

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-503786

(P2016-503786A)

(43) 公表日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 211/26 (2006. 01)	C O 7 D 211/26	4 C O 5 4
C O 7 D 413/12 (2006. 01)	C O 7 D 413/12 C S P	4 C O 5 6
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
C O 7 D 211/58 (2006. 01)	C O 7 D 211/58	4 C O 6 5
C O 7 D 265/30 (2006. 01)	C O 7 D 265/30	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 195 頁) 最終頁に続く		

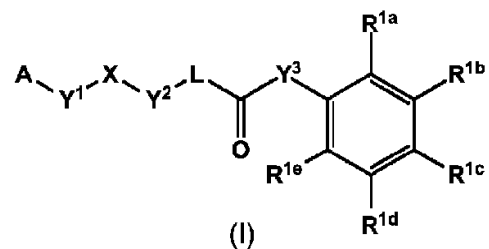
(21) 出願番号	特願2015-548838 (P2015-548838)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成25年12月17日 (2013. 12. 17)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月17日 (2015. 8. 17)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/061047		3 5
(87) 国際公開番号	W02014/097151	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014. 6. 26)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/739, 214	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成24年12月19日 (2012. 12. 19)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100149010
(31) 優先権主張番号	61/787, 796		弁理士 星川 亮
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)	(74) 代理人	100104282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鈴木 康仁
(31) 優先権主張番号	61/903, 928		
(32) 優先日	平成25年11月13日 (2013. 11. 13)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オートタキシン阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、オートタキシン阻害剤である新規化合物、それらの調製方法、それらを含む医薬組成物および医薬、ならびに A T X 依存性または A T X 媒介性の疾患または状態の治療におけるそれらの使用に関する。

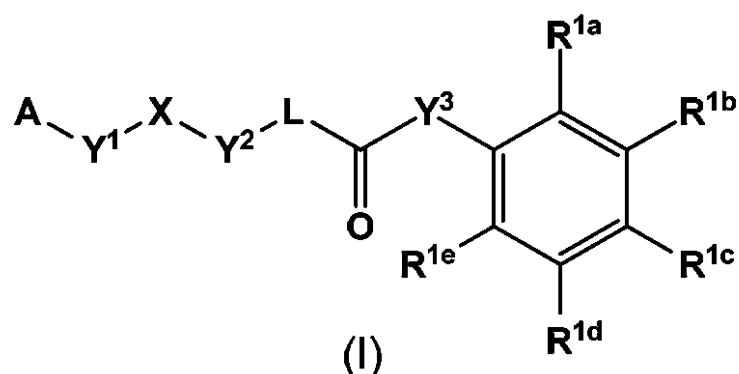


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1 4 4】

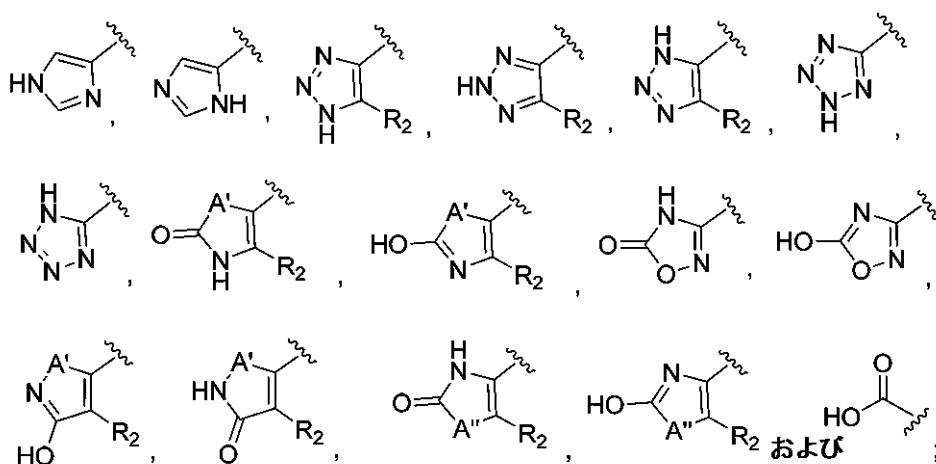


10

〔式中、

A は

【化 1 4 5】



20

30

から選択され；

A' は O、S および N R^{2 a} から選択され；

A'' は O および S から選択され；

Y¹ は - (C R^{2 b} R^{2 c})_m - または - C H = C H - であり；X は - C (= O) - 、 - N (R³) - C (= O) - 、 - C (= O) - N (R³) - 、 - N (R³) - および - C H₂ - から選択され；Y² は - (C R^{4 a} R^{4 b})_n - であり；

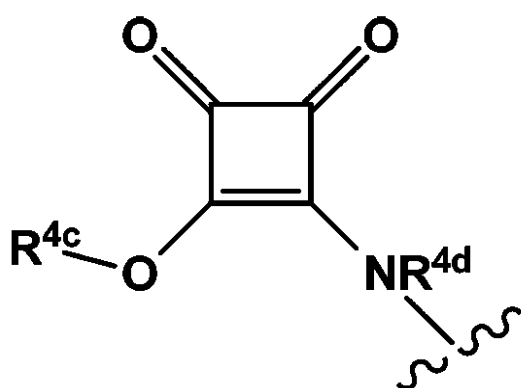
m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

Y¹ が - (C R^{2 b} R^{2 c})_m - であり、A が H O - C (= O) - ではない場合、m と n の合計は 2 以上 5 以下であり；Y¹ が - (C R^{2 b} R^{2 c})_m - であり、A が H O - C (= O) - である場合、m と n の合計は 2 以上 7 以下である；またはA - Y¹ - X は

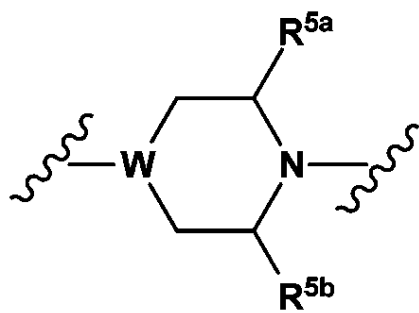
40

【化 1 4 6】

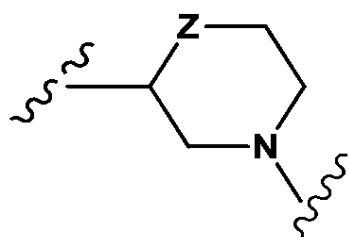


であり；
Lは

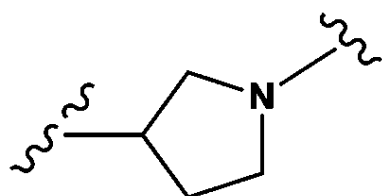
【化 1 4 7 - 1】



10



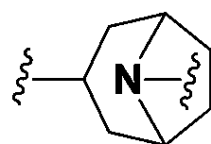
20



30

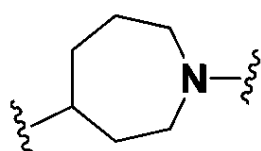


;



40

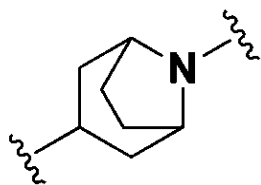
;



;

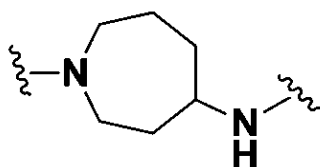
50

【化 1 4 7 - 2】



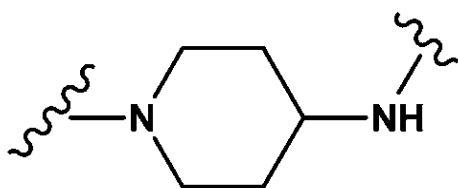
;

10

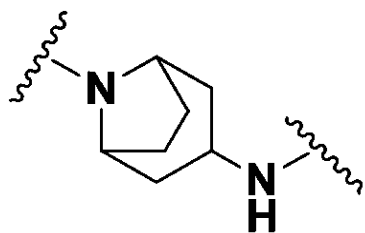


;

20

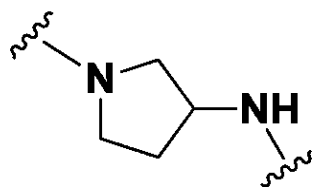


;



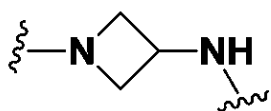
;

30



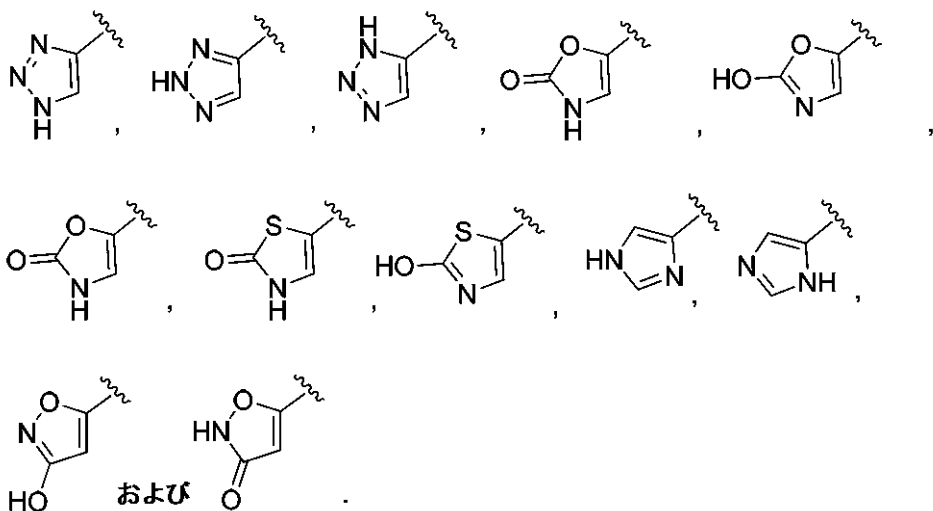
;

40



;

50



から選択され；

Y^1 が $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ または $-CH=CH-$ であり；

X が $-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-$ および $-C(=O)-N(R^3)-$ から選択され；

Y^2 が $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり；

m が 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

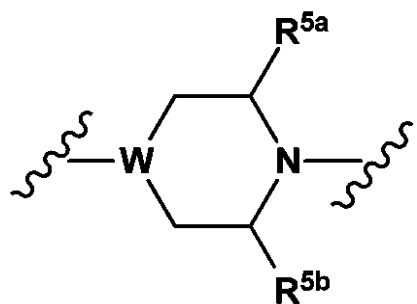
n が 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

Y^1 が $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ である場合、 m と n の合計は 2 以上 5 以下であり；

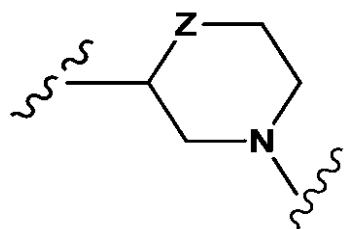
L が

10

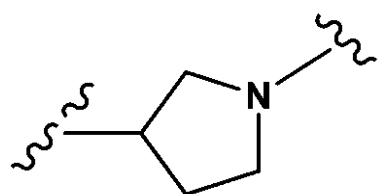
【化 1 4 9】



20



30



， および



40

；

から選択され；

W が CH または N であり；

Z が CH_2 、 O および NR^{5c} から選択され；

Y^3 が $-O-(CR^{6a}R^{6b})-$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})-O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-$ 、および $-O-(CR^{6i}R^{6j}-CR^{6k}R^{6l})-$

50

）一から選択され；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} が

(a) R^{1b} がハロゲンであり； R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(b) R^{1b} がハロゲンであり； R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1c} がハロゲンであり； R^{1a} および R^{1e} が H である；

(c) R^{1b} が $C_1 \sim 4$ アルキルであり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシまたは CN であり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(d) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(e) R^{1b} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H であり； R^{1d} が H または CN である；

(f) R^{1a} がハロゲンであり； R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} が H である；

(g) R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} が H であり； R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、または H である

のいずれか 1 つによって定義され；

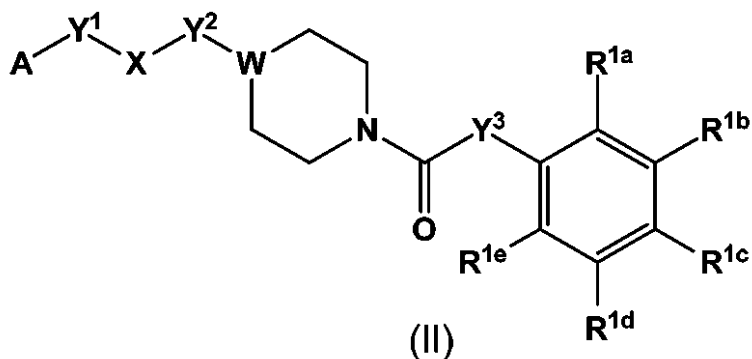
R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 、 R^{6j} 、 R^{6k} および R^{6l} は H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (II)

【化 150】



[式中、
A は

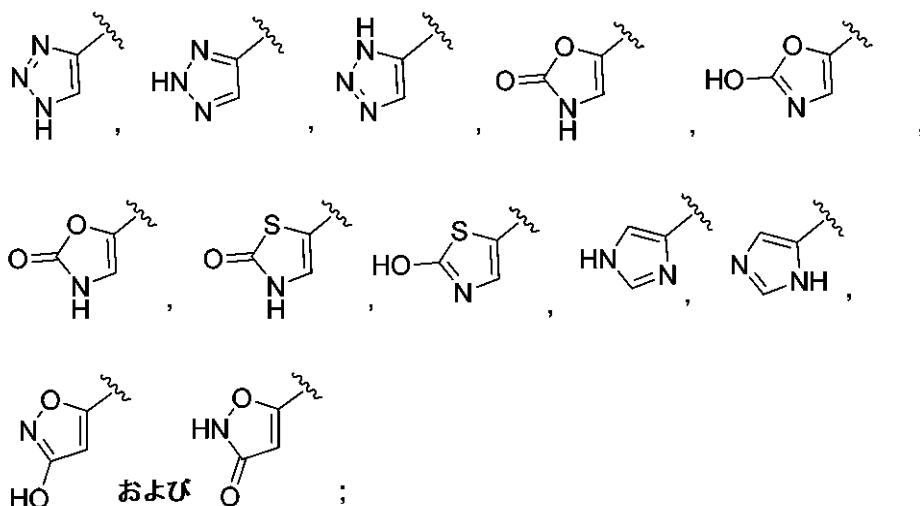
10

20

30

40

【化 1 5 1】



10

から選択され；

 Y^1 は $-(CR^{2a}R^{2b})_m-$ であり； X は $-N(R^3)-C(=O)-$ および $-C(=O)-N(R^3)-$ から選択され； Y^2 は $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり；

20

 m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され； n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され； m と n の合計は 2 以上 5 以下であり； W は CH または N であり； Y^3 は $-O-(CR^{6a}R^{6b})-$ および $-CH=CH-$ から選択され、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は

(a) R^{1b} がハロゲンであり； R^{1d} がハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(b) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である

のいずれか 1 つによって定義され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{6a} および R^{6b} は H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される]

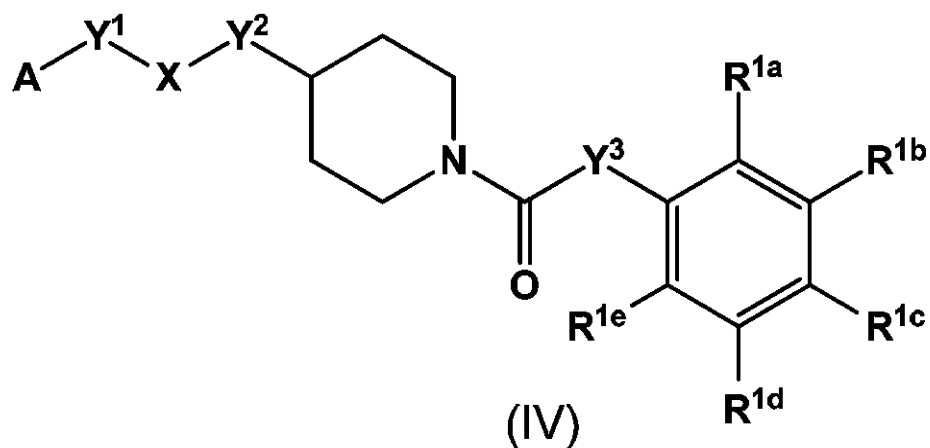
の、請求項 1 または 2 に記載の化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

式 (IV)

【化 1 5 2】

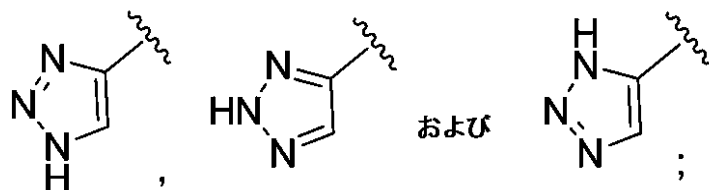


10

[式中、

Aは

【化 1 5 3】



20

から選択され；

Y¹は－(CH₂)_m－であり；

Xは－NH－C(＝O)－および－C(＝O)－NH－から選択され；

Y²は－(CH₂)_n－であり；

30

mは2、3および4から選択され、nは0および1から選択される；または

mは0および1から選択され、nは2および3から選択され；

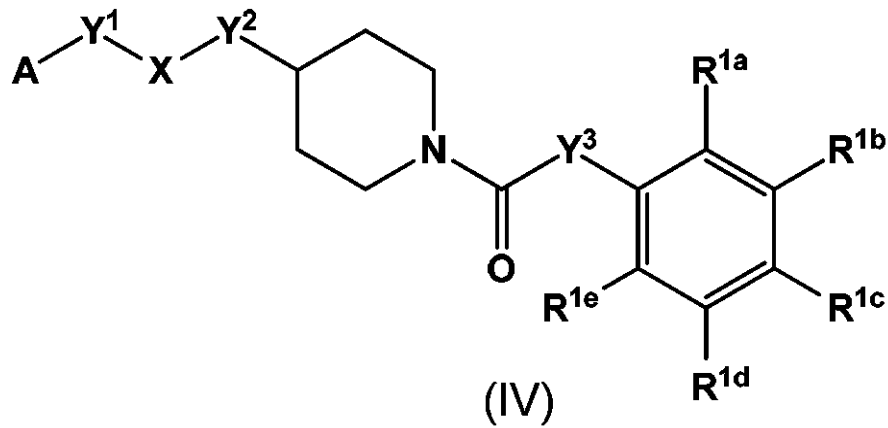
Y³は－O－(CH₂)－から選択され、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は、(a) R^{1b}がクロロであり；R^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；(b) R^{1b}がCNであり；R^{1d}がC₁～4ハロアルキルまたはC₁～4ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである
によって定義される]の、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容
される塩。

