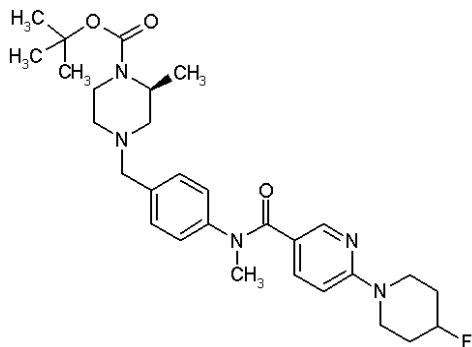
記載例125においてD125について記載した方法と同様の方法を使用して(しかし、反応時間は3.3時間であった)、(2S)-4-({4-[(6-クロロ-2-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D107)および3-フルオロフェノールから標記化合物を製造した。MS(E⁺) : MH⁺ 535.4。

【0222】

記載例127

(2S)-4-({4-[{ [6-(4-フルオロ-1-ピペリジニル)-3-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D127)

【化98】



10

(2S)-4-({4-[[(6-ブromo-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D108) (0.050 g、0.0993 mmol)、4-フルオロピペリジン (0.055 g、0.397 mmol) およびトリエチルアミン (0.069 mL、0.497 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 中混合物を 85℃ で一夜加熱し、次いで、マイクロ波中にて 140℃ で 10 時間加熱した。さらなる 4-フルオロピペリジン (5 当量) およびトリエチルアミン (5 当量) を添加し、反応物を 170℃ で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を DCM/水に溶解した。水性層を DCM (×3) でさらに抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、黄色油状物として標記化合物を得た (0.0538 g)。MS (ES) : MH⁺ 526.2。

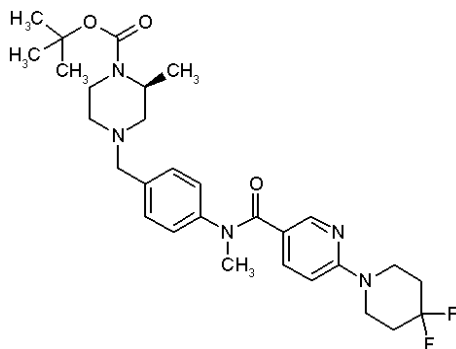
20

【0223】

記載例 128

(2S)-4-({4-[{ [6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル)-3-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D128)

【化99】



30

(2S)-4-({4-[[(6-ブromo-3-ピリジニル)カルボニル](メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D108) (0.050 g、0.0993 mmol)、4,4-ジフルオロピペリジン (0.141 g、0.894 mmol) およびトリエチルアミン (0.138 mL、0.993 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 中混合物をマイクロ波中にて 150℃ で 12 時間加熱した。さらなる 4,4-ジフルオロピペリジン (4 当量) およびトリエチルアミン (5 当量) を添加し、反応物を 150℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を残留物を DCM/水に溶解した。水性層を DCM (×3) でさらに抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、黄色ガム状物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~100% EtOAc/ヘキサンで溶離して、標記化合物と未反応 D109

40

50

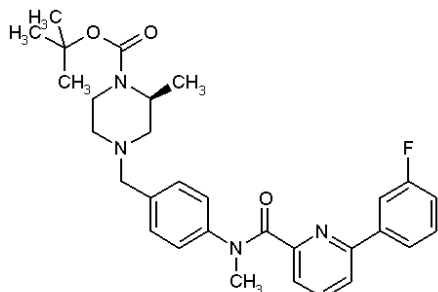
との混合物（約 9 : 1）である無色のガム状物を得た（0.0485 g）。MS（ES）： MH^+ 544.2。

【0224】

記載例 129

(2S)-4-({4-[{ [6-(3-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D129)

【化100】



10

(2S)-4-({4-[[(6-クロロ-2-ピリジニル)カルボニル] (メチル)アミノ]フェニル} メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D107) (0.0825 g、0.179 mmol)、3-フルオロベンゼンボロン酸 (0.0302 g、0.216 mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.0104 g、0.009 mmol) および炭酸ナトリウム (0.0762 g、0.719 mmol) の DME/水 (4 mL、1 : 1) 中混合物をマイクロ波中にて 140℃ で 10 分間加熱した。反応混合物を DCM/水で希釈し、水性層を DCM (×3) でさらに抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~100% EtOAc/ヘキサンで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.0781 g)。MS (ES) : MH^+ 519.3。

20

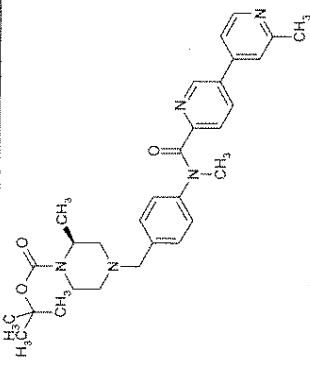
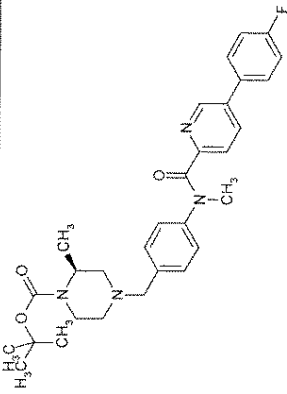
【0225】

記載例 129 において D129 について記載した方法と同様の方法を使用して、示されている適当なブロモ-ピリジン前駆体および適当なボロン酸から、表に示した化合物 D130~D136 を製造した。

30

【0226】

【表 7 - 1】

記載例	プロモ-ピリジン 前駆体	構造	名称	方法のコメント	MH ⁺
D130	D72		(2S)-2-メチル-4-[(4-{メチル[(2'-メチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、 2当量のボロン酸を使用し、 反応時間は、20分間であった。	516.2
D131	D72		(2S)-4-({4-[[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル](メチル)アミノ]フェニル)メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、 1当量のボロン酸を使用し、 反応温度/時間は、150℃/5 分間であった。	519.2

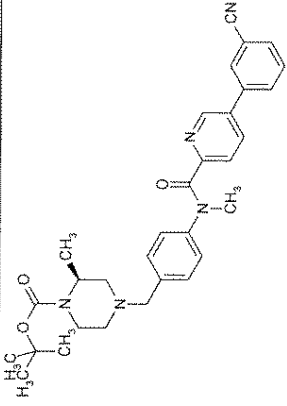
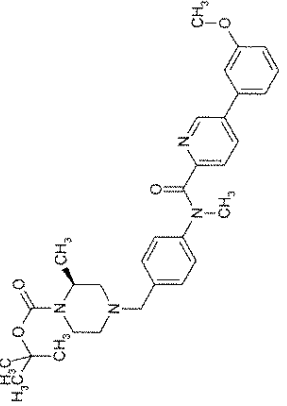
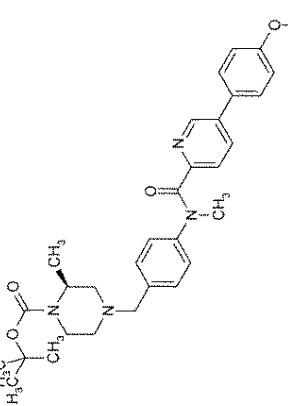
10

20

30

40

【表 7 - 2】

D132	D72		(2S)-4-({4-([5-(3-シアノフェニル)-2-ピリジンil]カルボニル) (メチル) アミノ]フェニル)メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、1当量のボロン酸を使用し、反応温度/時間は、150℃/5分間であった。	526.2
D133	D72		(2S)-2-メチル-4-({4-([メチル] (5-[3-(メチルオキシ)フェニル]-2-ピリジンil)カルボニル) (メチル) アミノ]フェニル)メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、1当量のボロン酸を使用し、反応温度/時間は、150℃/5分間であった。	531.4
D134	D72		(2S)-2-メチル-4-({4-([メチル] (5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-2-ピリジンil)カルボニル) (メチル) アミノ]フェニル)メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、1当量のボロン酸を使用し、反応温度/時間は、150℃/5分間であった。	531.4

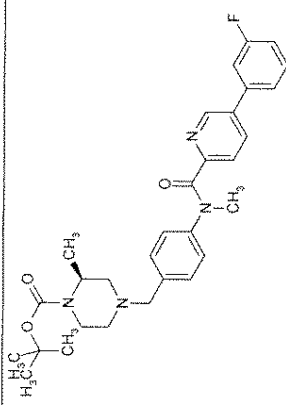
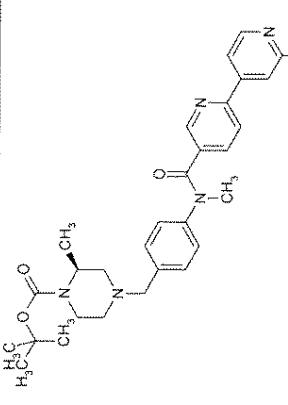
10

20

30

40

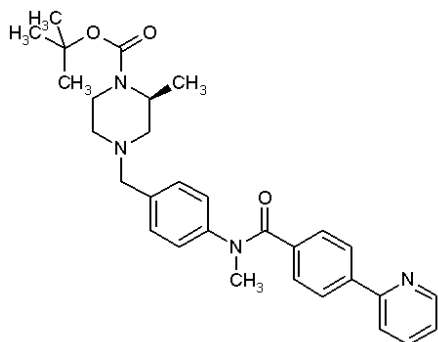
【表 7 - 3】

D135	D72		(2S)-4-({4-([5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]カルボニル) (メチル) アミノ]フェニル)メチル}-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、1当量のボロン酸を使用し、反応温度/時間は、150℃/5分間であった。	519.3
D136	D108		(2S)-2-メチル-4-[(4-{メチル[(2'-メチル-2,4'-bipyリジン-5-イル)カルボニル]アミノ]フェニル)メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	D103と同様であるが、2当量のボロン酸を使用し、反応時間は、20分間であった。	516.4