40

【請求項5】

式(IV)

【化 1 5 4】

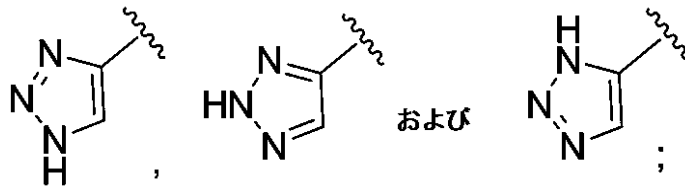


10

〔式中、

A は

【化 1 5 5】



20

から選択され；

 Y^1 は $-(CH_2)_m-$ であり； X は $-C(=O)-NH-$ であり； Y^2 は $-(CH_2)_n-$ であり； m は 2、3 および 4 から選択され、 n は 0 および 1 から選択され； Y^3 は $-O-(CH_2)-$ であり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、

(a) R^{1b} および R^{1d} がクロロであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；または

(b) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が CF_3 もしくは OCF_3 であり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である

によって定義される〕

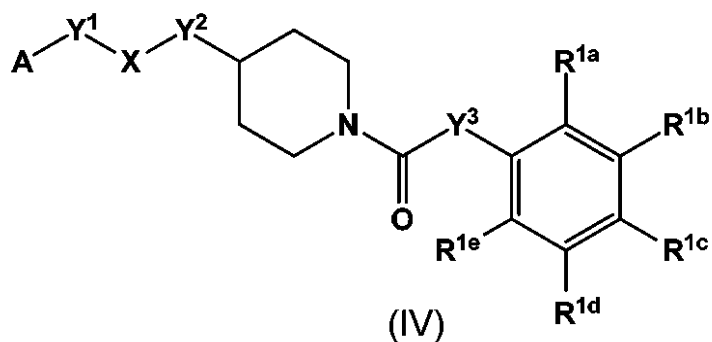
の、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6】

式 (IV)

【化 1 5 6】

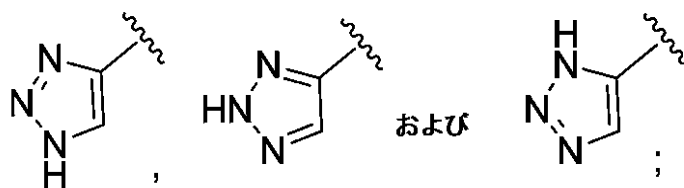


10

〔式中、

A は

【化 1 5 7】



20

から選択され

Y¹ は - (CH₂)_m - であり；

X は - C(=O) - NH - であり；

Y² は - (CH₂)_n - であり；

m は 3 または 4 であり、n は 0 であり；

Y³ は - O - (CH₂) - であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d} および R^{1e} は、

30

(a) R^{1b} および R^{1d} がクロロであり、R^{1a}、R^{1c} および R^{1e} が H である；または

(b) R^{1b} が CN であり；R^{1d} が CF₃ であり；R^{1a}、R^{1c} および R^{1e} が H である

によって定義される〕

の、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

実施形態 30 から 106 から選択される請求項 1 に記載の化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

治療有効量の請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および 1 種または複数の治療的に活性な共薬剤を含む医薬的組合せ。

【請求項 10】

医療に使用するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 1 1】

線維症、掻痒、肝硬変、がん、糖尿病、腎疾患、疼痛、喘息およびCOPDから選択される疾患または状態の治療に使用するための、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

線維症、掻痒、肝硬変、がん、糖尿病、腎疾患、疼痛、喘息およびCOPDから選択される疾患または状態の治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 3】

線維症、掻痒、肝硬変、がん、糖尿病、腎疾患、疼痛、喘息およびCOPDから選択される疾患または状態の治療のための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 1 4】

線維症、掻痒、肝硬変、がん、糖尿病、腎疾患、疼痛、喘息およびCOPDから選択される疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与することを含む方法。

【請求項 1 5】

疾患または状態が特発性肺線維症または掻痒である、請求項 1 1 に記載の化合物、請求項 1 2 または 1 3 に記載の使用、請求項 1 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、オートタキシン阻害剤である新規化合物、それらの調製方法、それらを含む医薬組成物および医薬、ならびにオートタキシンにより媒介される疾患および障害におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ（ENPP2）としても知られるオートタキシン（ATX）は、リゾホスホリパーゼD活性を有することが知られている分泌型細胞外酵素であり（Umez-Goto et al., 2002）、リゾホスファチジルコリン（LPC）を加水分解することにより、生理活性脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸（LPA）の産生を担っている（Tokumura et al., 2002）。LPAは、がん（Liu et al., 2009; Mills & Moolenaar, 2003）、神経障害性疼痛（Inoue et al., 2004）および線維症（Tager et al., 2008）を含めた、多数の生理病理学的疾患の発症に深く関与している。LPAの産生に続いて、この脂質は、7つのアイソフォームが知られている特異的なGタンパク質共役型受容体に結合する（Noguchi et al., 2009）。LPAの結合によって、細胞の遊走（van Dijk et al., 1998）、増殖および生存（Brindley, 2004）を含めた、複数のシグナル伝達経路（Mills & Moolenaar, 2003）が活性化される。その他の細胞応答には、平滑筋収縮、アポトーシスおよび血小板凝集が含まれる（Tigyi & Parrill, 2003）。

30

【0003】

40

ATXは、ヒトA2058メラノーマ細胞から単離された後に、細胞遊走促進因子として最初は同定された（Stracke et al., 1992）。この酵素に関する以後の研究は、乳がんおよび腎がん（Stassar et al., 2001）、ホジキンリンパ腫（Baumforth et al., 2005）、濾胞性リンパ腫（Masuda et al., 2008）、ならびに肺および腎臓の線維症（Hama et al., 2004）を含めた多くのがん型におけるその異常な発現によって、細胞運動刺激因子としてのその役割に焦点を当てていた。その発見から10年後に、ATXは分泌型リゾホスホリパーゼ（lysoPLD）として特徴付けられた（Tokumura et al., 2002; Gesta et al., 2002）。以後、ATX遺伝子ノックアウトマウスによって、ATX-LPAシグナル伝達軸が心血管および神経系の胚発育中に必要不可欠な役割を果たし（Tanaka et al., 2006; van Meeteren et al., 2006）、早期の胚性致死をもたらす（Bachner et al.,

50

1999) が示された。

【0004】

A T X は、ヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ (N P P) と呼ばれ、E N P P 遺伝子によってコードされるタンパク質のファミリーに属する。このファミリーは、その発見の順に番号が付けられた、脊椎動物で保存された7つの構造的に関連した酵素 (E N P P 1～7) からなる。これらの酵素は、i n v i t r o で多種のヌクレオチドおよびヌクレオチド誘導体のピロリン酸またはホスホジエステル結合を加水分解するそれらの能力により最初は定義された (Stefan et al., 1999; Goding et al., 1998; Gijssbers et al., 2001) もの、E N P P 2 およびコリンリン酸エステル (E N P P 6 および 7) は他の細胞外非ヌクレオチド分子に対する特異的な活性を有する。E N P P 2 (A T X) は、唯一の分泌型タンパク質であるので、ファミリー内で独特であり、一方、他の E N P P メンバーは膜貫通型タンパク質である (Stefan et al., 2005)。

10

【0005】

W O 0 2 / 1 0 0 3 5 2 (M e r c k) および W O 0 2 / 0 8 0 9 2 8 (M e r c k) は、片頭痛の治療または予防のための、N-置換非アリール複素環アミジル系 N M D A / N R 2 B 受容体アンタゴニストに関する。

【0006】

W O 2 0 1 0 / 1 1 5 4 9 1 (M e r c k) および W O 2 0 0 9 / 0 4 6 8 4 1 (M e r c k) は、A T X 阻害剤としてのピペリジンおよびピペラジン誘導体に関する。

【0007】

W O 2 0 1 0 / 1 1 2 1 1 6 (M e r c k) および W O 2 0 1 0 / 1 1 2 1 2 4 (M e r c k) は、A T X 阻害剤としての複素環式化合物に関し、W O 2 0 1 1 / 0 4 4 9 7 8 (M e r c k) は、腫瘍を治療するためのスルホキシド誘導体に関する。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、A T X のさらなる強力な阻害剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

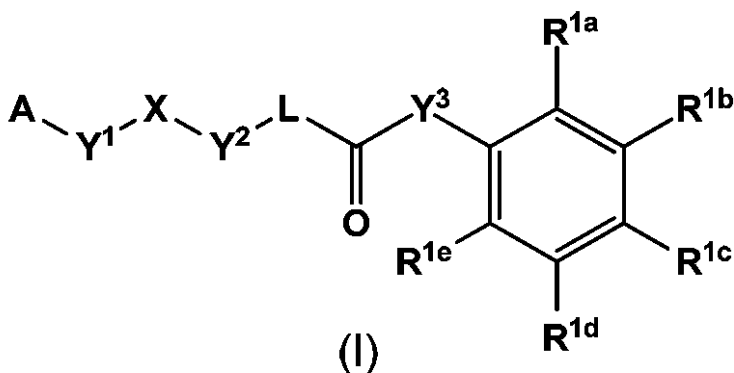
【0009】

第1の態様では、本発明は、式 (I)

30

【0010】

【化1】



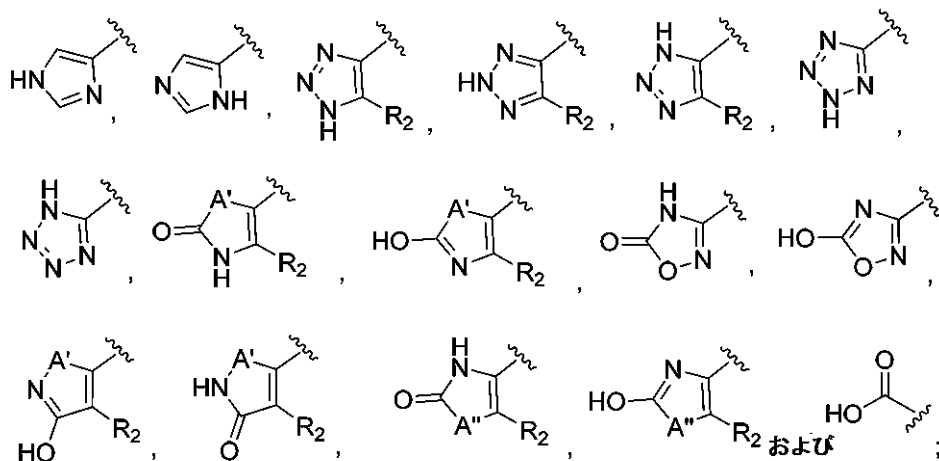
40

[式中、

A は

【0011】

【化 2】



10

から選択され；

A' は O、S および NR^{2a} から選択され；

A'' は O および S から選択され；

 Y^1 は $-(\text{CR}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；X は $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ および $-\text{CH}_2-$ から選択され；

20

 Y^2 は $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b})_n-$ であり；

m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

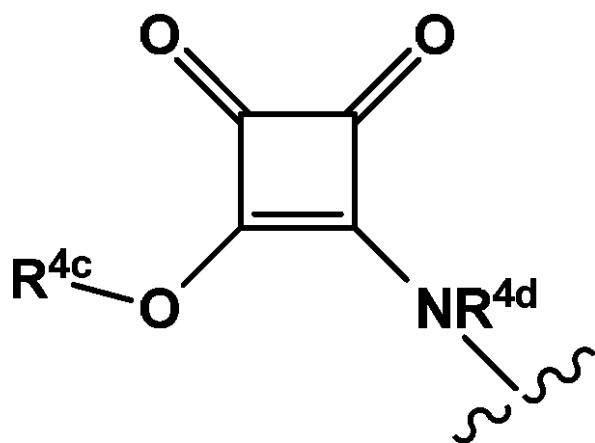
n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

 Y^1 が $-(\text{CR}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ であり、A が $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ ではない場合、m と n の合計は 2 以上 5 以下であり；ならびに Y^1 が $-(\text{CR}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ であり、A が $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ である場合、m と n の合計は 2 以上 7 以下である；またはA- Y^1 -X は

【0012】

30

【化 3】



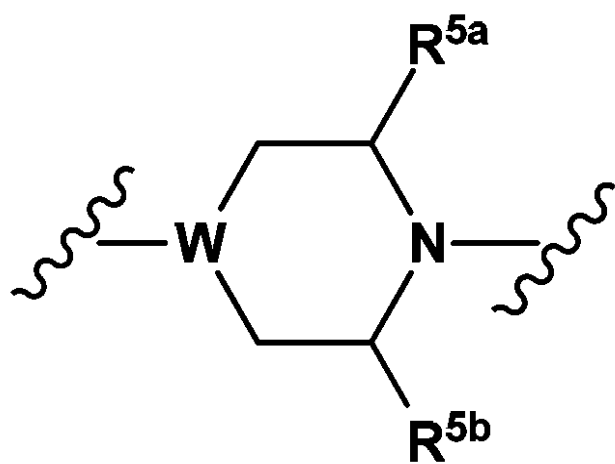
40

であり；

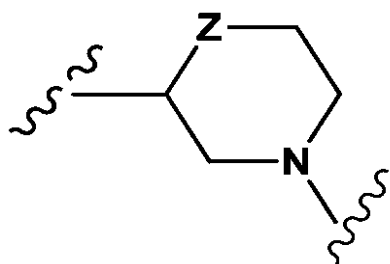
L は

【0013】

【化 4 - 1】

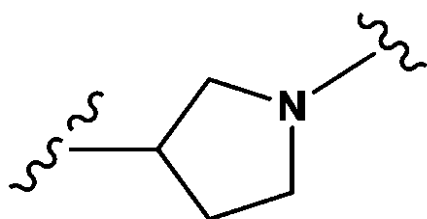


【化 4 - 2】



,

10

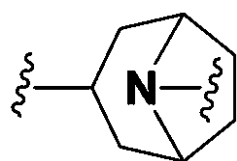


,

20



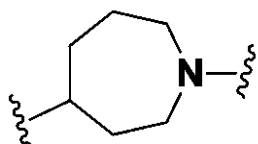
;



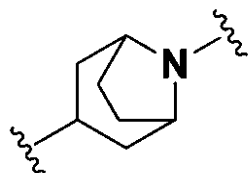
;

30

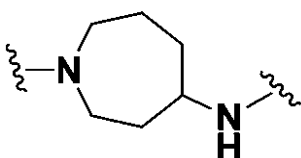
【化 4 - 3】



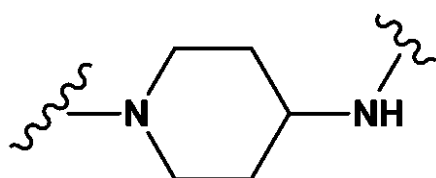
;



;



;



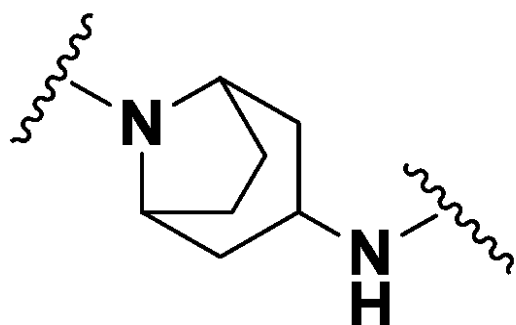
;

10

20

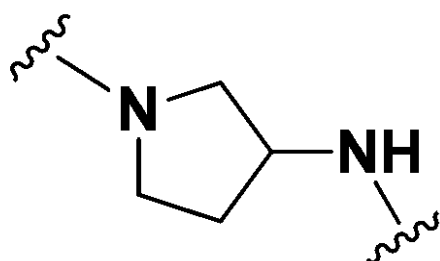
30

【化 4 - 4】



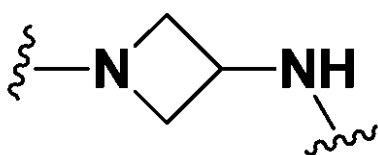
10

-



20

-



30

-

から選択され；

WはCHまたはNであり；

ZはCH₂、OおよびNR^{5c}から選択され；

Y³は-O-(CR^{6a}R^{6b})-、-(CR^{6c}R^{6d})-O-、-CH=CH-、
-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-、および-O-(CR⁶ⁱR^{6j}-CR^{6k}R^{6l})-から選択され；

40

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は

(a) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(b) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1c}がハロゲンであり；R^{1a}およびR^{1e}がHである；

(c) R^{1b}がC₁~₄アルキルであり；R^{1d}がC₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₁~₄ハロアルコキシまたはCNであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がH

50

である；

(d) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(e) R^{1b} が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H であり； R^{1d} が H または CN である；

(f) R^{1a} がハロゲンであり； R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシであり； R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} が H である；

(g) R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} が H であり； R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、または H である；

のいずれか 1 つによって定義され；

R^2 は H、 $C_{1\sim 4}$ アルキルおよびハロゲンから選択され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 、 R^{6j} 、 R^{6k} および R^{6l} は、H および $C_{1\sim 4}$ アルキルから独立して選択される]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0014】

他の態様では、本発明は、第 1 の態様の化合物を含む医薬組成物および組合せに関し、また A T X 依存性または A T X 媒介性の疾患または状態の治療における第 1 の態様のそのような化合物の使用に関する。

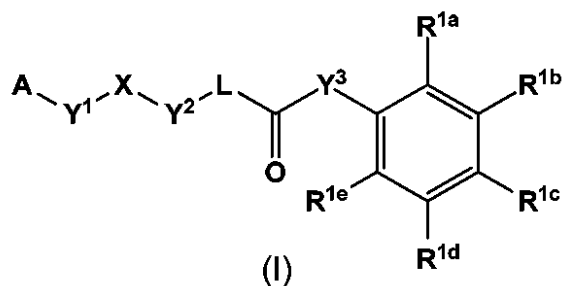
【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の実施形態 1 では、式 (I)

【0016】

【化 5】



[式中、

A は

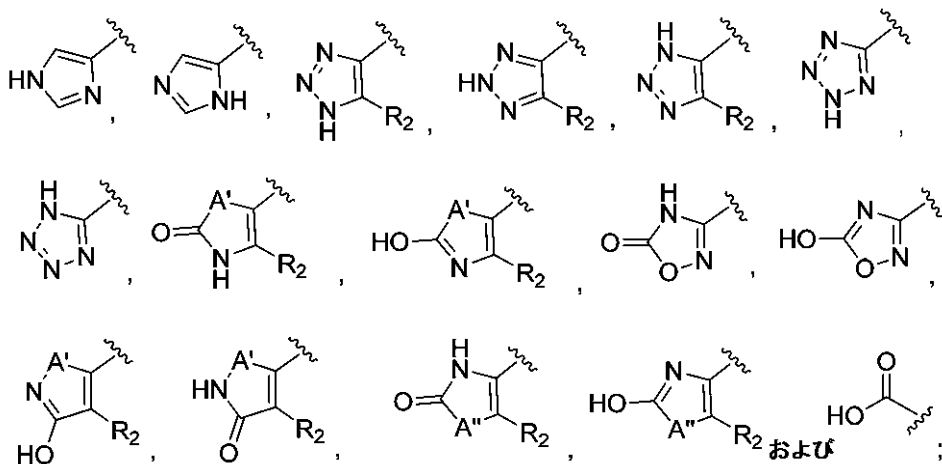
【0017】

10

20

30

【化 6】



10

から選択され；

A' は O、S および NR^{2a} から選択され；

A'' は O および S から選択され；

 Y^1 は $-(\text{CR}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

X は $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ および $-\text{CH}_2-$ から選択され；

 Y^2 は $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b})_n-$ であり；

m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

Y^1 が $-(\text{CR}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ であり、かつ A が $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ ではない場合、m と n の合計は 2 以上 5 以下であり；

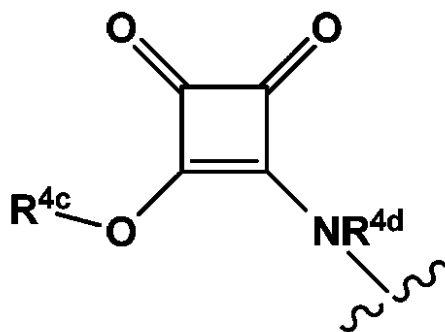
Y^1 が $-(\text{CR}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ であり、かつ A が $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ である場合、m と n の合計は 2 以上 7 以下である；または

A- Y^1 -X は

【0018】

30

【化 7】



；

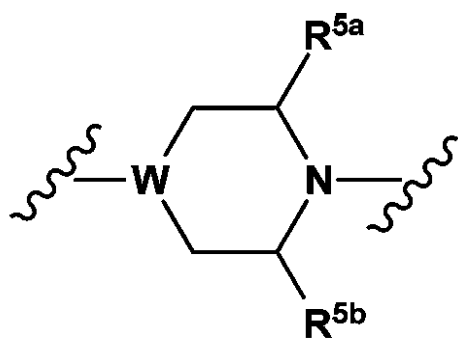
40

であり；

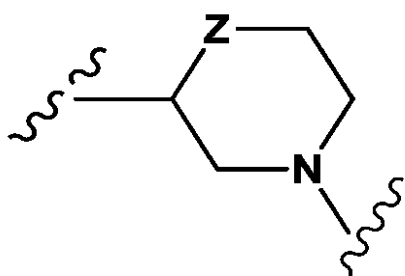
L は

【0019】

【化 8 - 1】

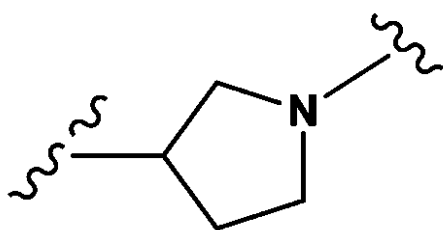


【化 8 - 2】



10

,



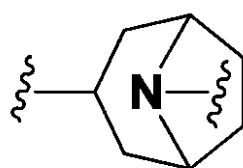
20

,



;

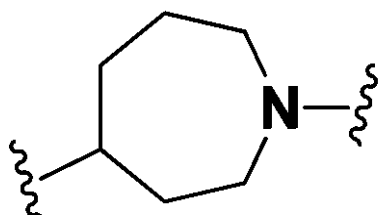
30



;

【化 8 - 3】

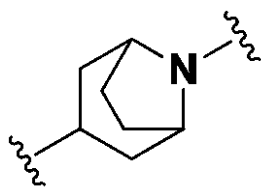
40



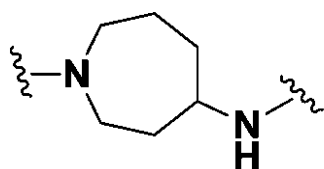
;

50

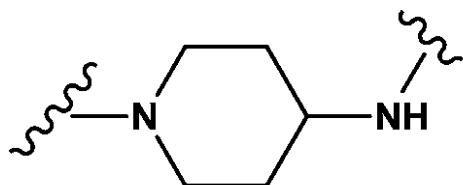
【化 8 - 4】



;



;

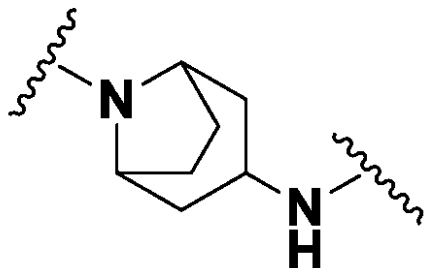


;

10

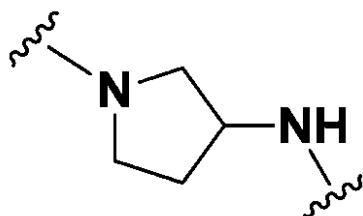
20

【化 8 - 5】



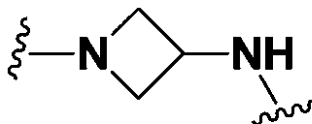
;

10



;

20



;

30

から選択され；

WはCHまたはNであり；

ZはCH₂、OおよびNR^{5c}から選択され；

Y³は-O-(CR^{6a}R^{6b})-、-(CR^{6c}R^{6d})-O-、-CH=CH-、
-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-、および-O-(CR⁶ⁱR^{6j}-CR^{6k}R^{6l})
-から選択され；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は

(a) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(b) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1c}がハロゲンであり；R^{1a}およびR^{1e}がHである；

(c) R^{1b}がC₁~₄アルキルであり；R^{1d}がC₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₁~₄ハロアルコキシまたはCNであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(d) R^{1b}がCNであり；R^{1d}がC₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(e) R^{1b}がC₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHであり；R^{1d}がHまたはCNである；

50

(f) R^{1a} がハロゲンであり； R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} が H である；

(g) R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} が H であり； R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、または H である；

のいずれか 1 つによって定義され；

R^2 は H、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびハロゲンから選択され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 、 R^{6j} 、 R^{6k} および R^{6l} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される]

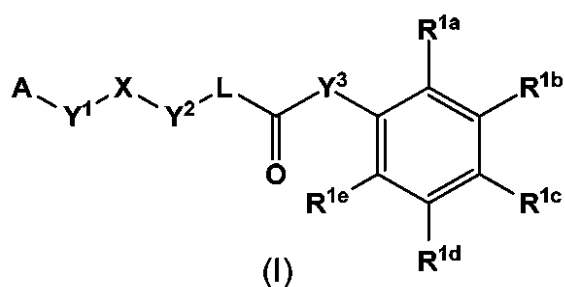
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0020】

本発明の実施形態 1. 1 では、式 (I)

【0021】

【化 9】

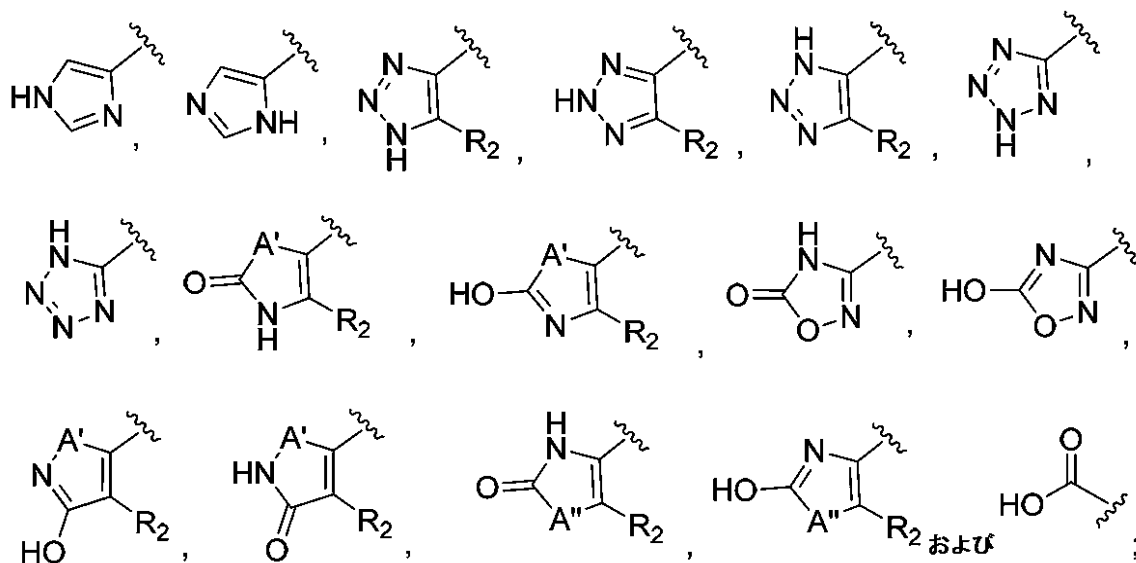


[式中、

A は

【0022】

【化 10】



から選択され；

A' は O、S および NR^{2a} から選択され；

A'' は O および S から選択され；

Y^1 は $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ または $-CH=CH-$ であり；

Xは $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})-$ および $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$ から選択され；

Y^2 は $-(\text{C}\text{R}^{4a}\text{R}^{4b})_n-$ であり；

mは0、1、2、3、4および5から選択され；

nは0、1、2、3、4および5から選択され；

Y^1 が $-(\text{C}\text{R}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ であり、かつAが $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ ではない場合、mとnの合計は2以上5以下であり；

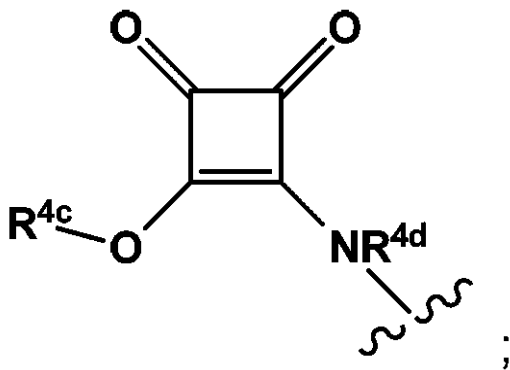
Y^1 が $-(\text{C}\text{R}^{2b}\text{R}^{2c})_m-$ であり、かつAが $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$ である場合、mとnの合計は2以上7以下である；または

A- Y^1 -Xは

10

【0023】

【化11】



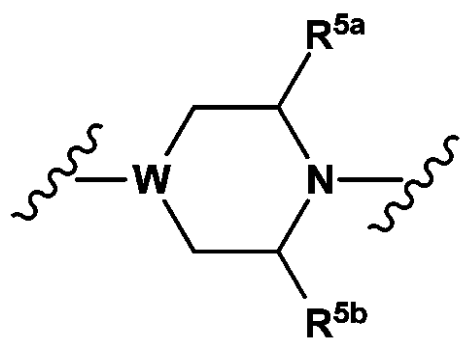
20

であり；

Lは

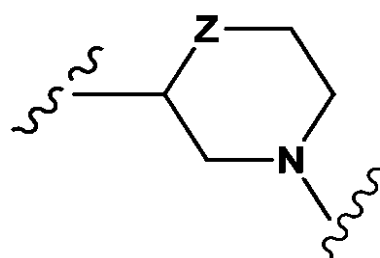
【0024】

【化 1 2 - 1】



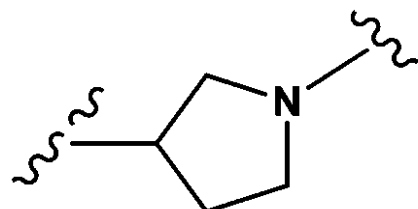
10

,



20

,



30

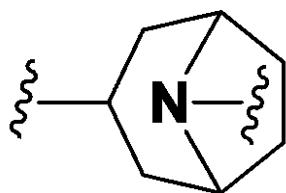
,



;

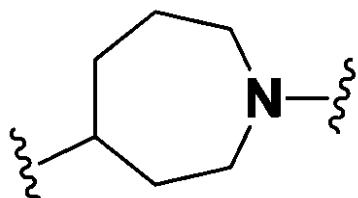
40

【化 1 2 - 2】



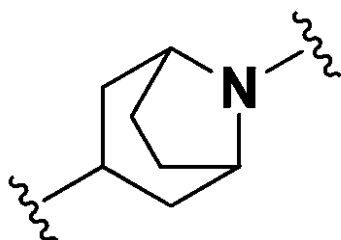
;

10



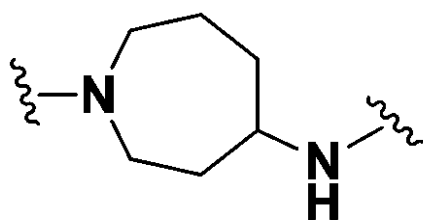
;

20



;

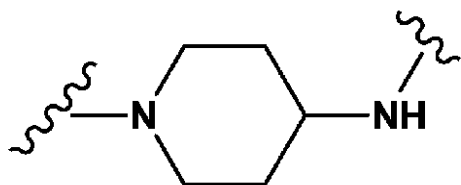
30



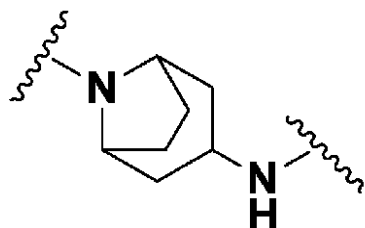
;

40

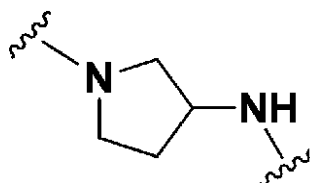
【化 1 2 - 3】



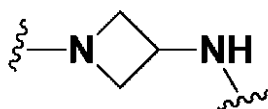
;



;



;



;

10

20

30

から選択され；

WはCHまたはNであり；

ZはCH₂、OおよびNR^{5c}から選択され；

Y³は-O-(CR^{6a}R^{6b})-、-(CR^{6c}R^{6d})-O-、-CH=CH-、
-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-、および-O-(CR⁶ⁱR^{6j}-CR^{6k}R^{6l})
)-から選択され；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は

40

(a) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

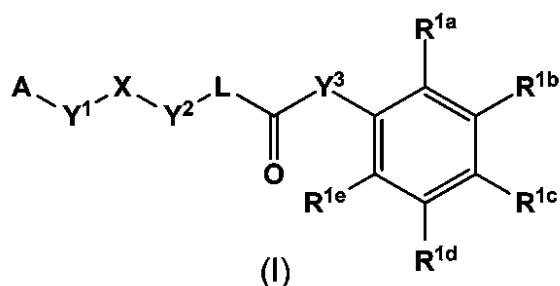
(b) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1c}がハロゲンであり；R^{1a}およびR^{1e}がHである；

(c) R^{1b}がC₁~₄アルキルであり；R^{1d}がC₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキル、C₁~₄ハロアルコキシまたはCNであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