記載例 137

(2S)-2-メチル-4- {[4-(メチル {[4-(2-ピリジニル)フェニル]カルボニル} アミノ)フェニル]メチル} -1-ピペラジincarボン酸 1,1-ジメチルエチル (D137)

【化101】



10

DMF (3 mL) 中の 4-(2-ピリジニル)安息香酸 (0.0624 g、0.313 mmol) に N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド樹脂 (0.294 g、1.6 mmol/g、0.47 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.064 g、0.47 mmol) および DCM (1 mL) を添加し、該混合物を 30 分間振盪した。次いで、(2S)-2-メチル-4- {[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル} -1-ピペラジン-carボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3) (100 mg、0.313 mmol)、DMF (3 mL) および DCM (1 mL) を添加し、該混合物を室温で約 2 日間振盪した。反応混合物を濾過して樹脂を除去し、次いで、該樹脂をさらなる DMF/DCM (3:1) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。エーテル/ペンタン勾配液で溶離して、標記化合物を得た (0.055 g)。MS (ES): MH⁺ 501.2。

20

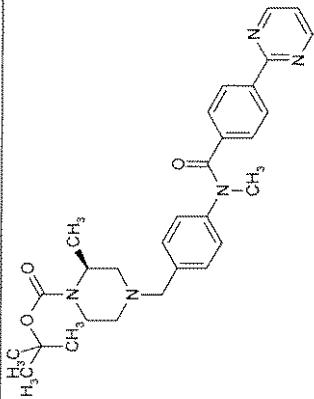
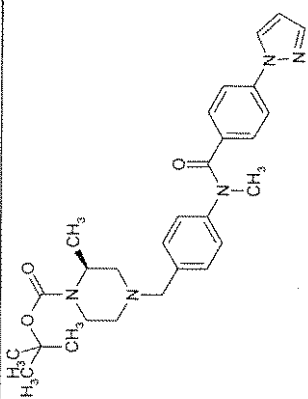
【0228】

記載例 137 において D137 について記載した方法と同様の方法を使用して、(2S)-2-メチル-4- {[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル} -1-ピペラジン-carボン酸ジメチルエチル (D3) および適当なカルボン酸から、表に示した化合物 D138~D140 を製造した。

30

【0229】

【表 8 - 1】

記載例	構造	名称	MH ⁺
D138		(2S)-2-メチル-4-[[4-(メチル{[4-(2-ピリミジニル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	502.2
D139		(2S)-2-メチル-4-[[4-(メチル{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]メチル]-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル	490.4

10

20

30

【表 8 - 2】

490.4	(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチル{[6-(1H-ピロロル-1-イル)-3-ピリジン]カルボニル}アミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル
D140	

10

20

30

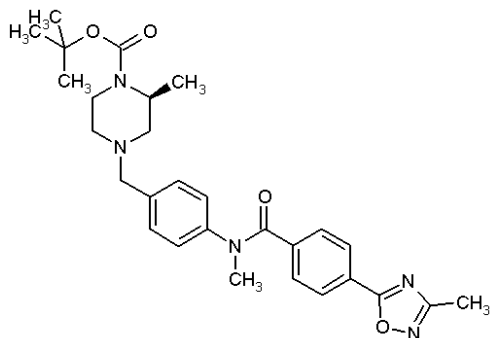
【0230】

記載例 141

(2S)-2-メチル-4-{[4-(メチル{[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]カルボニル}アミノ)フェニル]メチル}-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D141)

【化102】

40



DMF (3 mL) 中の (2S)-2-メチル-4-{[4-(メチルアミノ)フェニル]メチル}

50

ル} - 1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D3) (100mg、0.313mmol) に N-ベンジル-N'-シクロヘキシルカルボジイミド樹脂 (0.294g、1.6mmol/g、0.47mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.064g、0.47mmol) および DCM (1mL) を添加した。該混合物を 30 分間攪拌し、4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸 (0.064g、0.313mmol)、DCM (2mL) および DMF (6mL) を添加した。反応混合物を室温で 22 時間攪拌した。PS-トリシアミン樹脂 (0.179g、0.626mmol)、PS-イソシアナート樹脂 (0.298g、0.626mmol) および MP-カーボネート樹脂 (0.788g、2.35mmol) を添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を濾過して樹脂を除去し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。10~60% EtOAc/ペンタンで溶離して、標記化合物を得た。MS (ES): MH^+ 506.2。

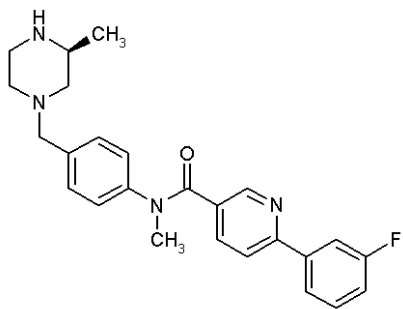
10

【0231】

実施例 1

6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E1)

【化103】



20

(2S)-4-({4-[{6-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D60) (0.127g、0.245mmol) を DCM (10mL) 中に攪拌し、TFA (2.5mL) を滴下した。反応混合物を約 1 時間攪拌し、次いで、真空濃縮し、DCM および水で再度希釈した。分取した水性層を濃 NaOH 溶液で pH 14 に塩基性化し、次いで、DCM で抽出し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、黄色油状物として標記化合物を得た (0.091g)。 δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.52 (1H, d)、7.75 (1H, dd)、7.67 (2H, m)、7.54 (1H, d)、7.40 (1H, m)、7.25 (2H, d)、7.09 (1H, m)、7.03 (2H, d)、3.53 (3H, s)、3.41 (2H, s)、2.83 (3H, m)、2.66 (2H, d)、1.96 (1H, td)、1.62 (1H, m)、1.55 (br. s)、0.97 (3H, d)、NH は観察されなかった。MS (ES): MH^+ 419.2。

30

この全体を MeOH に溶解し、Et₂O 中 1M HCl (0.218mL) で処理して、オフホワイト色の固体として標記化合物の塩酸塩を得た (0.092g)。MS (ES): MH^+ 419.2。

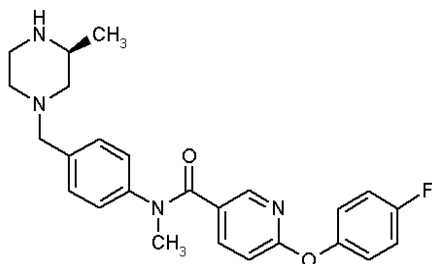
40

【0232】

実施例 2

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E2)

【化 104】



(2S)-4-((4-((6-((4-フルオロフェニル)オキシ)-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D16) (0.518 g, 0.97 mmol) を DCM (19.2 mL) に溶解し、TFA (4.8 mL) を添加した。該溶液を 1.5 時間攪拌し、次いで、溶媒を真空除去した。該生成物をメタノールに溶解し、SCX (10 g) カラムを介してメタノール中 2 M NH₃ 溶液で溶離した。溶媒を除去して、無色の油状物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~5% (メタノール中 2 M NH₃) / DCM 勾配液で溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (0.379 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.07 (1H, dd)、7.65 (1H, dd)、7.22 (2H, d)、7.04 (6H, m)、6.70 (1H, d)、3.48 (3H, s)、3.43 (2H, s)、3.13 (br. s)、2.95 (3H, m)、2.70 (2H, d)、2.04 (1H, m)、1.74 (1H, m)、1.05 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 435.3。

この全体を DCM に溶解し、Et₂O 中 1 M HCl (0.873 mL) で処理して、薄いクリーム色の固体として標記化合物の塩酸塩を得た (0.345 g)。MS (ES): MH⁺ 435.2。

【0233】

実施例 2: 別法 (A)

6-((4-フルオロフェニル)オキシ)-N-メチル-N-(4-((3S)-3-メチル-1-ピペラジニル)メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E2)

(2S)-4-((4-((6-((4-フルオロフェニル)オキシ)-3-ピリジニル}カルボニル)(メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D16) (32.39 g, 0.0606 mol) の DCM (150 mL) 中溶液を氷/水浴中にて冷却し、TFA (80 mL) を 10 分間にわたって滴下した。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、黄色ガム状物に濃縮した。該ガム状物を MeOH (100 mL) に溶解し、SCX 樹脂 (150 g, MeOH で前洗浄した) 上に負荷した。MeOH (750 mL) で溶離して、標記化合物の未変化の TFA 塩を得、MeOH 中 2 M NH₃ (750 mL) で溶離して、標記化合物遊離塩基を得た。回収した TFA 塩を、さらなる SCX 樹脂 (100 g) を使用して上記と同様の方法で処理して、標記化合物遊離塩基のさらなるバッチを得た。これら 2 つの遊離塩基バッチを DCM 中にて合わせ、濃縮して、薄黄色ガム状物として標記化合物を得た (26.78 g)。 δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 8.07 (1H, d)、7.65 (1H, dd)、7.22 (2H, d)、7.04 (6H, m)、6.70 (1H, d)、3.48 (3H, s)、3.42 (2H, s)、2.89 (3H, m)、2.68 (2H, d)、1.97 (1H, m)、1.64 (1H, t)、1.49 (1H, bs)、1.00 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 435.1。