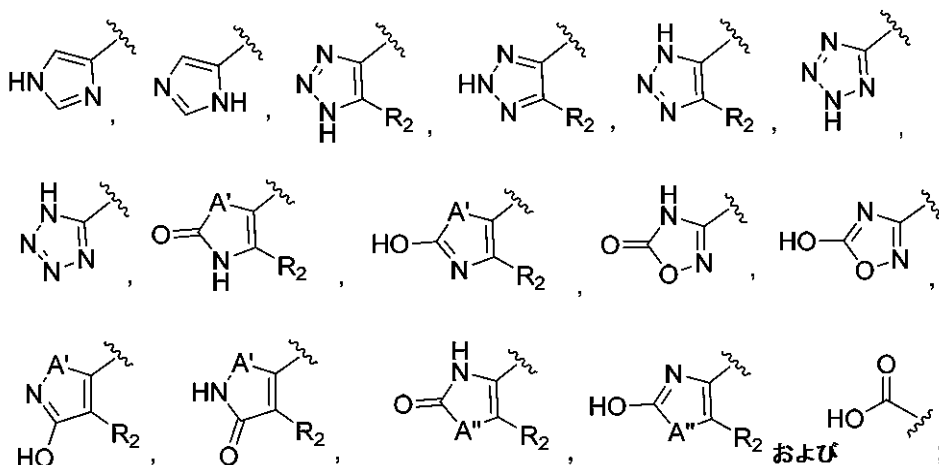
(d) R^{1b}がCNであり；R^{1d}がC₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアル

50

【化 1 3】



【化 1 4】



A" は O および S から選択され；

Y^1 は $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ または $-CH=CH-$ であり；

X は $-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-$ および $-C(=O)-N(R^3)-$ から選択され；

Y^2 は $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり；

m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

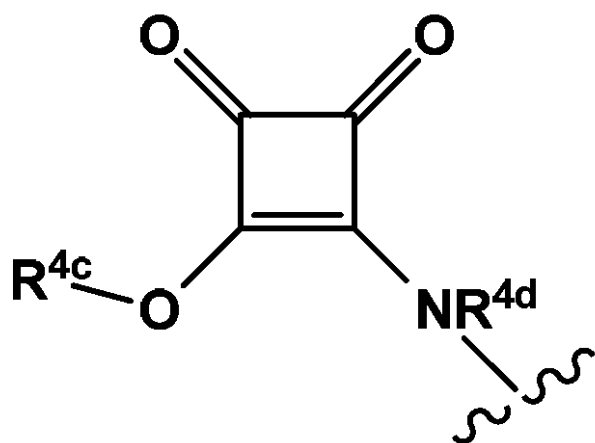
Y^1 が $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ である場合、 m と n の合計は 2 以上 5 以下である；また

$A-Y^1-X-$ が

【0028】

【化15】

10



20

；

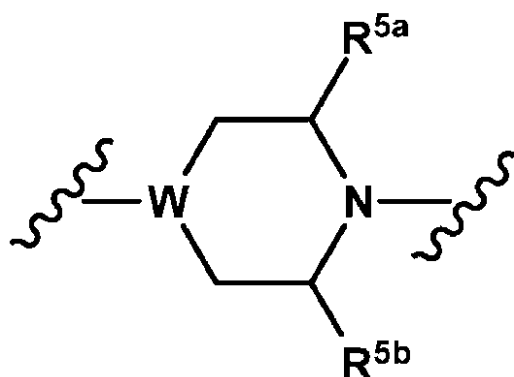
であり；

L は

【0029】

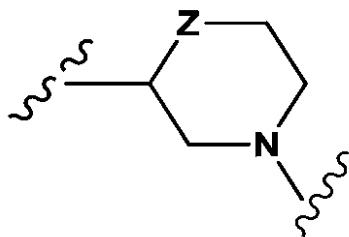
【化16-1】

30



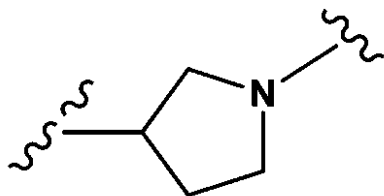
40

【化 16-2】



,

10



, および

20



;

から選択され;

WはCHまたはNであり;

ZはCH₂、OおよびNR^{5c}から選択され;Y³は-O-(CR^{6a}R^{6b})-、-(CR^{6c}R^{6d})-O-、-CH=CH-および-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-から選択され;

30

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は、(a) R^{1b}およびR^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである;(b) R^{1a}およびR^{1c}がハロゲンであり、R^{1b}、R^{1d}およびR^{1e}がHである;(c) R^{1c}がC₁~4ハロアルキル、特にCF₃、またはC₁~4ハロアルコキシであり、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1e}がHであり、R^{1d}がハロゲン、C₁~4アルキル、特にメチル、またはHである;(d) R^{1b}がC₁~4ハロアルキル、特にCF₃、またはC₁~4ハロアルコキシであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHであり、R^{1d}がハロゲン、C₁~4アルキル、特にメチル、またはHである;

40

(e) R^{1b}がC₁~4アルキルであり、R^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである;ならびに(f) R^{1b}がCNであり、R^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである;

のいずれか1つによって定義され;

R²はH、C₁~4アルキルおよびハロゲンから選択され;R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}およびR^{6h}はHおよびC₁~4アルキルから独立して選択される]

50

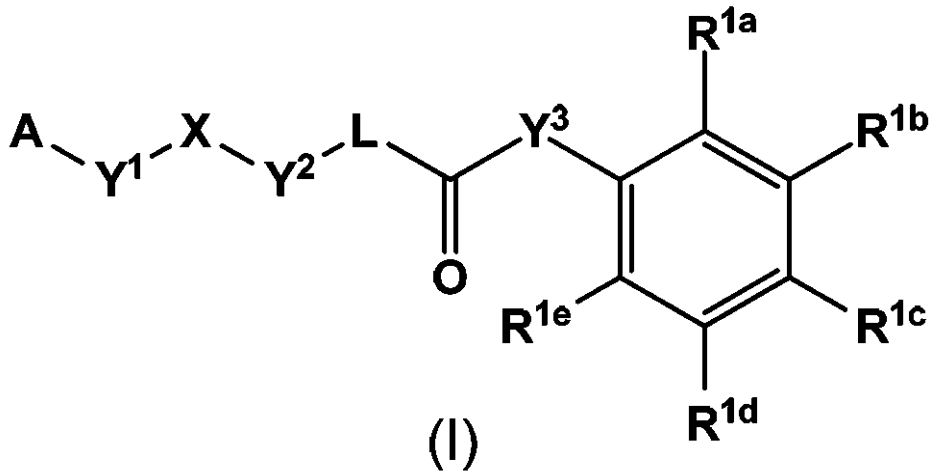
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0030】

本発明の実施形態2では、式(I)

【0031】

【化17】



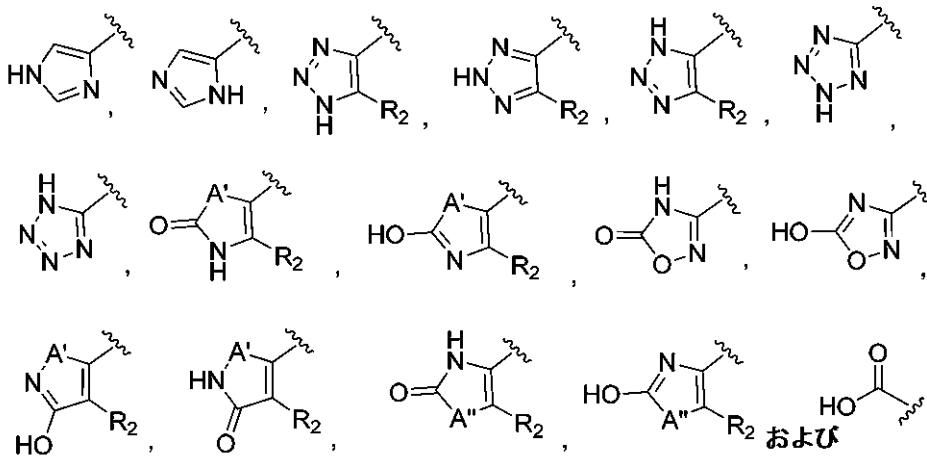
10

[式中、

Aは

【0032】

【化18】



30

から選択され；

A'はO、SおよびNR^{2a}から選択され；

A''はOおよびSから選択され；

Y¹は-(CR^{2b}R^{2c})_m-または-CH=CH-であり；

40

Xは-C(=O)-、-N(R³)-C(=O)-および-C(=O)-N(R³)-

から選択され；

Y²は-(CR^{4a}R^{4b})_n-であり；

mは0、1、2、3、4および5から選択され；

nは0、1、2、3、4および5から選択され；

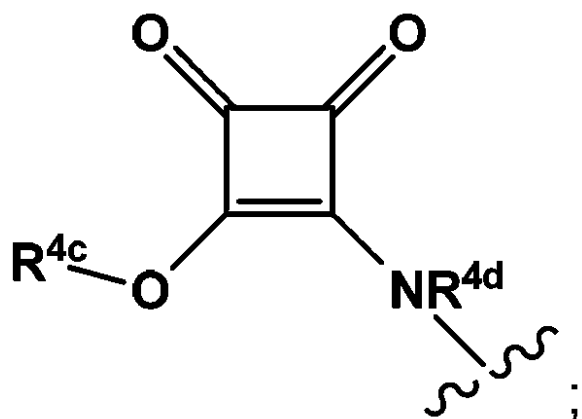
Y¹が-(CR^{2b}R^{2c})_m-である場合、mとnの合計は2以上5以下である；ま

たは

A-Y¹-X-が

【0033】

【化 1 9】



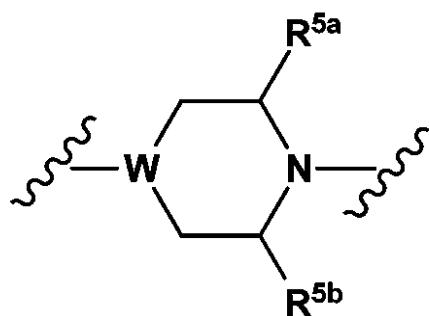
10

であり；

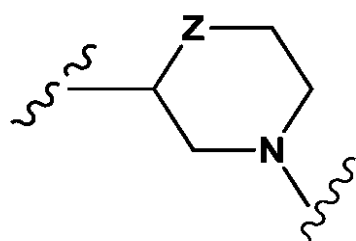
Lは

【0034】

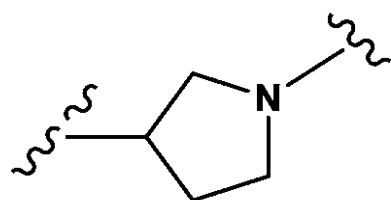
【化 20】



10



20



, および

30



;

から選択され；

WはCHまたはNであり；

ZはCH₂、OおよびNR^{5c}から選択され；

40

Y³は-O-(CR^{6a}R^{6b})-、-(CR^{6c}R^{6d})-O-、-CH=CH-および-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-から選択され；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は、

(a) R^{1b}およびR^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(b) R^{1c}がC₁～₄ハロアルキル、特にCF₃であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{1d}およびR^{1e}がHである；

(c) R^{1b}がC₁～₄アルキルであり、R^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(d) R^{1b}がCNであり、R^{1d}がハロゲンであり、R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}

50

がHである；ならびに

(e) R^{1a} および R^{1c} がハロゲンであり、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がHである；

のいずれか1つによって定義され；

R^2 はH、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびハロゲンから選択され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} および R^{6h} はHおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0035】

定義：

「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書では、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードであってもよい。

【0036】

「 $C_1 \sim 4$ アルキル」は、本明細書では、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。 C_6 や C_3 など、異なる数の炭素原子が指定された場合、定義はそれに応じて修正されるべきであり、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルを表し得る。

【0037】

「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル」は、本明細書では、少なくとも1個の水素がハロゲンで置換された、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。 C_6 や C_3 など、異なる数の炭素原子が指定された場合、定義は適宜修正されるべきであり、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ -ハロアルキル」は、少なくとも1個の水素がハロゲンで置換された、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、例えばハロゲンがフッ素である場合： CF_3CF_2- 、 $(CF_3)_2CH-$ 、 CH_3-CF_2- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3 、 CF_2H- 、 $CF_3CF_2CHCF_3$ または $CF_3CF_2CF_2CF_2-$ を表し得る。

【0038】

「 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ」は、本明細書では、 $C_1 \sim 4$ アルキルが本明細書において定義されている通りであり、1つまたは複数のハロゲン基で置換されている、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル基を指し、例えば、 $-O-CF_3$ である。

【0039】

本発明の文脈において（とりわけ特許請求の範囲の文脈において）用いられる「a」、「an」、「the」という用語および同様の用語は、本明細書において別段の指示があるか、明らかに文脈に矛盾しない限り、単数および複数の両方を包含するものと解釈されるべきである。

【0040】

本明細書では、「対象」という用語は、動物を指す。典型的には、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ネズミ、ハツカネズミ、魚類、鳥類なども指す。特定の実施形態では、対象は霊長類である。さらに他の実施形態では、対象はヒトである。

【0041】

本明細書では、「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、所与の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくは過程のベースライン活性における顕著な減少を指す。

【0042】

本明細書では、いずれかの疾患または障害を「治療する」、「治療すること」または「治療」という用語は、一実施形態では、疾患または障害を改善すること（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発達を遅らせるか、停止させるか、低減させるこ

10

20

30

40

50

と)を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、患者が認識できないものを含めた、少なくとも1つの物理的パラメータを軽減または改善することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、疾患または障害を、物理的に(例えば、認識できる症状の安定化)、生理学的に(例えば、物理的パラメータの安定化)、またはこれらの両方で調節することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、疾患または障害の発症または発達または進行を防止することまたは遅らせることを指す。

【0043】

本明細書では、対象が治療から生物学的に、医学的にまたは生活の質において利益を得るであろう場合に、そのような対象はそのような治療「を必要とする」。

10

【0044】

本明細書では、一実施形態が、「のいずれか1つによる」、例えば「実施形態1から5のいずれか1つによる」という用語を用いることによって、いくつかの他の実施形態に言及する場合、前記実施形態は、1や2などの整数により示される実施形態だけでなく、1.1、1.2や2.1、2.2、2.3などの、小数成分を含む数により示される実施形態にも言及する。例えば、「実施形態1から3のいずれか1つによる」は、実施形態1、1.1、2、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7のいずれか1つによることを意味する。

【0045】

本発明の多様な実施形態が本明細書において記載されている。各実施形態において特定された特徴を、他の特定された特徴と組み合わせて、さらなる実施形態を提供することができることが認識されよう。

20

【0046】

本発明の実施形態3では、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} が、

(a) R^{1b} がハロゲンであり、 R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである；

(b) R^{1b} がハロゲンであり、 R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1c} がハロゲンであり、 R^{1a} および R^{1e} がHである；

30

(c) R^{1b} が $C_{1\sim4}$ アルキルであり、 R^{1d} が $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシまたはCNであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである；

(d) R^{1b} がCNであり、 R^{1d} が $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである；

(f) R^{1a} がハロゲンであり、 R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がHである；ならびに

(g) R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} がHであり、 R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、またはHである

40

のいずれか1つによって定義される、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0047】

本発明の実施形態3.1では、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} が、

(a) R^{1b} がハロゲンであり、 R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が

50

Hである；

(c) R^{1b} が $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、 R^{1d} が $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシまたはCNであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである；

(f) R^{1a} がハロゲンであり、 R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がHである；ならびに

(g) R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシであり、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} がHであり、 R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルまたは $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、またはHである

のいずれか1つによって定義される、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0048】

本発明の実施形態3.2では、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} が、

(a) R^{1b} がフルオロ、クロロまたはブロモであり； R^{1d} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである；

(c) R^{1b} がメチルであり； R^{1d} がメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはCNであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである；

(f) R^{1a} がフルオロ、クロロまたはブロモであり； R^{1c} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がHである；ならびに

(g) R^{1c} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} がHであり； R^{1d} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはHである

のいずれか1つによって定義される、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0049】

本発明の実施形態3.3では、

R^{1b} がフルオロ、クロロまたはブロモであり； R^{1d} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0050】

本発明の実施形態3.4では、

R^{1b} がメチルであり； R^{1d} がメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたはCNであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0051】

本発明の実施形態3.5では、

R^{1a} がフルオロ、クロロまたはブロモであり； R^{1c} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシであり； R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} がHである、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0052】

本発明の実施形態3.6では、

R^{1c} がフルオロ、クロロ、ブロモ、CN、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフル

10

20

30

40

50

オロメトキシであり； R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} がHであり； R^{1d} がフルオロ、クロロ、プロモ、CN、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはHである、

実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0053】

本発明の実施形態3.7では、 R^{1b} および R^{1d} がハロゲンであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである、実施形態1から2のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0054】

本発明の実施形態4では、 R^{1b} および R^{1d} がクロロであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} がHである、実施形態3.7による化合物または塩が提供される。

10

【0055】

本発明の実施形態4.1では、 R^b がCNであり、 R^d がメチルであり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0056】

本発明の実施形態4.2では、 R^b がフルオロであり、 R^d がクロロであり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0057】

本発明の実施形態4.3では、 R^b がクロロであり、 R^c がクロロであり、 R^a 、 R^d および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

20

【0058】

本発明の実施形態4.4では、 R^b がCNであり、 R^d がクロロであり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0059】

本発明の実施形態4.5では、 R^b がメチルであり、 R^d がメチルであり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

30

【0060】

本発明の実施形態4.6では、 R^c が CF_3 であり、 R^a 、 R^b 、 R^d および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0061】

本発明の実施形態4.7では、 R^b がメチルであり、 R^d がクロロであり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0062】

本発明の実施形態4.8では、 R^b がメチルであり、 R^d が CF_3 であり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

40

【0063】

本発明の実施形態4.9では、 R^b がプロモであり、 R^d が CF_3 であり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0064】

本発明の実施形態4.10では、 R^b がCNであり、 R^d が CF_3 であり、 R^a 、 R^c および R^e がHである、実施形態1から3のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