【0234】

E2 遊離塩基 (25.74 g, 0.0592 mol) の溶液を室温にて MeOH (250 mL) に溶解し、アルゴンでフラッシュし、Et₂O 中 1 M HCl (59.2 mL) で処理した。該溶液を真空濃縮して、薄茶色の泡沫体を得、60 °C で一夜真空乾燥させた。この物質 26.4 g を DCM (175 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下にて強く攪拌したヘキサン (2.65 L) に 30 分間にわたって滴下した。攪拌を続け、アルゴン下での濾

過により沈殿物を単離し、ヘキサン（2×2 L）で洗浄し、アルゴンブランケットを用いて穏やかな真空下にて濾過し、次いで、80℃で一夜真空乾燥させた。得られた固体を水（220 mL）に溶解し、週末にかけて凍結乾燥させ、粉末に磨砕し、80～82℃で一夜真空乾燥させた。該粉末を水（150 mL）に再溶解し、一夜、凍結乾燥させ、次いで、粉末に磨砕して、クリーム色の固体として標記化合物の塩酸塩を得た（24.13 g）。

【0235】

実施例2B： 方法1

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩（E2B）

10

E2遊離塩基（57.5 mg）のメチルイソブチルケトン（0.5 mL）中溶液をフマル酸（13.4 mg）に添加した。さらなるメチルイソブチルケトン（0.5 mL）を添加し、該混合物をホットエアーガンで加熱した。得られた黄色のガム状物をスパチュラで掻き取り、該ガム状物から少量の白色固体を得た。該試料を振盪ブロック上に置き、週末にかけて温度サイクルに付した（1時間ブロックの間に0～40℃）。無色の溶液中の得られた黄色ガム状物に1,4-ジオキサン（0.5 mL）を添加し、該混合物を加熱してガム状物を溶解した。冷却後、ガムが得られ、該試料を上記と同様に温度サイクルに付した。約6週間後、白色の固体スラリーが得られた。該混合物を振盪ブロック上に戻し、一夜、上記と同様に温度サイクルに付した。次いで、該混合物を室温に平衡させ、濾過により白色固体を回収した。40℃で一夜真空乾燥させた後、標記化合物を白色の主に結晶性の粉末として得た（38.7 mg）。溶融開始：約150℃。

20

【0236】

実施例2B： 方法2

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩（E2B）

E2遊離塩基（413.7 mg）およびフマル酸（107.4 mg）のメチルイソブチルケトン（8 mL）および1,4-ジオキサン（4 mL）中混合物をホットエアーガンで加熱して、黄色溶液を得た。冷却後、白色ガム状沈殿物が得られ、該混合物を再加熱して、該ガム状物を溶解し、次いで、方法1から予め得たフマル酸塩をシード添加した。冷却後、ガム状物が得られ、さらなる1,4-ジオキサン（2 mL）を添加し、該混合物を加熱して、該ガム状物を溶解した。約60℃でさらなるシードを添加し、該混合物を週末にかけて温度サイクルに付した（1時間ブロックの間に0～40℃であるが、40℃で開始した）。得られた「乳様」スラリーにさらなる1,4-ジオキサン（1.5 mL）を添加し、容器の側面を掻き、次いで、該混合物を上記と同様に温度サイクルに付した。9日後、該スラリーを濾過し、濾過ケーキを約90分間にわたって脱液させて、白色固体を得、40℃にて真空乾燥させた。20時間後、標記化合物を白色の主に結晶性の粉末として得た（377.2 mg）。

30

【0237】

熱分析

TA Q1000熱量計（シリアルナンバー1000-0126）を使用して、生成物のDSCサーモグラムを得た。試料をアルミニウム製鍋中に計り取り、上部に鍋ぶたを置き、鍋を密封せずに軽く圧接した。実験は、10℃/分の加熱速度を使用して行った。溶融開始：141℃。

40

【0238】

粉末X線回折（XRPD）

XCelerator検出器を使用して、PANalytical X'Pert Pro粉末回折計、モデルPW3040/60（シリアルナンバーDY1850）にて、XRPDデータを得た。取得条件は、以下のとおりであった：照射：CuKα、発生装置の電

50

圧：40 kV、発生装置の電流：45 mA、開始角： $2.0^\circ 2\theta$ 、最終角： $40.0^\circ 2\theta$ 、ステップサイズ： $0.0167^\circ 2\theta$ 、1ステップあたりの時間：31.75秒。Siウエハー（ゼロバックグラウンド）プレート上に数mgの試料を置き、粉末の薄層を得ることにより、試料を調製した。特徴的なXRPD角およびd-間隔を下記表に示す。ピーク位置は、Highscoreソフトウェアを使用して測定した。

【0239】

【表9】

特徴的な XRPD ピーク 位置 $2\theta / ^\circ$	d-間隔 / Å
4.5	19.5
8.9	10.0
9.8	9.0
12.2	7.3
13.0	6.8
14.6	6.1
16.0	5.6
16.7	5.3
17.7	5.0
18.9	4.7
20.2	4.4
21.1	4.2
22.1	4.0
23.5	3.8
24.1	3.7
25.2	3.5
26.3	3.4
27.0	3.3

【0240】

実施例2B： 方法3

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩 (E2B)

E2遊離塩基 (201.9 mg) およびフマル酸 (53.9 mg) のEtOAc (2 mL) 中混合物を室温で攪拌した。5分後、乳白色のゲル状沈殿物が形成し始め、予め方法2から得たフマル酸塩の種結晶と一緒にさらなるEtOAc (2 mL) を添加した。1時間後、沈殿物は、非常に粘稠性かつゲル状となり、さらなるEtOAc (2 mL) および種結晶を添加した。該混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、 40°C に0.5時間加温した。さらなるEtOAc (5 mL) を添加し、攪拌を 40°C で10分間続け、次いで、 60°C で2時間続けた。該混合物を約1時間 50°C まで冷却し、次いで、約1時間 40°C まで冷却し、次いで、一夜室温まで冷却した。固体をアルゴン下にて濾過し、EtOAcで洗浄し、アルゴン下にて半乾燥させ、次いで、 60°C で真空乾燥させて、標記化合物を得た (164 mg)。

【0241】

実施例2B： 方法4

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩 (E2B)

微細に粉碎したフマル酸 (267 mg) のEtOAc (10 mL) 中部分懸濁液／溶液

を攪拌し、60℃で加熱した。これを、70℃で加熱したE2遊離塩基(0.9997g)のEtOAc(20ml)中溶液に滴下した。初期の濁り／ガム状物が急速に出現したが、添加を続けると、溶液は、僅かに濁ったままであった。この時点で、該溶液に予め方法3から得たフマル酸塩をシード添加し、数分以内で、大量の結晶性沈殿物が形成し始めた。該フマル酸懸濁液／溶液の添加を約3時間にわたって続けた。反応混合物を70℃でさらに1時間攪拌し、次いで、攪拌しながらゆっくりと一夜室温まで冷却した。濾過により固体を回収し、EtOAcで洗浄し、アルゴン下にて乾燥させ、次いで、60℃で一夜さらに真空乾燥させて、標記化合物を得た(1.077g)。 δ_H (CD₃OD, 400MHz) 7.95(1H, d)、7.74(1H, dd)、7.31(2H, d)、7.17(2H, d)、7.14(2H, t)、7.05(2H, dd)、6.78(1H, d)、6.68(2H, s)、3.56(2H, s)、3.46(3H, s)、3.30(2H+MeOH, m)、3.11(1H, m)、2.89(2H, m)、2.32(1H, m)、2.10(1H, dd)、1.25(3H, d)(NHは観察されなかった)。

10

【0242】

熱分析

TA Q1000熱量計(シリアルナンバー1000-0264)を使用して、生成物のDSCサーモグラムを得た。試料をアルミニウム製鍋中に計り取り、上部に鍋ぶたを置き、鍋を密封せずに軽く圧接した。実験は、10℃/分の加熱速度を使用して行った。溶融開始：153℃。

【0243】

20

粉末X線回折(XRPD)

XCelerator検出器を使用して、PANalytical X'Pert MPD粉末回折計、モデルPW3040/60(シリアルナンバーDY667)にて、実施例2B：方法4のXRPDデータを得た。取得条件は、以下のとおりであった：照射：Cu K α 、発生装置の電圧：40kV、発生装置の電流：45mA、開始角：2.0° 2 θ 、最終角：40.0° 2 θ 、ステップサイズ：0.0167° 2 θ 、1ステップあたりの時間：48.26秒。Siウエハー(ゼロバックグラウンド)プレート上に数mgの試料を置き、粉末の薄層を得ることにより、試料を調製した。特徴的なXRPD角およびd-間隔を下記表に示す。ピーク位置は、Highscoreソフトウェアを使用して測定した。

【0244】

30

【表 10】

特徴的な XRPD ピーク 位置 2θ/°	d-間隔/Å
9.0	9.9
9.7	9.1
12.2	7.2
13.7	6.5
15.4	5.7
15.8	5.6
16.1	5.5
16.7	5.3
17.1	5.2
18.0	4.9
18.3	4.9
19.1	4.6
19.4	4.6
19.7	4.5
20.3	4.4
20.9	4.3
22.5	4.0
22.9	3.9
25.2	3.5
25.6	3.5

【0245】

実施例 2 B： 方法 5

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド・フマル酸塩 (E 2 B)