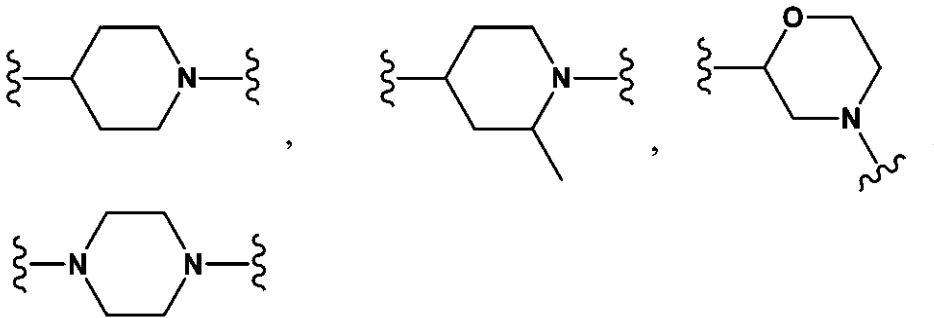
50

【0073】

本発明の実施形態7. 1では、Lが

【0074】

【化22】



10

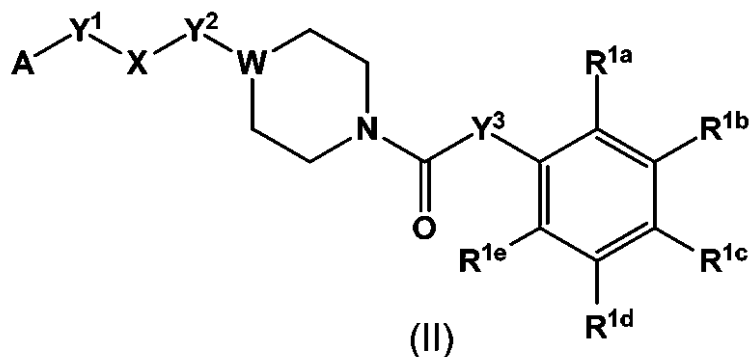
から選択される、実施形態1から6のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

【0075】

本発明の実施形態8では、式(II)

【0076】

【化23】



20

30

を有する、実施形態1から7のいずれか1つによる化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0077】

本発明の実施形態8. 1では、

Y^1 が $-(CR^{2a}R^{2b})_m-$ であり、 Y^2 が $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり；

mが0、1、2、3、4および5から選択され；

nが0、1、2および3から選択され；

mとnの合計は2以上5以下である、

実施形態1から7のいずれか1つによる化合物または塩が提供される。

40

【0078】

本発明の実施形態9では、

mが2、3および4から選択され、nが0および1から選択される；または

mが0および1から選択され、nが2および3から選択される、

実施形態8による化合物または塩が提供される。

【0079】

本発明の実施形態10では、

mが2、3および4から選択され、nが0である、

実施形態9による化合物または塩が提供される。

【0080】

50

本発明の実施形態 11 では、
 m が 3 または 4 であり、n が 0 である、
 実施形態 10 による化合物または塩が提供される。

【0081】

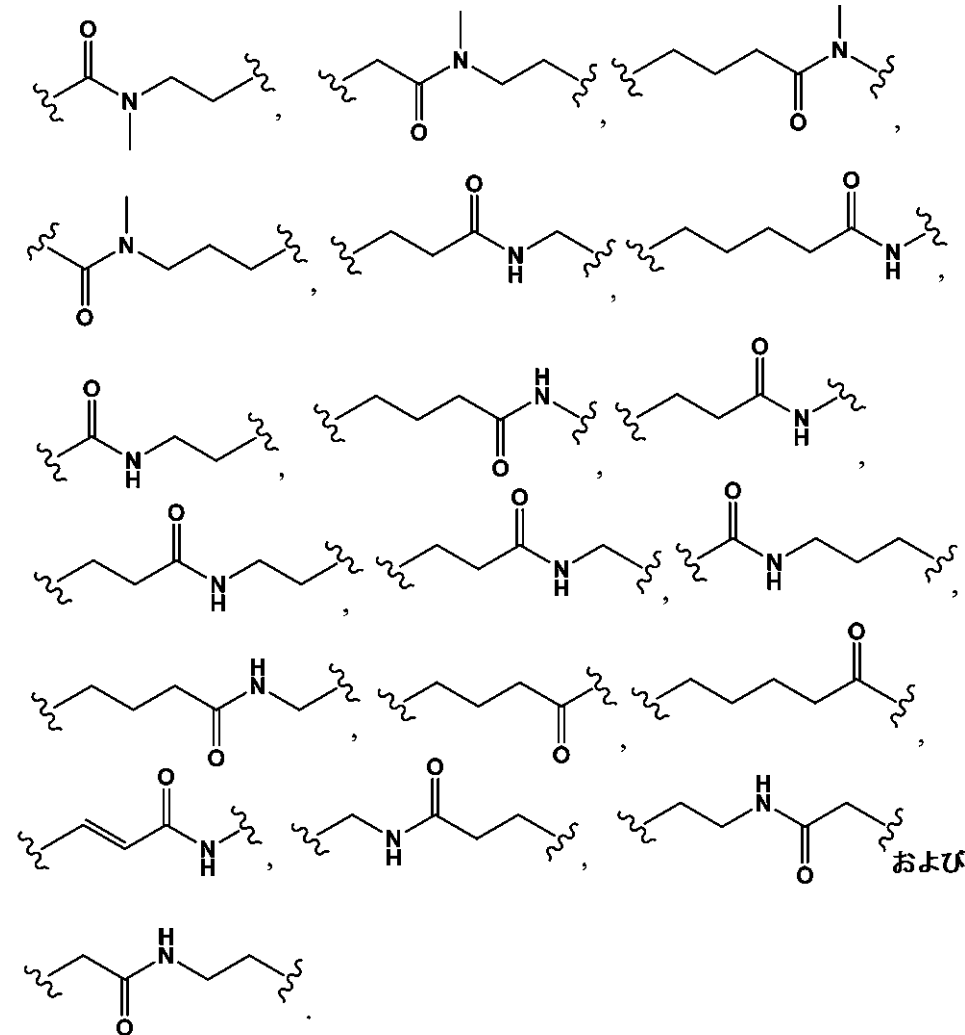
本発明の実施形態 12 では、
 X が $-C(=O)-N(R^3)-$ である、
 実施形態 1 から 11 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

【0082】

本発明の実施形態 12.1 では、 $-Y^1-X-Y^2-$ が

【0083】

【化 24】



から選択される、実施形態 1 から 7 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

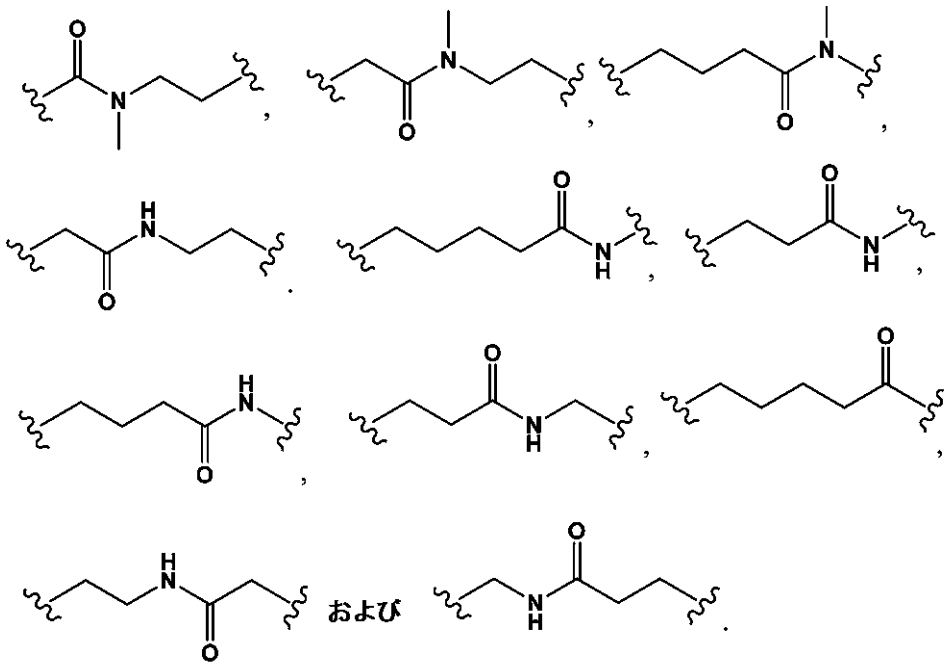
【0084】

本発明の実施形態 12.2 では、 $-Y^1-X-Y^2-$ が

【0085】



【化 2 5】



10

20

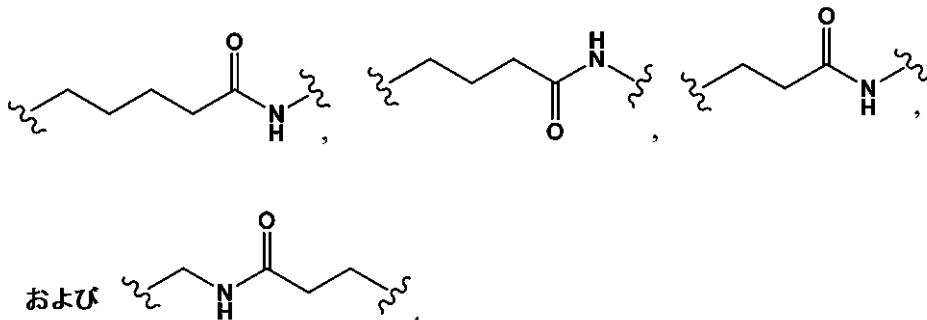
から選択される、実施形態 1 から 7 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

【0086】

本発明の実施形態 1 2 . 3 では、 $-Y^1-X-Y^2-$ が

【0087】

【化 2 6】



30

から選択される、実施形態 1 から 7 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

【0088】

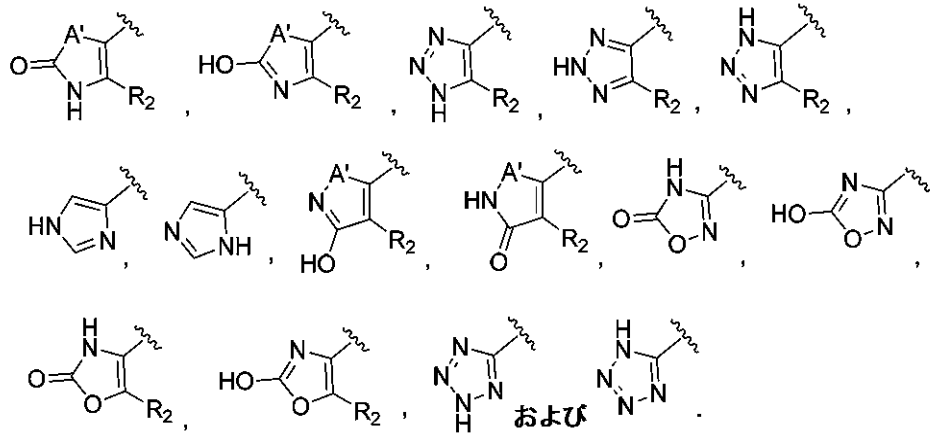
本発明の実施形態 1 3 では、

A が

【0089】

40

【化 2 7】



10

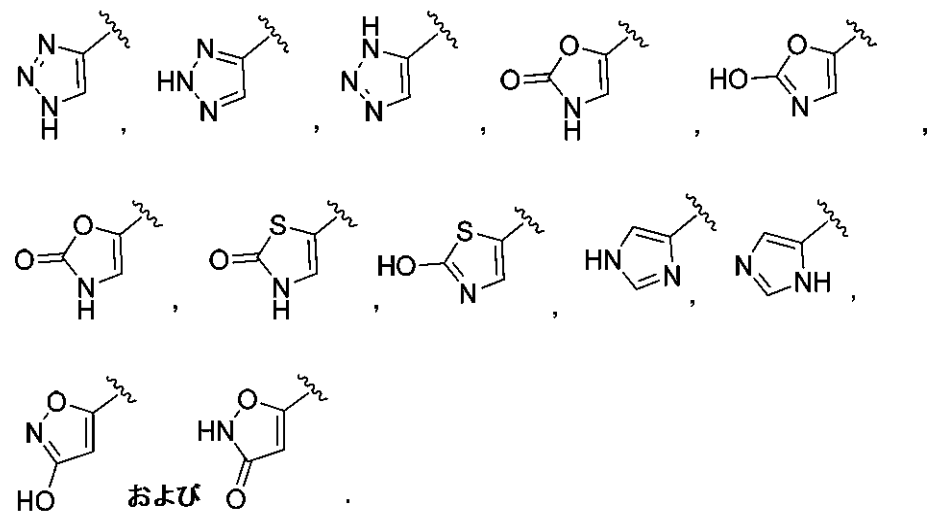
から選択される、実施形態 1 から 12 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