微細に粉碎したフマル酸 (13.84 g) の EtOAc (500 mL) 中懸濁液を攪拌し、70℃で加熱した。これを、70℃で加熱した E 2 遊離塩基 (57.80 g) の EtOAc (1 L) 中攪拌溶液に滴下した。フマル酸懸濁液約 80~100 mL を添加した後、該溶液に予め得たフマル酸塩 (実施例 2 B、方法 4 に記載の方法と同様の方法で調製した) (40 mg) をシード添加した。得られた僅かに濁った溶液にさらなるフマル酸懸濁液 (約 50 mL) を添加して、濁った溶液を得た。さらなるシード (40 mg) を添加すると、結晶化が始まった。残りのフマル酸懸濁液の 8~10 mL ずつの添加を約 4 時間にわたって続けた。フマル酸の最終固体残留物の反応容器への移動を助けるために、さらなる EtOAc (約 30 mL) を添加した。反応混合物を 70℃でさらに 4 時間攪拌し、次いで、攪拌しながら一夜室温まで冷却した。濾過により結晶性固体を回収し、EtOAc で洗浄し、アルゴン下にて乾燥させた；次いで、60℃で一夜さらに真空乾燥させて、標記化合物を得た (60.8 g)。

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.95 (1H, d)、7.74 (1H, dd)、7.31 (2H, d)、7.17 (2H, d)、7.13 (2H, t)、7.05 (2H, dd)、6.78 (1H, d)、6.68 (2H, s)、3.56 (2H, s)、3.46 (3H, s)、3.30 (2H+MeOH, m)、3.11 (1H, m)、2.89 (2H, m)、2.32 (1H, m)、2.10 (1H, dd)、1.25 (3H, d)、(NH は観察されなかった)。

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.97 (1H, d)、7.65 (1H, dd)、7.16-7.25 (6H, m)、7.10 (2H, dd)、6.87 (1H, d)、6.46

10

20

30

40

50

(2H, s)、3.45 (2H, s)、3.36 (3H, s)、3.08 (2H, m)、2.85 (1H, m)、2.68 (2H, m)、2.16 (1H, m)、1.93 (1H, m)、1.09 (3H, d) (NHは観察されなかった)。

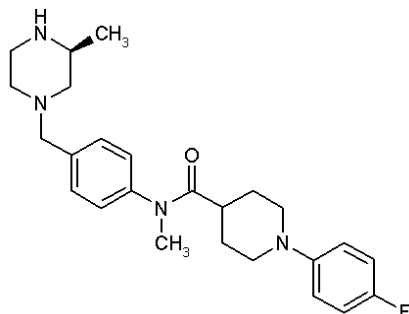
MS (ES): MH^+ 435.3。

【0246】

実施例 3

1-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド (E3)

【化105】



10

氷浴中にて冷却したDCM (5 mL) 中の(2S)-4-({4-[{1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D59) (0.19 g、0.36 mmol) にTFA (1.5 mL) を添加し、次いで、該反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を、SCXカートリッジを介してメタノール、次いで、メタノール中2M NH_3 で溶離して、黄色油状物を得、さらなるカラムクロマトグラフィーにより精製した。0~5% (メタノール中2M NH_3) /DCMで溶離して、黄色油状物として標記化合物を得た (0.13 g)。 δ_H (MeOD, 250 MHz) 7.48 (2H, d)、7.30 (2H, d)、7.13 (2H, d)、6.84 (2H, d)、3.59 (4H, m)、3.23 (3H, s)、3.18 (2H, d)、3.01 (1H, m)、2.90 (2H, t)、2.31 (4H, m)、2.02 (1H, m)、1.85 (2H, m)、1.70 (2H, d)、1.17 (3H, d) [NHは観察されなかった]。MS (ES): MH^+ 425.2。

20

30

この全体をDCMに溶解し、Et₂O中1M HCl (0.337 mL) で処理して、白色固体として標記化合物の塩酸塩を得た (0.1 g)。MS (ES): MH^+ 425.1

【0247】

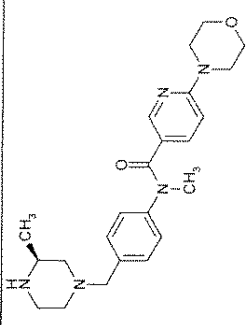
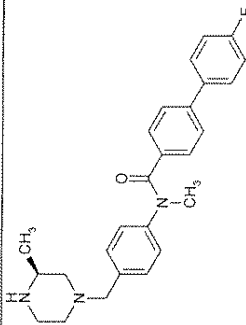
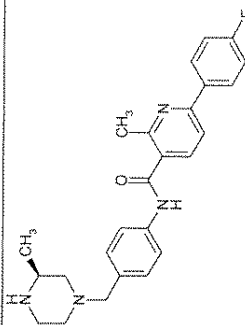
実施例1、2または3について記載した方法と同様の方法を使用して、下記表に示した適当なBoc保護中間体から下記表に示した実施例E4~E37を製造した。

【0248】

【表 1 1 - 1】

実施例 番号	製造に使用する B o c 中間体：	構造	名称	方法のコメント	MH ⁺
E4	D6I		6-(4-フルオロフェニル)-N-2-ジメチル-N-(4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法	433. 2
E5	D17		6-(4-フルオロフェニル)-N-2-メチル-N-(4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	419. 1

【表 1 1 - 2】

E6	D18		N-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-6-(4-モルホリニル)-3-ピリジンカルボキサミド	E 1 と同様の方法	410.3
E7	D19		4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-4-ピフェニルカルボキサミド	E 1 と同様の方法	418.3
E8	D20		6-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキサミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は約 2.3 時間	419.3

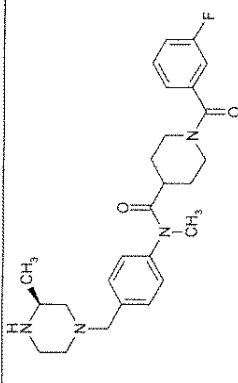
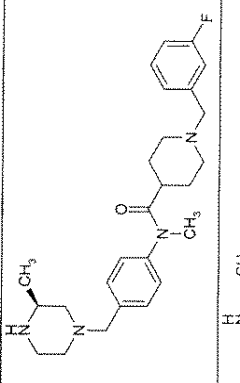
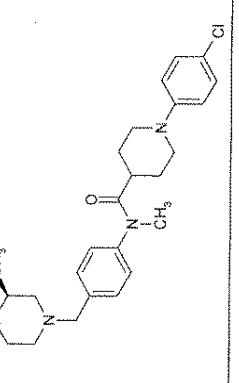
10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

E9	D21		1-[(3-フルオロフェニル)カルボニル]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペリジンニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法	453. 2
E10	D22		1-[(3-フルオロフェニル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペリジンニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	439. 3
E11	D23		1-(4-クロロフェニル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペリジンニル]メチル}フェニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 3 と同様の方法であるが、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	441. 1

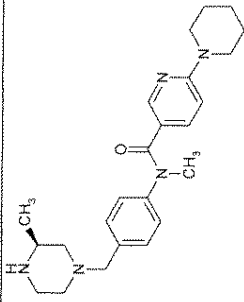
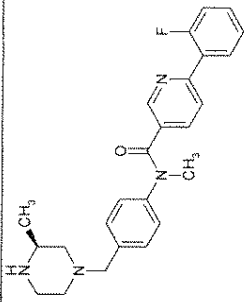
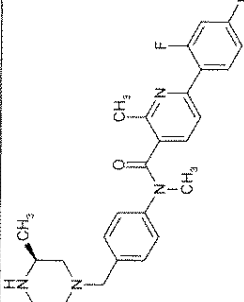
10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

E12	D24		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-([(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペリジンニル]メチル)フェニル)-6-(1-ピペリジンニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 3.5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理	408.3
E13	D25		6-(2-フルオロフェニル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-([(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペリジンニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法	419.2
E14	D26		6-(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> ,2-ジメチル- <i>N</i> -(4-([(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペリジンニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	451.2

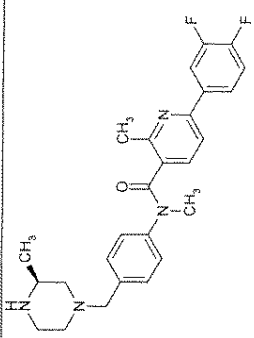
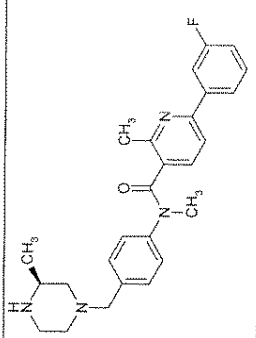
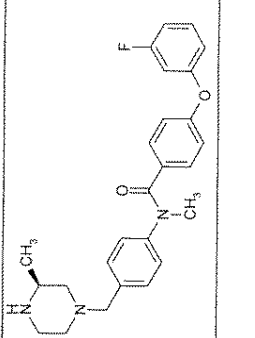
10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

E15	D27		6-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-2-ジメチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	451.2
E16	D28		6-(3-フルオロフェニル)-N-2-ジメチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	433.2
E17	D29		4-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]ベンズアミド	E 3 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	434.1

10

20

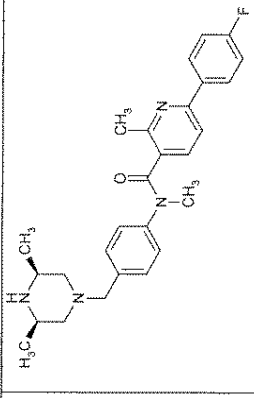
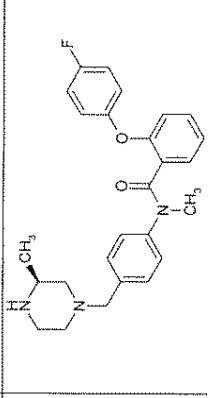
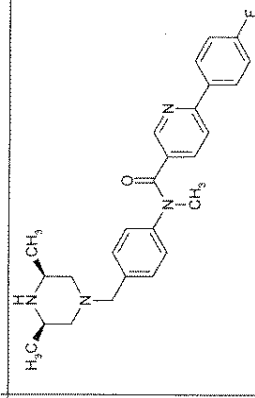
30

40

【表 1 1 - 6】

E18	D30		6-(3-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラジニル]メチル]フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	440. 3
E19	D31		6-(4-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラジニル]メチル]フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	440. 3
E20	D32		4-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラジニル]メチル]フェニル]ベンズアミド	E 3 と同様の方法、 反応時間は 3. 5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	434. 1

【表 1 1 - 7】

E21	D15		N-(4-[[[(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-6-(4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法	447.3
E22	D33		2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-ベンズアミド	E 3 と同様の方法、 反応時間は 3.5 時間	434.1
E23	D34		N-(4-[[[(3R,5S)-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、 反応時間は 2 時間	433.2

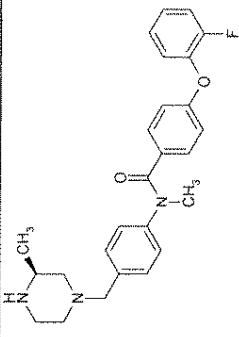
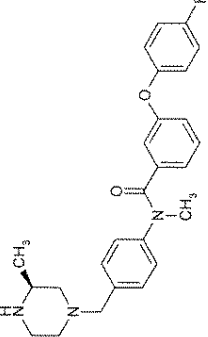
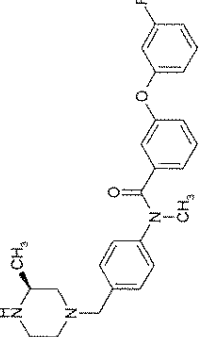
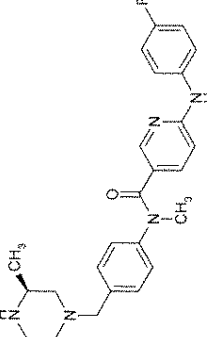
10

20

30

40

【表 1 1 - 8】

E24	D35		4-[(2-フルオロフェニル)オキシ]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]ベンズアミド	E 3 と同様の方法、 反応時間は 5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	434. 2
E25	D36		3-[(4-フルオロフェニル)オキシ]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]ベンズアミド	E 3 と同様の方法、 反応時間は 5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	434. 2
E26	D37		3-[(3-フルオロフェニル)オキシ]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]ベンズアミド	E 3 と同様の方法、 反応時間は 1. 5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	434. 2
E27	D58		6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法であるが、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	434. 2

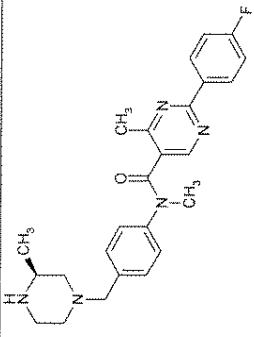
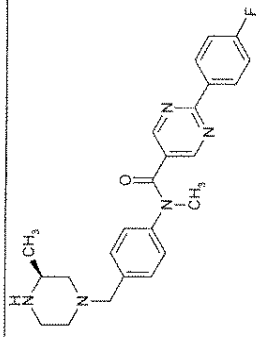
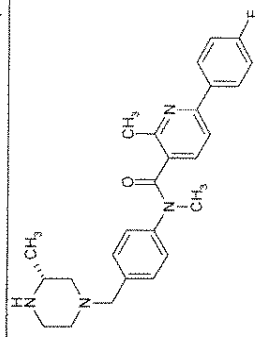
10

20

30

40

【表 1 1 - 9】

E28	D38		2-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ジメチル-N-(4-([[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-5-ピリミジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 1.5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理	434.3
E29	D39		2-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ジメチル-N-(4-([[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-5-ピリミジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 1.5 時間	420.3
E30	D40		6-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ジメチル-N-(4-([[(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法	433.2

10

20

30

40

【表 1 1 - 1 0】

E31	D41		6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-([(3R)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、MDAP による精製	419.2
E32	D42		4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピフェニルカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、カラムクロマトグラフィー処理	418.2
E33	D43		4'-フルオロ-N-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-2-ピフェニルカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、カラムクロマトグラフィー処理	418

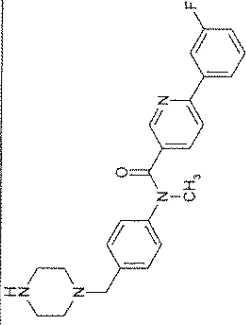
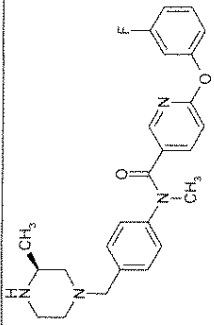
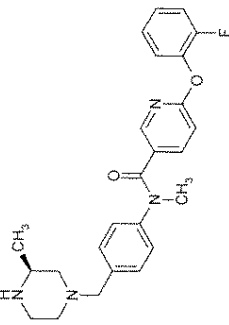
10

20

30

40

【表 1 1 - 1 1】

E34	D45		6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-[4-(1-ピペラジニルメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド	E 2と同様の方法であるが、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	405.2
E35	D56		6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-[4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド	E 2と同様の方法、 反応時間は1時間、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	435.2
E36	D55		6-[(2-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-[4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド	E 2と同様の方法であるが、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	435.2

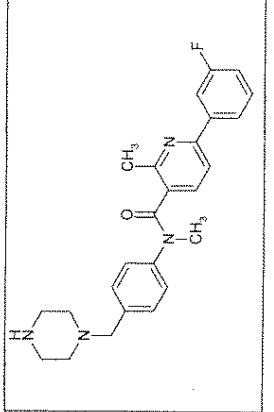
10

20

30

40

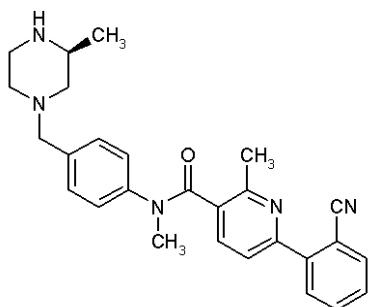
【表 1 1 - 1 2】

E37	D46		6-(3-フルオロフェニル)-N-2-ジメチル- -N-[4-(1-ピペリジンメチル)フェニ ル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2と同様の方法であるが、 カラムクロマトグラフィー処理 無し	419.2
-----	-----	---	--	--	-------

実施例 38 および実施例 39

6-(2-シアノフェニル)-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E38)

【化106】

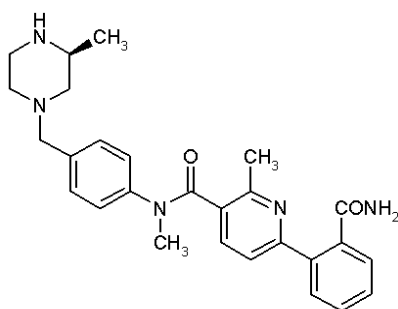


10

および

6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-N,2-ジメチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E39)

【化107】



20

(2S)-4-({4-[{6-(2-シアノフェニル)-2-メチル-3-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ}フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D44) (0.309 g, 0.573 mmol) を DCM (20 mL) 中で攪拌し、TFA (5 mL) を滴下した。反応混合物を約1時間攪拌し、次いで、真空濃縮し、DCMおよび水で再希釈した。分取した水性層を、濃NaOH溶液を用いてpH14に塩基性化し、次いで、DCMで抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~10% MeOH/DCMで溶離して、ピンク色の油状物としてE38を得た (0.219 g)。MS (ES): MH⁺ 440.3。

30

【0250】

この全体をMeOHに溶解し、Et₂O中1M HCl (0.598 mL) を添加した。溶媒を除去して、粗生成物混合物を得、MDAPにより精製して、標記化合物E38およびE39の粗フマル酸塩を得た。E38フマル酸塩をSCXカートリッジに通し、メタノール、次いで、メタノール中2M NH₃で溶離して、白色固体としてE38遊離塩基 (0.051 g) を得た。δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7.75 (2H, m)、7.64 (1H, m)、7.43 (3H, m)、7.16 (2H, d)、6.98 (2H, d)、3.65 (3H, s)、3.36 (2H, s)、2.83 (3H, m)、2.63 (5H, m)、1.91 (1H, m)、1.59 (1H, m)、1.35 (br. s) 0.95 (3H, d)。MS (ES): MH⁺ 440.3。

40

【0251】

E39フマル酸塩をSCXカートリッジに通し、メタノール、次いで、メタノール中2M NH₃で溶離して、無色の油状物として粗E39遊離塩基を得 (0.026 g)、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。0~10% (メタノール中2M NH₃) /