【0090】

本発明の実施形態 14 では、
A が

【0091】

【化 2 8】



30

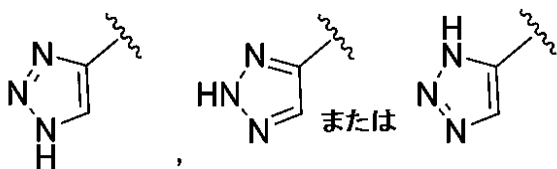
から選択される、実施形態 13 による化合物または塩が提供される。

【0092】

本発明の実施形態 15 では、
A が

【0093】

【化 2 9】



50

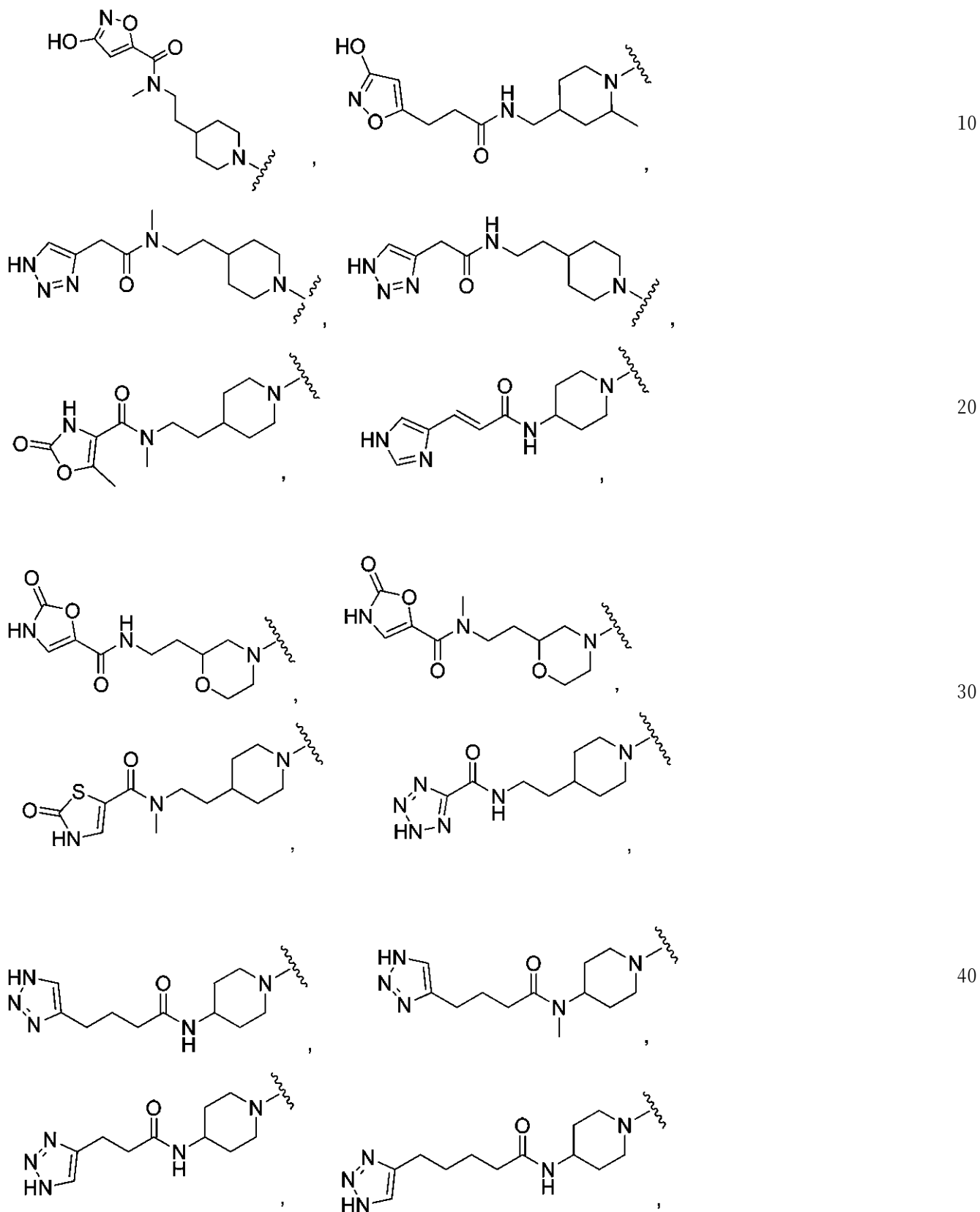
である、実施形態 14 による化合物または塩が提供される。

【0094】

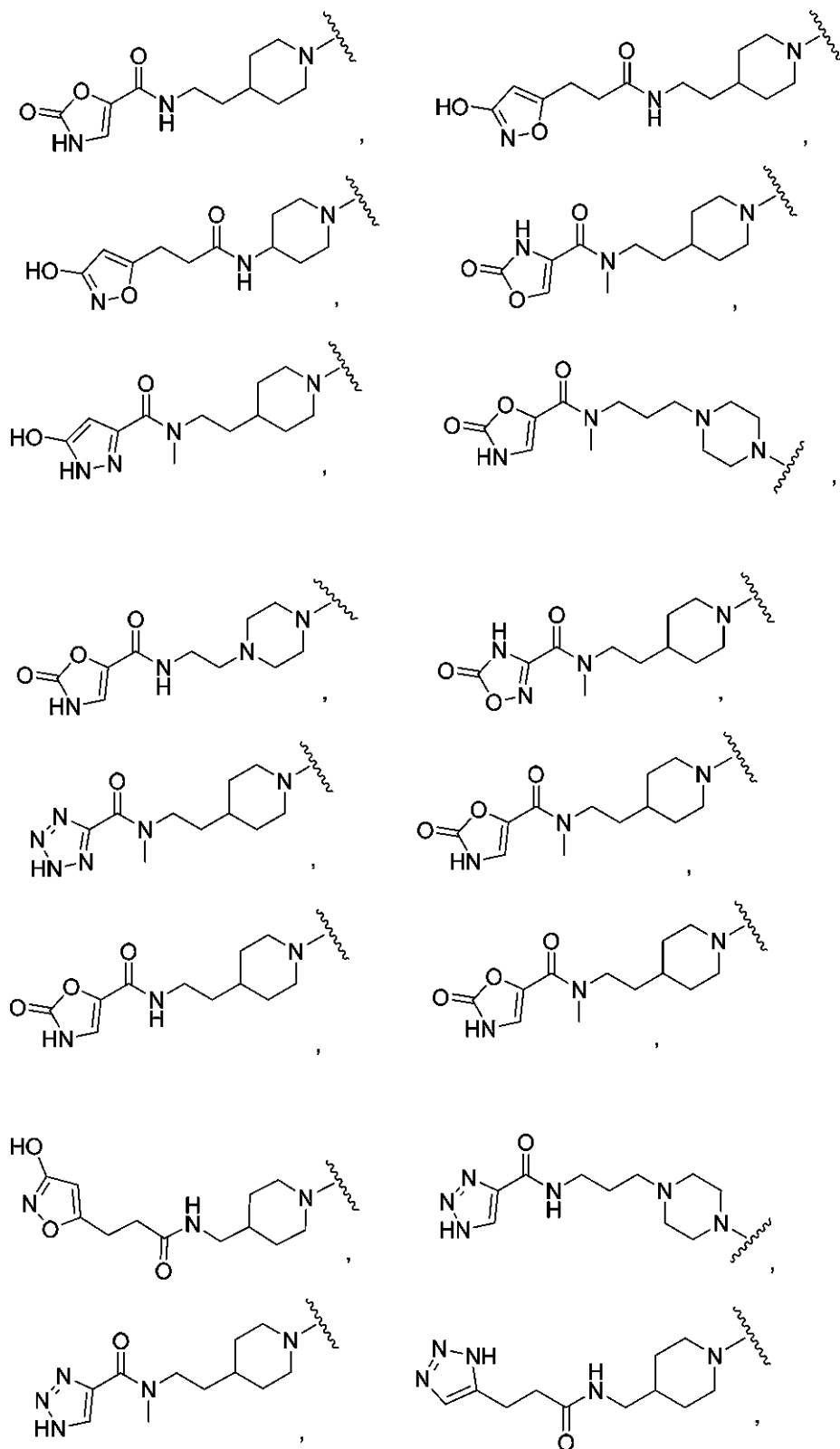
本発明の実施形態 16 では、 $A-Y^1-X-Y^2-L-$ が

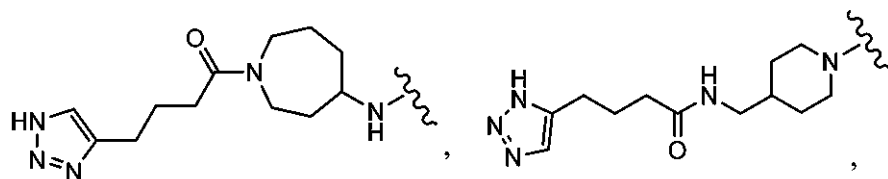
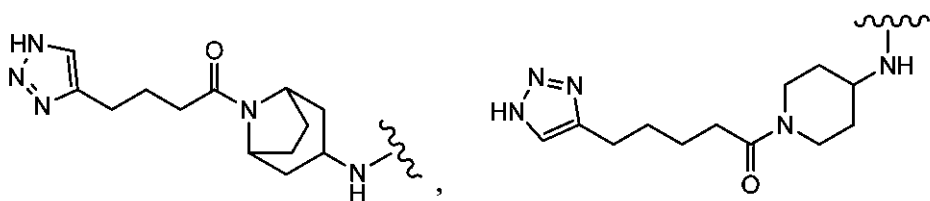
【0095】

【化 30-1】



【化 3 0 - 2】



N#N=C(CCCNC(=O)N1CCCN1*)C
N#N=C(CCCNC(=O)N1CC2CCN1C2*)CNc1c[nH]n1CCCC(=O)N[C@H]2CCN(C2)C3=CC=CC=C3, Nc1c[nH]n1CCCC(=O)N[C@H]2CCN(C2)C3=CC=CC=C3

および

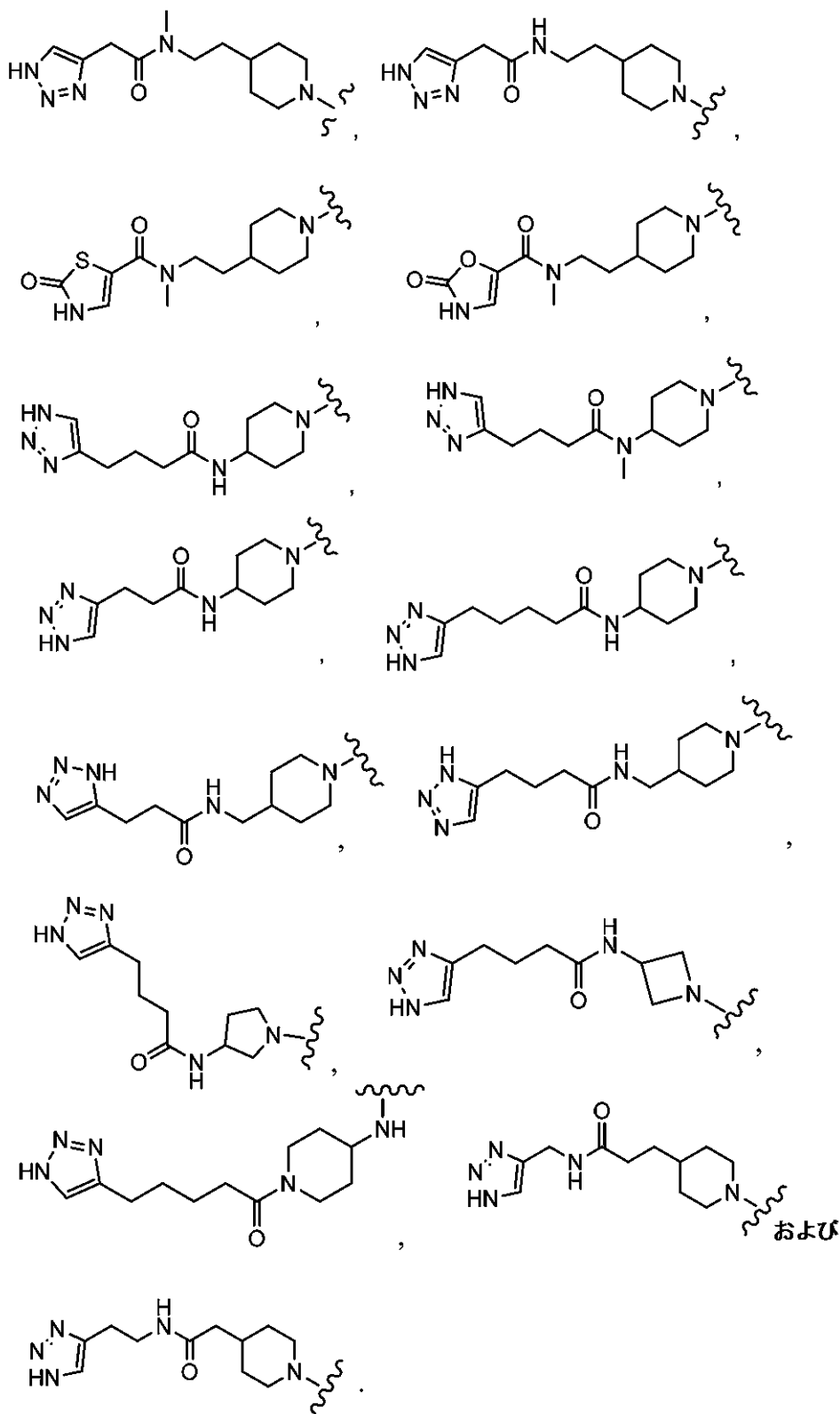
Nc1ccccc1C(=O)NCCCCc2nn[nH]2

40

本発明の実施形態 16. 1では、 $A - Y^1 - X - Y^2 - L$ が

【 0 0 9 7 】

【化 3 1】



10

20

30

40

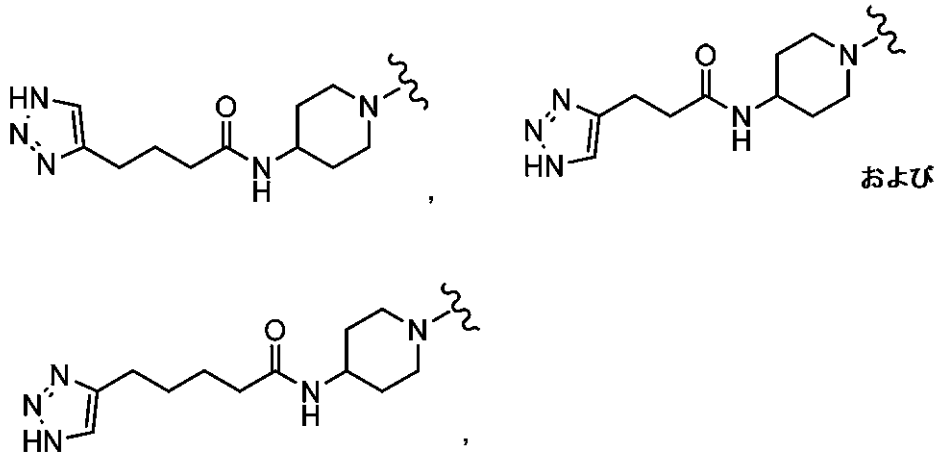
から選択される、実施形態 1 から 5 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

【0098】

本発明の実施形態 16. 2 では、 $A-Y^1-X-Y^2-L$ が

【0099】

【化 3 2】



10

から選択される、実施形態 1 から 5 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

【0100】

本発明の実施形態 17 では、W が CH である、実施形態 1 から 6 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

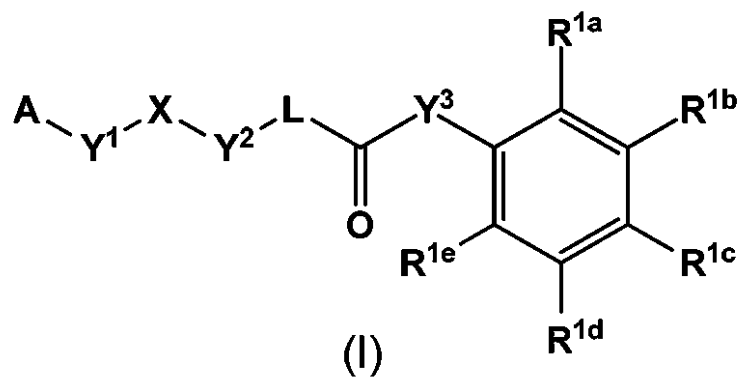
【0101】

20

本発明の実施形態 18 では、式 (I)

【0102】

【化 3 3】



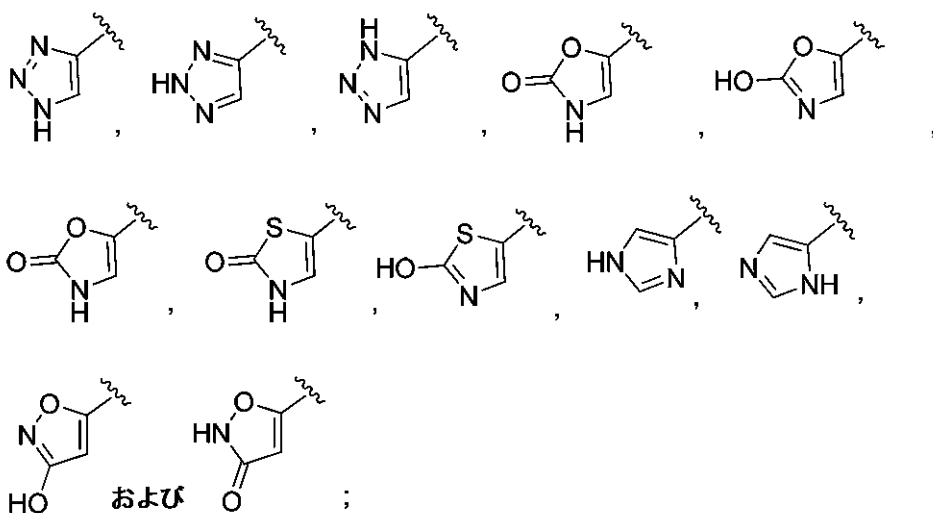
30

[式中、

A は

【0103】

【化 3 4】



10

から選択され；

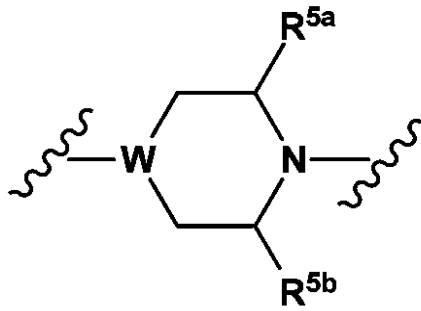
 Y^1 は $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ または $-CH=CH-$ であり；
 X は $-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-$ および $-C(=O)-N(R^3)-$ から選択され；

20

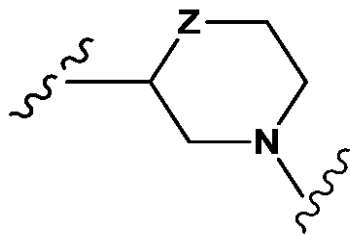
 Y^2 は $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり； m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され； n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され； Y^1 が $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ である場合、 m と n の合計は 2 以上 5 以下であり； L は

【0104】

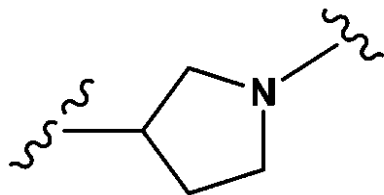
【化 3 5 - 1】



10



20



, および

30

【化 3 5 - 2】



;

から選択され；

40

WはCHまたはNであり；

ZはCH₂、OおよびNR^{5c}から選択され；

Y³は-O-(CR^{6a}R^{6b})-、-(CR^{6c}R^{6d})-O-、-CH=CH-、
-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-、および-O-(CR⁶ⁱR^{6j}-CR^{6k}R^{6l}
)-から選択され；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}およびR^{1e}は

(a) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁~₄ハロアルキルまたはC₁~₄ハロアルコキシであり；R^{1a}、R^{1c}およびR^{1e}がHである；

(b) R^{1b}がハロゲンであり；R^{1d}がハロゲン、CN、C₁~₄アルキル、C₁

50

~ 4 ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1c} がハロゲンであり； R^{1a} および R^{1e} が H である；

(c) R^{1b} が $C_1 \sim 4$ アルキルであり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシまたは CN であり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(d) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(e) R^{1b} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H であり； R^{1d} が H または CN である；

(f) R^{1a} がハロゲンであり； R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1b} 、 R^{1d} および R^{1e} が H である；

(g) R^{1c} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1e} が H であり； R^{1d} がハロゲン、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、または H である；

のいずれか 1 つによって定義され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、 R^{6i} 、 R^{6j} 、 R^{6k} および R^{6l} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される]

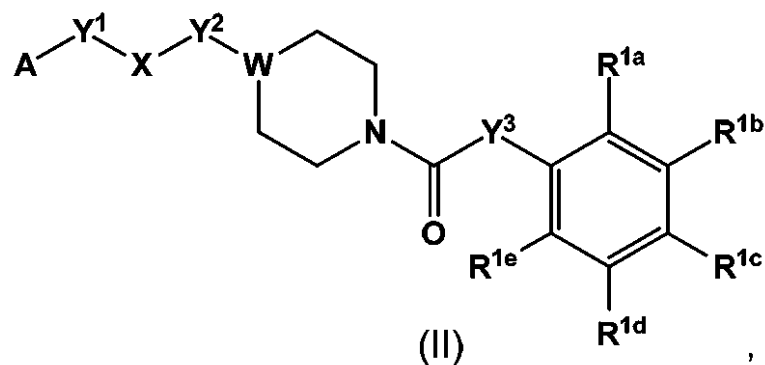
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0105】

本発明の実施形態 19 では、式 (II)

【0106】

【化 36】



[式中、

A は

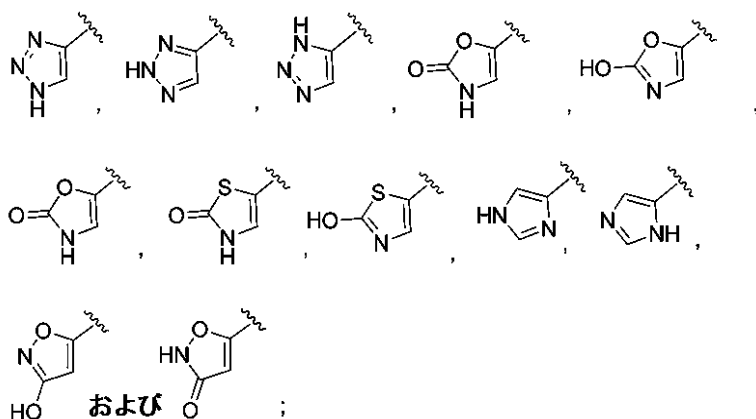
【0107】

10

20

30

【化 3 7】



10

から選択され；

Y^1 は $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ であり；

X は $-N(R^3)-C(=O)-$ および $-C(=O)-N(R^3)-$ から選択され；

Y^2 は $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり；

m は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

m と n の合計は 2 以上 5 以下であり；

W は CH または N であり；

Y^3 は $-O-(CR^{6a}R^{6b})-$ および $-CH=CH-$ から選択され、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は