50

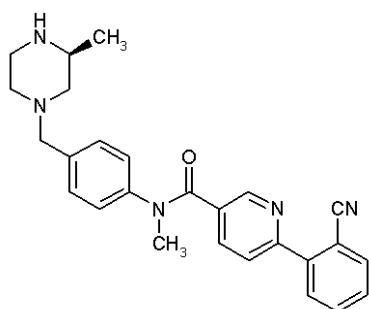
DCMで溶離して、無色の油状物としてE39遊離塩基を得た(0.024g)。 δ_{H} (MeOH, 400MHz) 7.50(5H, br.d)、7.23(3H, m)、7.16(2H, m)、3.51(3H, s)、3.14(2H, s)、3.35(3H, s)、2.82(3H, m)、2.64(2H, m)、2.51(3H, s)、1.96(1H, m)、1.56(1H, m)、0.95(3H, d)。MS(ES): MH^+ 458.1。E39遊離塩基をMeOHに溶解し、Et₂O中1M HCl(0.058mL)で処理して、淡黄色の固体としてE39の塩酸塩を得た(0.011g)。MS(ES): MH^+ 458.1。

【0252】

実施例40

6-(2-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド(E40)

【化108】



(2S)-4-({4-[{ [6-(2-シアノフェニル)-3-ピリジニル]カルボニル} (メチル)アミノ]フェニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(D49)(0.091g, 0.173mmol)をDCM(10mL)中にて攪拌し、TFA(2.5mL)を滴下した。反応混合物を約1時間攪拌し、次いで、真空濃縮し、DCMおよび水で再希釈した。分取した水性層を、濃NaOH溶液を用いてpH14に塩基性化し、次いで、DCMで抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーにより精製した。0~10%MeOH/DCMで溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た(0.054g)。 δ_{H} (CDCl₃, 400MHz) 8.59(1H, s)、7.83(1H, dd)、7.78(2H, m)、7.67(1H, m)、7.50(1H, m)、7.23(2H, d)、7.05(2H, d)、3.54(3H, s)、3.45(2H, s)、2.89-3.02(3H, m)、2.71(2H, m)、2.09(1H, t)、1.79(1H, t)、1.75(br. s) 1.07(3H, d)。MS(ES): MH^+ 426.2。

【0253】

標記化合物(0.054g)をMeOH(0.54mL)に溶解した。この溶液の一部(0.20mL)をEt₂O中1M HClで処理したが、これは、対応する2-第一アミド化合物への部分分解を生じた。残りのMeOH溶液(0.34mL)を再濃縮し、真空乾燥させて、オフホワイト色固体として標記化合物を得た。

【0254】

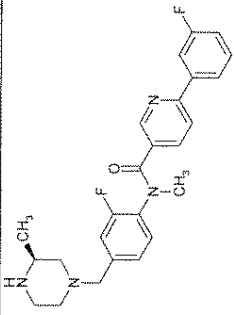
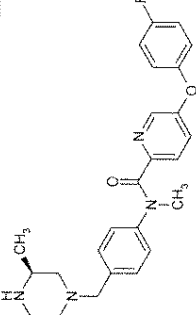
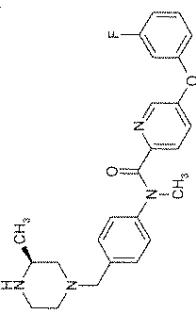
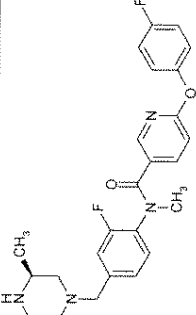
実施例1、2または3について記載した方法と同様の方法を使用して、下記表に示した適当なBoc保護中間体から下記表に示した実施例E41~E53を調製した。

【0255】

【表 1 2 - 1】

実施例番号	製造に使用するBoc中間体：	構造	名称	方法のコメント	MH ⁺
E41	D47		6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(3-メチル-4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 1.5 時間	433.2
E42	D48		6-(3-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	426.3
E43	D57		6-[(3-シアノフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-([(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 DCM/NaHCO ₃ 飽和水溶液を 使用して水性後処理、次いで、 カラムクロマトグラフィー処理お よびMDAP精製	442.2

【表 1 2 - 2】

E44	D50		N-(2-フルオロ-4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド	437.1
E45	D73		5-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミド	435.2
E46	D74		5-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミド	435.2
E47	D69		N-(2-フルオロ-4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-3-ピリジンカルボキシアミド	453.2

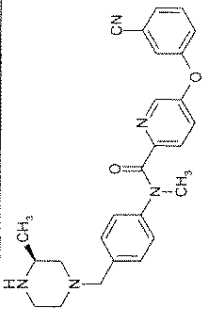
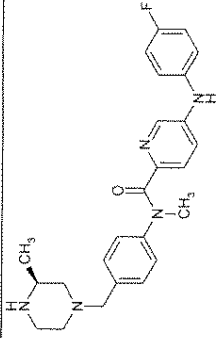
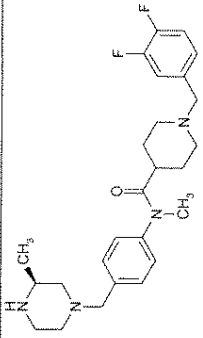
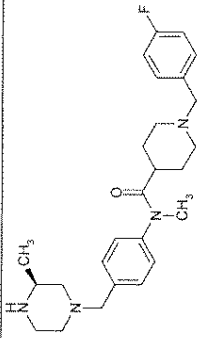
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

E48	D75		5-[(3-シアノフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、反応時間は 2 時間、DCM/N a H C O ₃ 飽和水溶液を使用して水性後処理、次いで、カラムクロマトグラフィー処理。	442.2
E49	D76		5-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、DCM および N a H C O ₃ 飽和水溶液で水性後処理、次いで、カラムクロマトグラフィー処理。	434.2
E50	D51		1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、カラムクロマトグラフィー処理、次いで、B i o t a g e K P - N H TM カラム*を使用してクロマトグラフィー処理。	457.2
E51	D52		1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、B i o t a g e K P - N H TM カラムを使用してクロマトグラフィー処理。	439.2

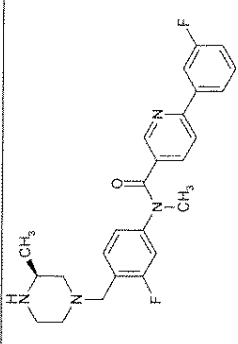
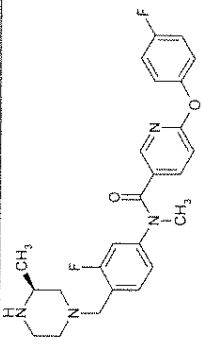
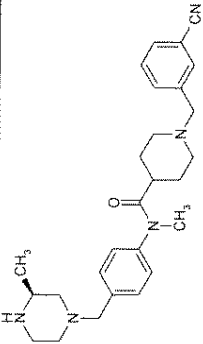
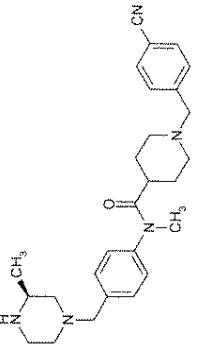
10

20

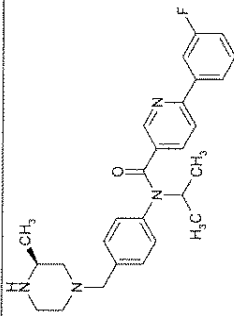
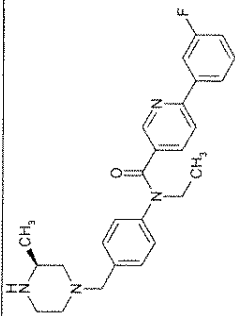
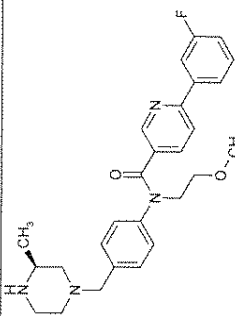
30

40

【表 1 2-4】

E52	D53		<i>N</i> -(3-フルオロ-4-[[{(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-6-(3-フルオロフェニル)- <i>N</i> -メチル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 4 時間、 DCM / 2 M N a O H を使用して水性後処理。 DCM 中にて塩形成。	437.1
E53	D71		<i>N</i> -(3-フルオロ-4-[[{(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-6-[[{(4-フルオロフェニル)オキシ]- <i>N</i> -メチル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 4 時間、 DCM / 2 M N a O H を使用して水性後処理。 DCM 中にて塩形成。	453.1
E54	D111		1-[(3-シアノフェニル)メチル]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[{(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 0.5 時間。	446.4
E55	D112		1-[(4-シアノフェニル)メチル]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[{(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-4-ピペリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 0.5 時間。	446.4

【表 1 2 - 5】

E56	D113		6-(3-フルオロプロフェニル)-N-(1-メチルエチル)-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 2 時間	447.3
E57	D114		N-エチル-6-(3-フルオロプロフェニル)-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 3 時間。	433.2
E58	D115		6-(3-フルオロプロフェニル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 Bio tag KP-NH™ カラムを使用してクロマトグラフィー処理。	463.3

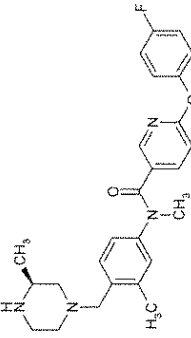
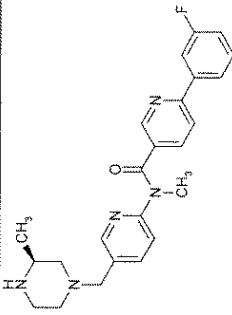
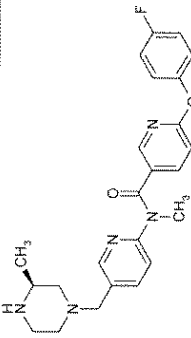
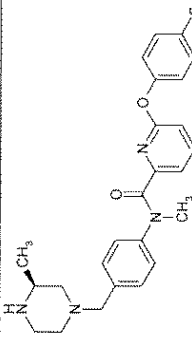
10

20

30

40

【表 1 2 - 6】

E59	D116		6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(3-メチル-4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 0.5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理。	449.3
E60	D117		6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 カラムクロマトグラフィー処理	420.2
E61	D124		6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(5-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 0.5 時間、 カラムクロマトグラフィー処理。	436.2
E62	D125		6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 カラムクロマトグラフィー処理。 DCM/MeOH 中にて塩形成。	435.2

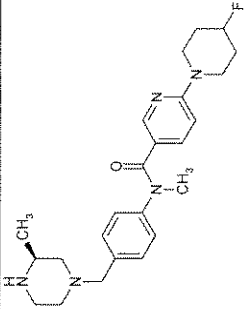
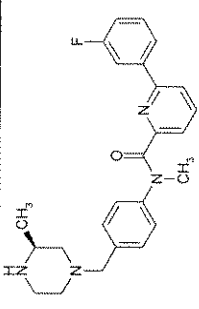
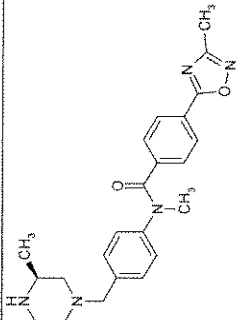
10

20

30

40

【表 1 2 - 7】

E63	D127		6-(4-フルオロ-1-ピペリジニル)-N-メチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 クロロホルム/MeOH 中にて塩形成。	426. 2
E64	D129		6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 DCM/MeOH 中にて塩形成。	419. 2
E65	D141		N-メチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(4-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]ベンズアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 3 時間、 DCM/MeOH 中にて塩形成。	406. 3

10

20

30

40

【表 1 2-8】

E66	D121		N-エチル-6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 1.5 時間。 DCM 中にて塩形成。	449.4
E67	D122		N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(3-ピリジニルオキシ)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 SCX 精製。 DCM/MeOH 中にて塩形成。	418.1
E68	D126		6-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 2 時間。 SCX およびクロマトグラフィー処理。 DCM/MeOH 中にて塩形成。	435.2

【表 1 2 - 9】

E69	D128		6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジン-1-yl)-N-メチル-N-(4-({[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 1 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 MDAP 精製。 DCM/MeOH 中にて塩形成。	444.1
E70	D109		6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(6-({[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-3-ピリジン)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、 反応時間は 2 時間。	436.3
E71	D131		5-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4-({[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、 反応時間は 2 時間。	419.3

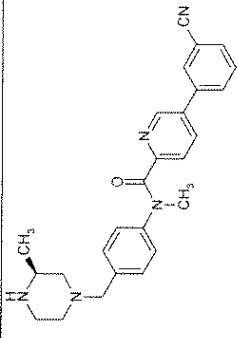
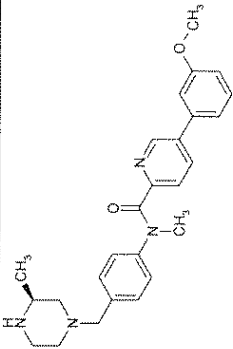
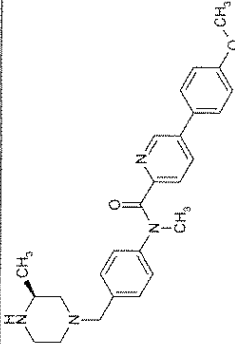
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 0】

E72	D132		5-(3-シアノフェニル)-N-(4-((3S)-3-メチル-1-ピペリジンカルボキシアミド)フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法。	426.2
E73	D133		N-メチル-5-[3-(メチルオキシ)フェニル]-N-(4-((3S)-3-メチル-1-ピペラジニル)メチル)フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、反応時間は 2 時間。	431.2
E74	D134		N-メチル-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-N-(4-((3S)-3-メチル-1-ピペラジニル)メチル)フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、反応時間は 2 時間。	431.2

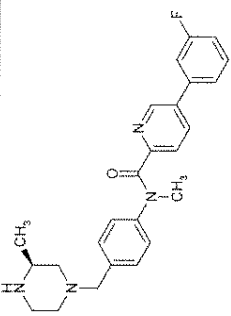
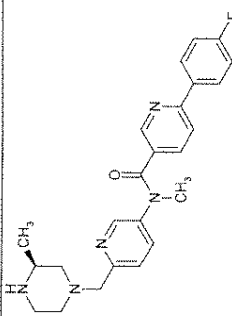
10

20

30

40

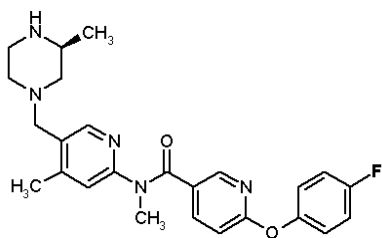
【表 1 2 - 1 1】

E75	D135		5-(3-フルオロプロフェニル)-N-メチル-N-(4- [[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル] フェニル]-2-ピリジンカルボキシアミド	E 2 と同様の方法、 反応時間は 2 時間、 カラムクロマトグラフィー処理無 し。	419.2
E76	D110		6-(4-フルオロプロフェニル)-N-メチル-N- (6-[[[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチ ル]-3-ピリジン]-3-ピリジンカルボキシ アミド	E 2 と同様の方法、 反応時間は 3 時間、 カラムクロマトグラフィーの代わ りに MDA P 精製。	420.3

実施例 77

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-メチル-5-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}-2-ピリジニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E77)

【化109】



10

(2S)-4-({6-[(6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル]カルボニル)(メチル)アミノ}-4-メチル-3-ピリジニル}メチル)-2-メチル-1-ピペラジニルカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D118) (26 mg, 0.047 mmol) を乾燥 DCM (4 mL) に溶解した。TFA (1 mL) を添加し、該反応混合物をアルゴン下にて室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、メタノール (2 mL) に再溶解し、1 g SCX カートリッジ上に負荷した。メタノール (20 mL)、次いで、メタノール中 2 M NH₃ (20 mL) で溶離して、無色の油状物を得た。該生成物を MDAP によりさらに精製した。得られた油状物をメタノール (1 mL) に溶解し、1 g SCX カートリッジ上に負荷し、メタノール (20 mL)、次いで、メタノール中 2 M NH₃ (20 mL) で溶離して、無色の油状物として標記化合物を得た (15 mg)。MS (ES): MH⁺ 450.1。

20

【0257】

この全体を MeOH (1 mL) に溶解し、Et₂O 中 1 M HCl (0.037 mL) で処理して、白色固体として標記化合物の塩酸塩を得た (13.6 mg)。MS (ES): MH⁺ 450.3。

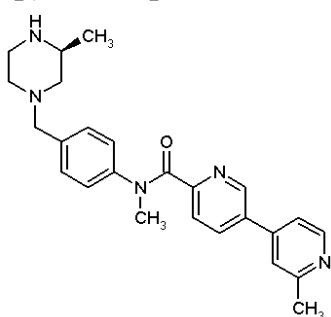
【0258】

実施例 78

N,2'-ジメチル-N-(4-[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3,4'-ビピリジン-6-カルボキシアミド (E78)

30

【化110】



40

実施例 1 において E1 について記載した方法と同様の方法を使用して (しかし、塩酸塩調製は、DCM/MeOH (1:1) 中で行った)、(2S)-2-メチル-4-[(4-メチル[(2'-メチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)メチル]-1-ピペラジニルカルボン酸 1,1-ジメチルエチル (D130) から標記化合物を製造した。δ_H (MeOD, 400 MHz) 8.96 (1H, br.m)、8.76 (1H, d)、8.39 (1H, br.m)、8.33 (1H, s)、8.23 (1H, d)、7.81 (1H, br.d)、7.58 (2H, br.s)、7.36 (2H, br.s)、3.86 (1H, br.s)、3.58-3.71 (4H, m)、3.54 (3H, s)、3.44 (1H, m)、3.34 (2H, s)、3.30 (1H, m)、2.85 (3H, s)、1.4

50

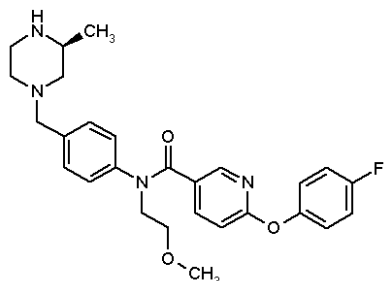
0 (3H, d)、NHは観察されなかった。MS (ES⁺) : 316.1、分子イオン (MH⁺) は観察されなかった。

【0259】

実施例79

6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-3-ピリジンカルボキシアミド (E79)

【化111】



10

(2S)-4-[(4-{[(6-[(4-フルオロフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}カルボニル)[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}フェニル)メチル]-2-メチル-1-ピペラジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル (D119) (0.077 g, 0.13 mmol) をジオキサン中4M HCl (5 mL) に溶解した。水を数滴添加し、反応物を2時間攪拌した。溶媒を真空除去し、得られた黄色油状物をMeOHに溶解し、SCXカートリッジ上に負荷し、DCM、MeOH、およびMeOH中2M NH₃で溶離した。アンモニア性フラクションを合わせ、濃縮して、黄色油状物として標記化合物を得た (0.067 g)。MS (ES) : MH⁺ 479.4。