(a) R^{1b} がハロゲンであり； R^{1d} がハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

(b) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

のいずれか 1 つによって定義され；

R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{6a} および R^{6b} は H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択される]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

20

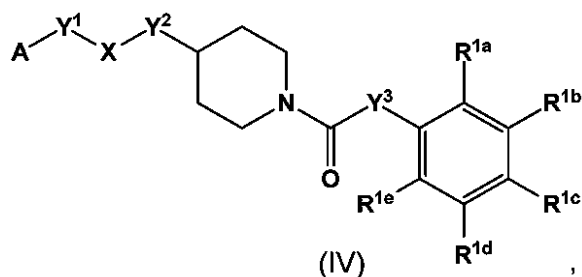
30

【0108】

本発明の実施形態 20 では、式 (IV)

【0109】

【化 3 8】



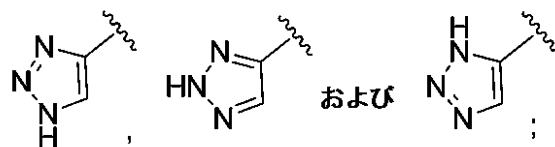
40

[式中、

A は

【0110】

【化 3 9】



から選択され；

 Y^1 は $-(CH_2)_m-$ であり； X は $-NH-C(=O)-$ および $-C(=O)-NH-$ から選択され；

10

 Y^2 は $-(CH_2)_n-$ であり； m は 2、3 および 4 から選択され、 n は 0 および 1 から選択される；または m は 0 および 1 から選択され、 n は 2 および 3 から選択され； Y^3 は $-O-(CH_2)-$ から選択され、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、(a) R^{1b} がクロロであり； R^{1d} がハロゲンであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；(b) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が $C_1 \sim 4$ ハロアルキルまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である；

によって定義される]

20

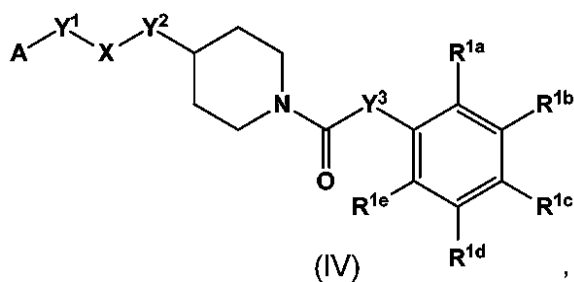
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0 1 1 1】

本発明の実施形態 2 1 では、式 (I V)

【0 1 1 2】

【化 4 0】



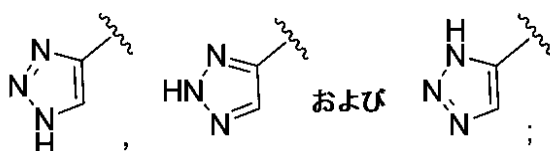
30

[式中、

 A は

【0 1 1 3】

【化 4 1】



40

から選択され；

 Y^1 は $-(CH_2)_m-$ であり； X は $-C(=O)-NH-$ であり； Y^2 は $-(CH_2)_n-$ であり； m は 2、3 および 4 から選択され、 n は 0 および 1 から選択され； Y^3 は $-O-(CH_2)-$ であり、

50

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、

(a) R^{1b} および R^{1d} がクロロであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である
；または

(b) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が CF_3 または OCF_3 であり； R^{1a} 、 R^{1c}
および R^{1e} が H である；
によって定義される]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

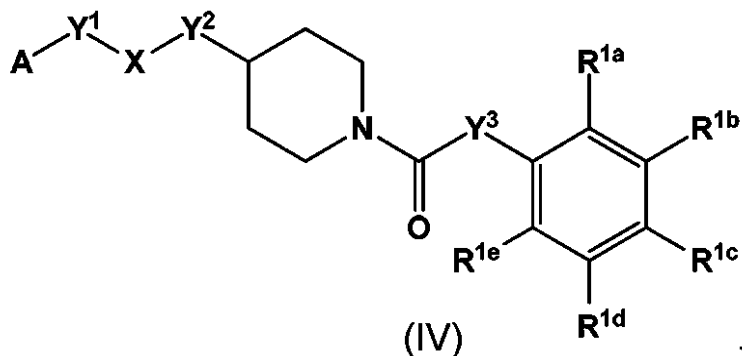
【0114】

本発明の実施形態 22 では、式 (IV)

【0115】

10

【化 4 2】



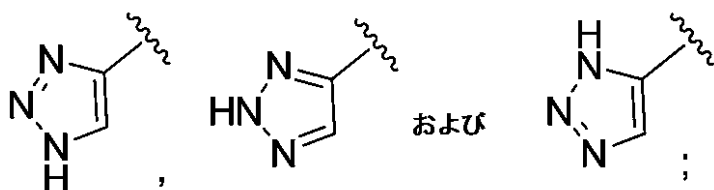
20

[式中、

A は

【0116】

【化 4 3】



30

から選択され；

Y^1 は $-(CH_2)_m-$ であり；

X は $-C(=O)-NH-$ であり；

Y^2 は $-(CH_2)_n-$ であり；

m は 3 または 4 であり、 n は 0 であり；

Y^3 は $-O-(CH_2)-$ であり、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} は、

40

(a) R^{1b} および R^{1d} がクロロであり、 R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が H である
；または

(b) R^{1b} が CN であり； R^{1d} が CF_3 であり； R^{1a} 、 R^{1c} および R^{1e} が
H である；
によって定義される]

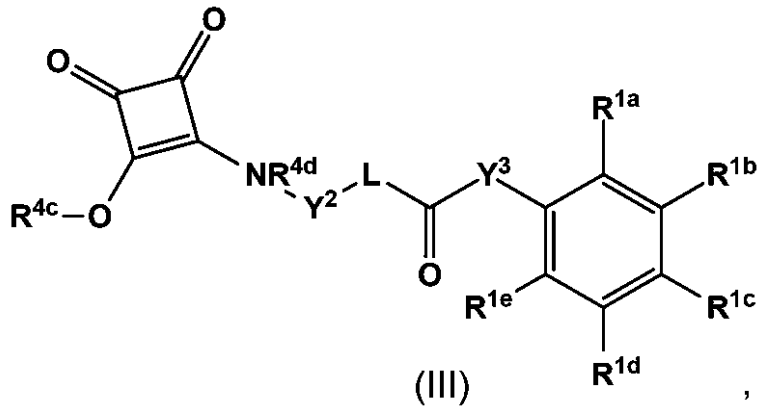
の化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0117】

本発明の実施形態 23 では、式 (III)

【0118】

【化 4 4】



10

の、実施形態 1 から 7 のいずれか 1 つによる化合物もしくは塩、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0 1 1 9】

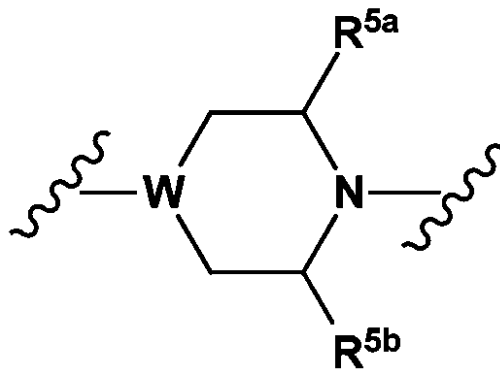
本発明の実施形態 2 4 では、

L が

【0 1 2 0】

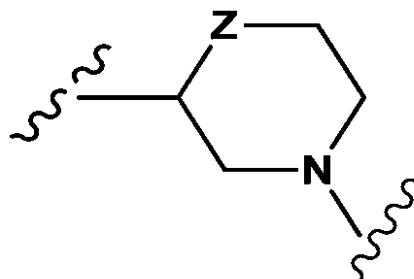
【化 4 5】

20



30

および



40

から選択される、実施形態 2 3 による化合物または塩が提供される。

【0 1 2 1】

本発明の実施形態 2 5 では、

Y^2 が $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$ であり、 n が 1 または 2、特に 2 である、実施形態 2 3 または 2 4 による化合物または塩が提供される。

【0 1 2 2】

本発明の実施形態 2 6 では、

R^{4c} がメチルまたはエチルであり、 R^{4d} がメチルまたは H である、実施形態 1 8 から 2 0 のいずれか 1 つによる化合物または塩が提供される。

50

【0123】

本発明の実施形態27では、

- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N, 5-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- (E)-3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 6-(1-(3, 5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソヘキサノ酸;
- 3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(N-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (3- (N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) プロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (N-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- (E)-N- (2- (1- (3- (3, 5-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル) エチル) -N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;
- (E)-N- (2- (1- (3- (3, 5-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル) エチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- ((3- (3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル) プロパンアミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド) プロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4- (2- (N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3-クロロ-5-フルオロベンジル 4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- (E)-N- (1- (3- (3, 5-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル) -4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
- (E)-N- (1- (3- (2, 4-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル) -4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
- 8- ((1- ((3, 5-ジクロロベンジル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) アミノ) -8-オキソオクタン酸;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- ((4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブタンアミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- N- (1- (3- (3, 5-ジクロロフェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) -4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
- N- (1- (3- (2, 4-ジクロロフェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) -4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 3- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) アゼパン-1-カルボキシレート;
- 3, 5-ジクロロベンジル (8- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタノイル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) カルバメート;
- 3, 5-ジクロロベンジル (1- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)

- ブタノイル) アゼパン-4-イル) カルバメート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- (S)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- (R)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) アゼチジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル (1-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタノイル) ピペリジン-4-イル) カルバメート ;
- 4-(トリフルオロメチル) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-N-(1-(3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) ブタンアミド ;
- N-(1-(2-(3, 5-ジクロロフェノキシ) アセチル) ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド ;
- 3-クロロ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) プロパンアミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 2, 4-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロフェネチル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) アミノ)-3-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) エチル) アミノ)-2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-メチル-5-(トリフルオロメチル) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-シアノ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;

ル) ペンチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-シアノ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 4-ジクロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0124】

本発明の実施形態 27. 1 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル) (メチル) アミノ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル) アミノ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル) アミノ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル) プロパンアミド) メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) アセトアミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) アセトアミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N, 5-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 (E)-3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル) アクリルアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 6-(1-(3, 5-ジクロロベンジル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) アミノ)-6-オキソヘキサノ酸 ;
 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル) (メチル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プ

- タンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(N-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル) プロパンアミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル) プロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) プロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペラジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- (E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル) エチル)-N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド ;
- (E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル) エチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル) プロパンアミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド) プロピル) ピペラジン-1-カルボキシレート ;
- 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- 3-クロロ-5-フルオロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
- (E)-N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド ;
- (E)-N-(1-(3-(2, 4-ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド ;
- 8-((1-((3, 5-ジクロロベンジル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) アミノ)-8-オキソオクタン酸 ;

3, 5-ジクロロベンジル 4-((4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブタンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;
 N-(1-(3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;
 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼパン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル (8-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバメート;
 3, 5-ジクロロベンジル (1-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)アゼパン-4-イル)カルバメート;
 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;
 (S)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;
 (R)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル (1-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタノイル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;
 4-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-N-(1-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)ブタンアミド;
 N-(1-(2-(3, 5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;
 3-クロロ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-((3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2, 4-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロフェネチル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(((1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(((2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート; および

3, 5-ジクロロベンジル4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0125】

本発明の実施形態27. 2では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N, 5-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(E)-3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

6-(1-(3, 5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸;

3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

3, 5-ジクロロベンジル 4-(N-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート; および

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0126】

本発明の実施形態 27. 3 では、

3-クロロ-5-フルオロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(E)-N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;

(E)-N-(1-(3-(2, 4-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4

10

20

30

40

50

- ーイル) - 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
 8 - ((1 - ((3, 5-ジクロロベンジル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) アミノ) - 8-オキソオクタン酸;
 3, 5-ジクロロベンジル 4 - ((4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブタンアミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 N - (1 - (3 - (3, 5-ジクロロフェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) - 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
 N - (1 - (3 - (2, 4-ジクロロフェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) - 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
 3-クロロ-5-シアノベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 3 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) アゼパン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル (8 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタノイル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) カルバメート;
 3, 5-ジクロロベンジル (1 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタノイル) アゼパン-4-イル) カルバメート;
 3, 5-ジクロロベンジル 3 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピロリジン-1-カルボキシレート;
 (S) - 3, 5-ジクロロベンジル 3 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピロリジン-1-カルボキシレート;
 (R) - 3, 5-ジクロロベンジル 3 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピロリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 3 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) アゼチジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジメチルベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル (1 - (5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタノイル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;
 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - N - (1 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパノイル) ピペリジン-4-イル) ブタンアミド;
 N - (1 - (2 - (3, 5-ジクロロフェノキシ) アセチル) ピペリジン-4-イル) - 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド;
 3-クロロ-5-メチルベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4 - ((3 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) プロパンアミド) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 2, 4-ジクロロベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロフェネチル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4 - (3 - ((1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) アミノ) - 3-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3, 5-ジクロロベンジル 4 - (2 - ((2 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) エチル) アミノ) - 2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート;
 3-メチル-5- (トリフルオロメチル) ベンジル 4 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリ

アゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-プロモ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリ
 アゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イ
 ル) ペンタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イ
 ル) プロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3-シアノ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリ
 アゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ; および
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘ
 キサンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が
 提供される。

【0127】

本発明の実施形態 28 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-
 5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)
 プロパンアミド) メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-4-イル) アセトアミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イ
 ル) アセトアミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N, 5-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒド
 ロオキサゾール-4-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 (E)-3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル) アクリ
 ルアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 6-(1-(3, 5-ジクロロベンジル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-
 イル) アミノ)-6-オキソヘキサン酸 ;
 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5
 -カルボキサミド) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキ
 サゾール-5-カルボキサミド) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロチア
 ザゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド) エチ
 ル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブ
 タンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(N-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-
 4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プ
 ロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペ
 ンタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5
 -カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イ
 ル) プロパンアミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート ;
 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル) プ

10

20

30

40

50

ロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート; および

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0128】

本発明の実施形態 29 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート; および

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;

(E)-N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

3, 5-ジクロロベンジル 4-((4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブタンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

4-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-クロロ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロフェネチル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-((1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート; および

3-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0129】

本発明の実施形態 29. 1 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;

3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;

および 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

からなる群から選択される実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0130】

本発明の実施形態 30 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0131】

本発明の実施形態 31 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0132】

本発明の実施形態 32 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0133】

本発明の実施形態 33 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0134】

本発明の実施形態 34 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0135】

本発明の実施形態 35 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0136】

本発明の実施形態 36 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0137】

本発明の実施形態 37 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N, 5-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0138】

本発明の実施形態 38 では、

(E)-3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0139】

本発明の実施形態 39 では、

6-(1-(3, 5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸である実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0140】

10

20

30

40

50

本発明の実施形態 40 では、

3, 5-ジクロロベンジル 2- (2- ((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター 1-エン-1-イル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0141】

本発明の実施形態 41 では、

3, 5-ジクロロベンジル 2- (2- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) モルホリン-4-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0142】

本発明の実施形態 42 では、

3, 5-ジクロロベンジル 2- (2- (N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド) エチル) モルホリン-4-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0143】

本発明の実施形態 43 では、

3, 5-ジクロロベンジル 2- (2- ((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター 1-エン-1-イル) (メチル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0144】

本発明の実施形態 44 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0145】

本発明の実施形態 45 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4- (2- (2H-テトラゾール-5-カルボキサミド) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0146】

本発明の実施形態 46 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0147】

本発明の実施形態 46. 1 では、21~26℃の温度で、17.3°、17.9°、19.5°、20.0°、21.6°、21.8°、22.7°、23.1°、23.5°、24.0°、24.7°、25.9°、27.2°および28.2°からなる群から選択される、4つ以上の2シータ値を含むX線粉末回折パターンにより特徴付けられる、結晶形態の実施形態 46 による化合物が提供される。

【0148】

本発明の実施形態 46. 2 では、21~26℃の温度で、17.3°、17.9°、19.5°、20.0°、21.6°、21.8°、22.7°、23.1°、23.5°、24.0°、24.7°、25.9°、27.2°および28.2°からなる群から選択される、6つ以上の2シータ値を含むX線粉末回折パターンにより特徴付けられる、結晶形態の実施形態 46 による化合物が提供される。

【0149】

本発明の実施形態 47 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4- (N-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化

10

20

30

40

50

合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0150】

本発明の実施形態48では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0151】

本発明の実施形態49では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0152】

本発明の実施形態50では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0153】

本発明の実施形態51では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

20

【0154】

本発明の実施形態52では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0155】

本発明の実施形態53では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

30

【0156】

本発明の実施形態54では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0157】

本発明の実施形態55では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0158】

本発明の実施形態56では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0159】

本発明の実施形態57では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキ

50

シレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0160】

本発明の実施形態 58 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0161】

本発明の実施形態 59 では、

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミドである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0162】

本発明の実施形態 60 では、

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミドである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0163】