20

この全体をDCM/MeOH (1:1, 2 mL) に溶解し、Et₂O中1M HCl (0.15 mL) で処理した。10分間放置した後、溶媒を除去して、薄黄色固体として標記化合物の塩酸塩を得た (0.053 g)。MS (ES) : MH⁺ 479.4。

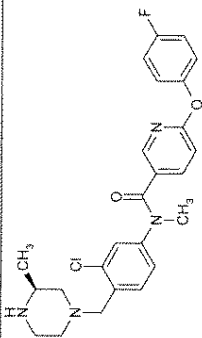
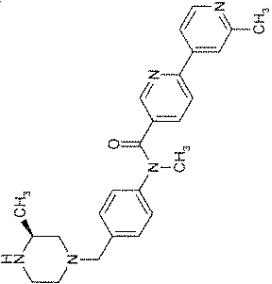
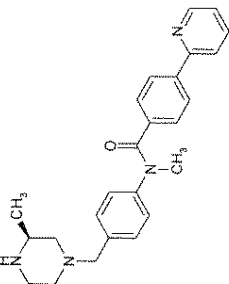
【0260】

実施例79について記載した方法と同様の方法を使用して、下記表に示した適当なBoc保護中間体から下記表に示した実施例E80～E85を調製した。

30

【0261】

【表 1 3 - 1】

実施例 番号	製造に使用する B o c 中間体：	構造	名称	方法のコメント	MP
E80	D120		<i>N</i> -(3-クロロ-4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-6-[[[(4-フルオロフェニル)オキシ]- <i>N</i> -メチル-3-ピリジンカルボキシアミド	E 7 9 と同様の方法、 クロマトグラフィー処理	469/ 471
E81	D136		<i>N</i> , 2'-ジメチル- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]アミド	E 7 9 と同様の方法	416.3
E82	D137		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル]フェニル]-4-(2-ピリジニル)ベンズアミド	E 7 9 と同様の方法、 反応時間は一夜、 MDAP 精製。 MeOH 中にて塩形成。	401.3

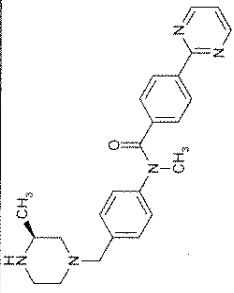
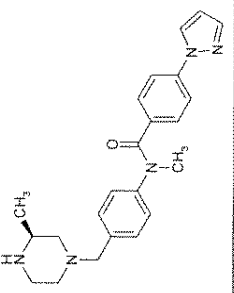
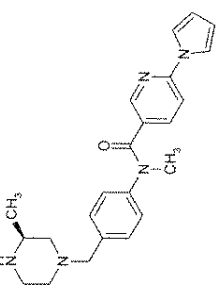
10

20

30

40

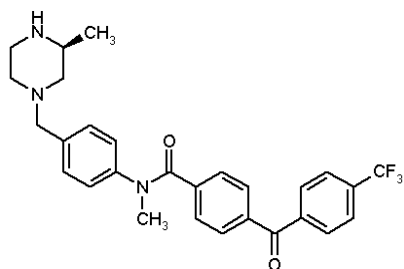
【表 1 3 - 2】

E83	D138		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(2-ピリミジル)ベンズアミド	E 7 9 と同様の方法、 反応時間は一夜、 MDAP 精製。 MeOH 中にて塩形成。	402.1
E84	D139		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-(1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル)ベンズアミド	E 7 9 と同様の方法、 反応時間は一夜。 MeOH 中にて塩形成。	390.3
E85	D140		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-6-(1 <i>H</i> ピロール-1-イル)-3-ピリジンカルボキシアミド	E 7 9 と同様の方法、 反応時間は一夜。 MeOH 中にて塩形成。	390.3

実施例 86

N-メチル-N-(4-{[(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル}フェニル)-4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}ベンズアミド (E86)

【化112】



10

(2S)-2-メチル-4-[(4-{メチル[(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}フェニル)カルボニル]アミノ}フェニル)メチル]-1-ピペラジincarボン酸1,1-ジメチルエチル (D123) (0.244 g, 0.41 mmol) をジオキサン中 4 M HCl (5 mL) に溶解し、反応物を 2 時間攪拌した。溶媒を真空除去して、オフホワイト色固体として標記化合物の二塩酸塩を得 (0.203 g)、さらに真空乾燥させた。MS (ES): MH^+ 496.1。

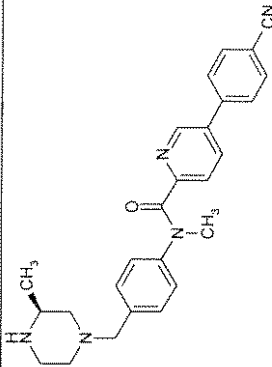
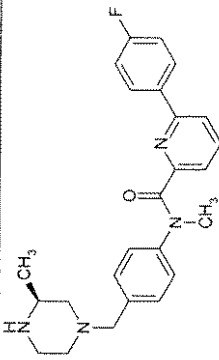
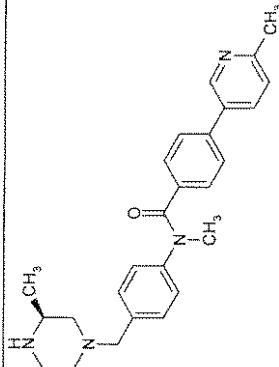
【0263】

実施例 E1、E2、E3 または E79 について記載した方法と同様の方法を使用して、下記表に示した実施例 E87～E93 を調製した。

20

【0264】

【表 1 4 - 1】

実施例 番号	構造	名称	MH ⁺
E87		5-(4-シアノフェニル)-N-メチル-N-(4- {[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	426.1
E88		6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(4- {[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラジニル]メチル} フェニル)-2-ピリジンカルボキシアミド	419.1
E89		N-メチル-N-(4-{[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1-ピペラ ジニル]メチル}フェニル)-4-(6-メチル-3- ピリジニル)ベンズアミド	415.2

10

20

30

【表 1 4 - 2】

402.1	N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル}メチル}フェニル]-4-(2-ピラジニル)ベンズアミド		E90
420.3	6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル}メチル]-2-ピリジニル]-2-ピリジンカルボキシアミド		E91
420.3	6-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(5-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル}メチル]-2-ピリジニル]-2-ピリジンカルボキシアミド		E92
434.2	2-[(3-フルオロフェニル)オキシ]-N-メチル-N-(4-[[{(3S)-3-メチル-1-ピペラジニル}メチル}フェニル]ベンズアミド		E93

【0265】

GPR38 FLIPR機能的アゴニストアッセイプロトコール

アッセイの24時間前に、GPR38受容体を安定に発現するCHO-K1細胞をポリ-D-リジンで被覆した384ウェルの黒色壁で透明底のマイクロタイタープレート (Greiner) に播種した(10,000細胞/ウェル)。アッセイ当日、セルウォッシャーを使用してセルプレートから培地を吸引した(培地10μlを除去)。すぐに細胞にローディングバッファー [Tyrodes (Elga水+145mM NaCl+5mM KCl+20mM HEPES+10mMグルコース+1mM MgCl₂)+1.5mM CaCl₂+0.714mg/mL Probenicid (1M NaOHに予備溶解)+0.25mMブリリアントブラック+2μM Fluor 4染料] を負荷し、37.5℃で1時間インキュベートした。

次いで、プレートを用いてFluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR、Molecular Devices)にてアッセイした。

【0266】

100% DMSO中にてマスター化合物プレートを調製した。最高濃度3 mMを使用し（アッセイにおいて最終濃度12 μ Mが得られる）、これを4分の1段階希釈した。マスタープレートから1 μ lを娘プレートに移し、化合物希釈バッファー（Tyrodes + 1 mg/mL BSA + 1.5 mM CaCl_2 ）50 μ lを添加した。FLIPR中にて、該細胞に試験化合物10 μ lを加え、蛍光の変化を1分間の時間枠にわたって測定した。アゴニスト反応を測定するためにベースラインを超える蛍光の最大変化を用い、四パラメーター・ロジスティック方程式を用いて濃度反応曲線を作成した。

10

【0267】

別のプロトコルでは、ローディングバッファーは、HBSS {E1g a水 + 137 mM NaCl + 5 mM KCl + 0.41 mM CaCl_2 + 0.33 mM KH_2PO_4 (無水物) + 20 mM HEPES + 5 mM グルコース + 0.81 mM MgSO_4 (無水物) + 1.3 mM CaCl_2 + 4.16 mM NaHCO_3 } + 0.25 mM ブリリアントブラック + 2 μ M Fluo-4 染料であり、CHO-K1細胞は、冷凍したアリコートから解凍し、アッセイの24時間前に播種した。

【0268】

本発明の実施例1～86は、上記FLIPRアッセイの1つまたはそれ以上において $\text{pEC}_{50} \geq 6.0$ を有する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0
C 0 7 B	53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00 G

(74)代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ダレン・ジェイソン・ミッチェル

英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョナサン・トーマス・シール

英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マービン・トンプソン

英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 スーザン・マリー・ウエスタウェイ

英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 サマンサ・ルイーザ・ブラウン

英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2005/063720 (WO, A1)

特表2004-527499 (JP, A)

特表2003-532710 (JP, A)

特表2004-529184 (JP, A)

特表2006-508946 (JP, A)

国際公開第05/033063 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D241/00-241/54

C07D401/00-421/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

C07B 53/00

C07B 61/00

CAplus/REGISTRY(STN)