本発明の実施形態 61 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

20

【0164】

本発明の実施形態 62 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-((3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0165】

本発明の実施形態 63 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

30

【0166】

本発明の実施形態 64 では、

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0167】

本発明の実施形態 65 では、

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0168】

本発明の実施形態 66 では、

3-クロロ-5-フルオロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態 1 による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0169】

本発明の実施形態 67 では、

50

(E)－N－(1－(3－(3, 5－ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン－4－イル)－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミドである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0170】

本発明の実施形態68では、

(E)－N－(1－(3－(2, 4－ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン－4－イル)－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミドである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0171】

本発明の実施形態69では、

8－((1－((3, 5－ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン－4－イル)アミノ)－8－オキソオクタン酸である実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0172】

本発明の実施形態70では、

3, 5－ジクロロベンジル4－((4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－5－イル)ブタンアミド)メチル)ピペリジン－1－カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0173】

本発明の実施形態71では、

N－(1－(3－(3, 5－ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン－4－イル)－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミドである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0174】

本発明の実施形態72では、

N－(1－(3－(2, 4－ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン－4－イル)－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミドである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0175】

本発明の実施形態73では、

3－クロロ－5－シアノベンジル4－(4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミド)ピペリジン－1－カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0176】

本発明の実施形態74では、

3, 5－ジクロロベンジル3－(4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミド)－8－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－8－カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0177】

本発明の実施形態75では、

3, 5－ジクロロベンジル4－(4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタンアミド)アゼパン－1－カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0178】

本発明の実施形態76では、

3, 5－ジクロロベンジル(8－(4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル)ブタノイル)－8－アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3－イル)カルバメートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0179】

本発明の実施形態77では、

10

20

30

40

50

3, 5-ジクロロベンジル (1-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)アゼパン-4-イル)カルバメートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0180】

本発明の実施形態78では、

3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0181】

本発明の実施形態79では、

(S)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0182】

本発明の実施形態80では、

(R)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0183】

本発明の実施形態81では、

3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0184】

本発明の実施形態82では、

3, 5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0185】

本発明の実施形態83では、

3, 5-ジクロロベンジル (1-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタノイル)ピペリジン-4-イル)カルバメートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0186】

本発明の実施形態84では、

4-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0187】

本発明の実施形態85では、

4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-N-(1-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)ブタンアミドである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0188】

本発明の実施形態86では、

N-(1-(2-(3, 5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミドである実施形態1による化合物; またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0189】

本発明の実施形態87では、

10

20

30

40

50

3-クロロ-5-メチルベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0190】

本発明の実施形態88では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0191】

本発明の実施形態89では、

2, 4-ジクロロベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0192】

本発明の実施形態90では、

3, 5-ジクロロフェネチル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0193】

本発明の実施形態91では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0194】

本発明の実施形態92では、

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0195】

本発明の実施形態93では、

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0196】

本発明の実施形態94では、

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0197】

本発明の実施形態95では、

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0198】

本発明の実施形態96では、

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0199】

本発明の実施形態97では、

10

20

30

40

50

3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0200】

本発明の実施形態98では、

3,5-ジクロロベンジル4-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0201】

本発明の実施形態99では、

3,5-ジクロロベンジル4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0202】

本発明の実施形態100では、

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0203】

本発明の実施形態101では、

3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0204】

本発明の実施形態102では、

3-シアノ-5-メチルベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0205】

本発明の実施形態103では、

3,4-ジクロロ-5-シアノベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0206】

本発明の実施形態104では、

3,5-ジクロロベンジル4-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0207】

本発明の実施形態105では、

3,5-ジクロロベンジル4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0208】

本発明の実施形態106では、

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートである実施形態1による化合物；またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0209】

本発明の実施形態107では、Lが

10

20

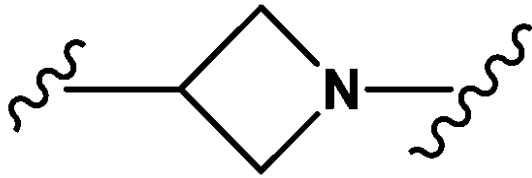
30

40

50

【0210】

【化46】



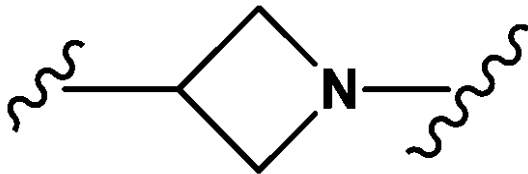
である場合、nは1ではない、実施形態1から18のいずれか1つによる化合物が提供される。 10

【0211】

「Lが

【0212】

【化47】

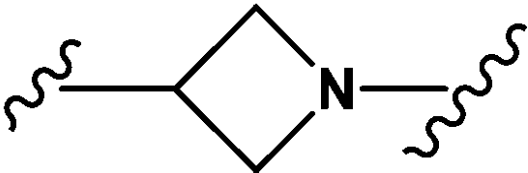


20

である場合、nは1ではない」という実施形態107における否認の理由は、Lが

【0213】

【化48】



30

であり、Xが $-C(=O)-N(R^3)-$ であり、nが1である化合物が安定ではないことが観察されたからである。

【0214】

「本発明の化合物（複数可）」という用語は、実施形態1から107のいずれか1つに定義されるような化合物を指す。

【0215】

本発明の化合物は、以下のスキームまたは実施例に記載される経路によって調製することができる。 40

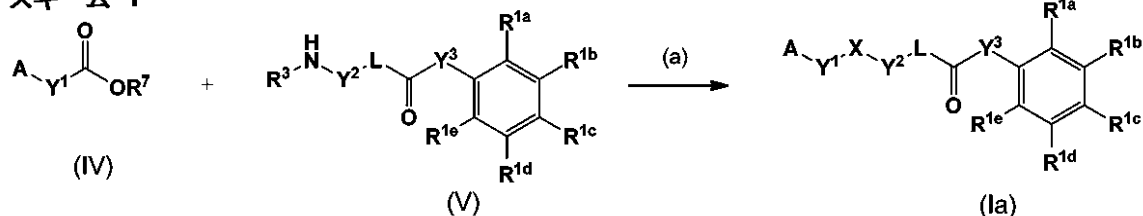
【0216】

Xが $-C(=O)-N(R^3)-$ である本発明の化合物は、スキーム1または2によって調製することができる。

【0217】

【化 4 9】

スキーム 1



式中、A、L、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R³、Y¹、Y²、Y³は実施形態1において定義された通りであり、Xは-C(=O)-N(R³)-である。

10

【0218】

R⁷がHである場合、ステップ(a)は、DMFなどの適切な溶媒中で、適切なアミドカップリング試薬、例えばT3P(登録商標)またはHATU、およびDIEAなどの適切な塩基の存在下で、室温などの適切な温度で、スキーム1に示す化合物を反応させることを含む。

【0219】

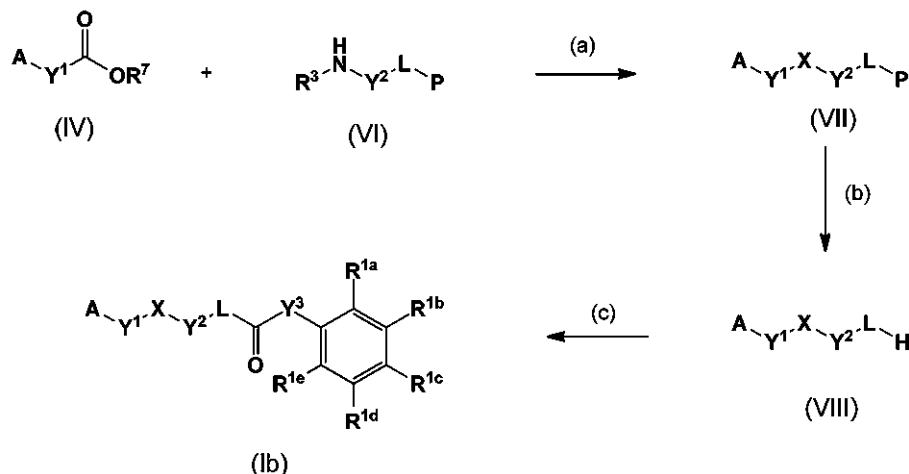
R⁷がメチルやエチルなどのアルキル基である場合、ステップ(a)は、アセトニトリルやメタノールなどの適切な溶媒中で、2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジンやナトリウムメトキシドなどの適切な塩基の存在下で、室温などの適切な温度で、スキーム1に示す化合物を反応させることを含む。

20

【0220】

【化 5 0】

スキーム 2



30

式中、A、L、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R³、Y¹、Y²、Y³は実施形態1において定義された通りであり、Xは-C(=O)-N(R³)-であり、R⁷はHであり、Pは適切な保護基、例えばBOC(tert-ブトキシカルボニル)基を表す。

40

【0221】

ステップ(a)は、ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基およびT3P(C)を用い、HATUなどの適切なアミドカップリング試薬を用いた、DMFなどの適切な溶媒中で、室温などの適切な温度での、モノ保護アミンと酸との反応を含む。

ステップ(b)は、当技術分野において周知である適切な保護基Pの除去を含む。例えば、PがBOCである場合、適切な溶媒、例えばDCM中、例えばTFAの添加による、酸性条件下、室温などの適切な温度で、化合物を処理する。

50

ステップ(c)は、水酸化ナトリウム水溶液などの適切な塩基を用いた、DCMなどの適切な溶媒中で、室温などの適切な温度での、アミンとクロロホルメートとの反応；あるいは、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いた、DCMなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アミンと酸塩化物との反応を含む。

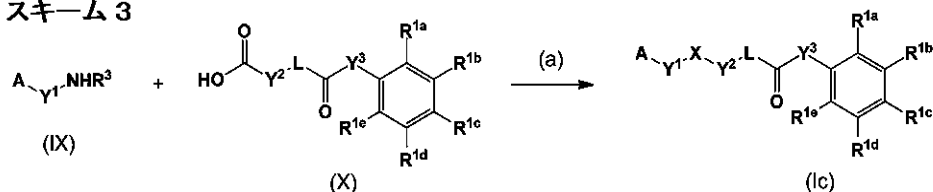
【0222】

Xが $-N(R^3)-C(=O)-$ である本発明の化合物は、スキーム3によって調製することができる。

【0223】

【化51】

スキーム3



10

式中、A、L、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 は実施形態1において定義された通りであり、Xは $-N(R^3)-C(=O)-$ である。

【0224】

ステップ(a)は、ジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基およびT3P(C)やHATUなどの適切なアミドカップリング試薬を用いた、DMFなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、モノ保護アミンと酸との反応を含む。

20

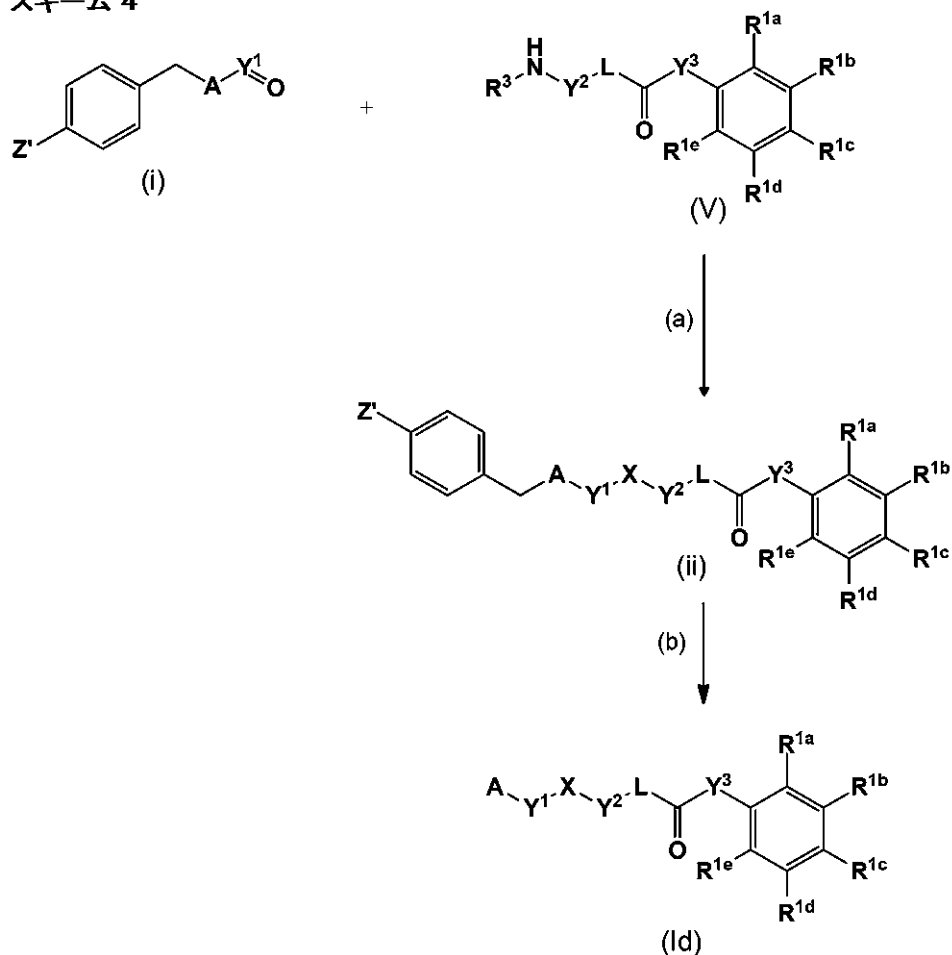
【0225】

Xが $-N(R^3)-$ である本発明の化合物は、スキーム4によって調製することができる。

【0226】

【化 5 2】

スキーム 4



10

20

式中、A、L、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R³、Y¹、Y²、Y³は実施形態1において定義された通りであり、Xは-N(R³)-であり、Z'はHまたはOMeである。

30

【0227】

ステップ(a)は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの適切な還元剤を用いた、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アルデヒド(i)とアミン(V)との反応を含む。

ステップ(b)は、硝酸アンモニウムセリウム(IV)などの適切な酸化剤を用いた、水、アセトニトリルなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、保護された複素環、例えばトリアゾールの反応を含む。

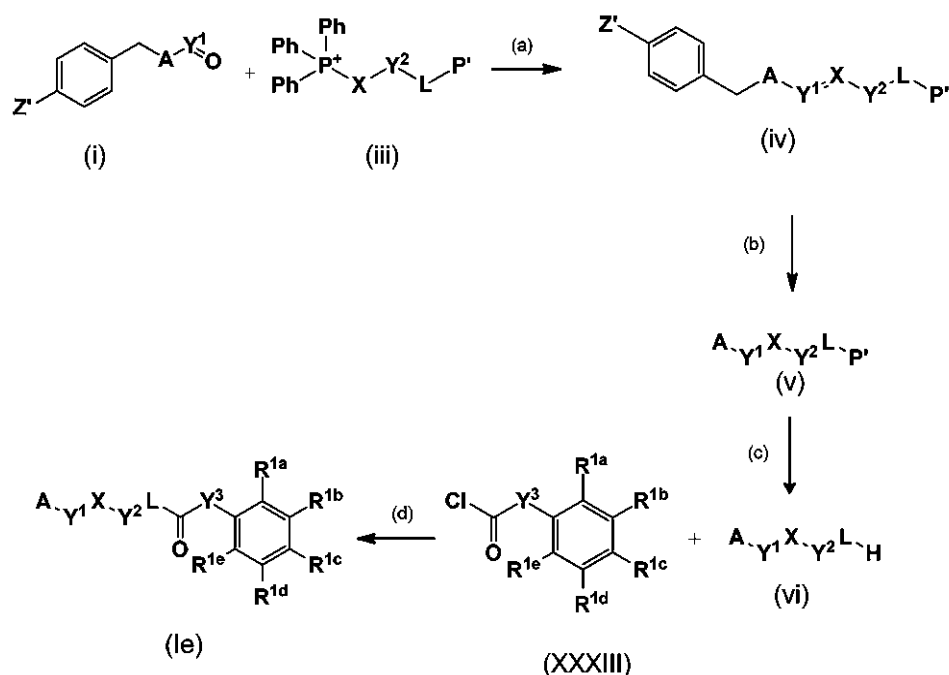
【0228】

Xが-CH₂-である本発明の化合物は、スキーム5によって調製することができる。

40

【0229】

【化 5 3】
スキーム 5



式中、A、L、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 は実施形態 1 において定義された通りであり、X は $-CH_2-$ であり、 Z' は H または OMe であり、 P' は適切な保護基、例えば BOC (tert-ブトキシカルボニル) 基を表す。

【0230】

ステップ (a) は、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、 $-78^\circ C$ などの適切な温度での、アルキルホスホニウム塩と n-ブチルリチウムなどの適切な塩基との反応、続いて、室温などの適切な温度での、生じたリンイリドと適切なアルデヒド (i) との反応を含む。

ステップ (b) は、適切なフロー式水素化装置内で、エタノールなどの適切な溶媒中、炭素担持パラジウムなどの適切な触媒を用いて、30 バールなどの適切な水素圧、 $70^\circ C$ などの適切な温度での、ベンジル保護アルケン (iv) の還元を含む。

ステップ (c) は、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、トリフルオロ酢酸などの適切な酸による、BOC などの適切な保護基 (tert-ブトキシカルボニル) の除去を含む。

ステップ (d) は、水酸化ナトリウム水溶液などの適切な塩基を用いた、DCM などの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アミン (vi) とクロロホルメート (XXXIII) との反応；あるいは、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いた、DCM などの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アミン (vi) と酸塩化物 (XXXIII) との反応を含む。

【0231】

$A-Y^1-X-$ がジオキソシクロブテニルである本発明の化合物は、スキーム 6 によって調製することができる。

【0232】

10

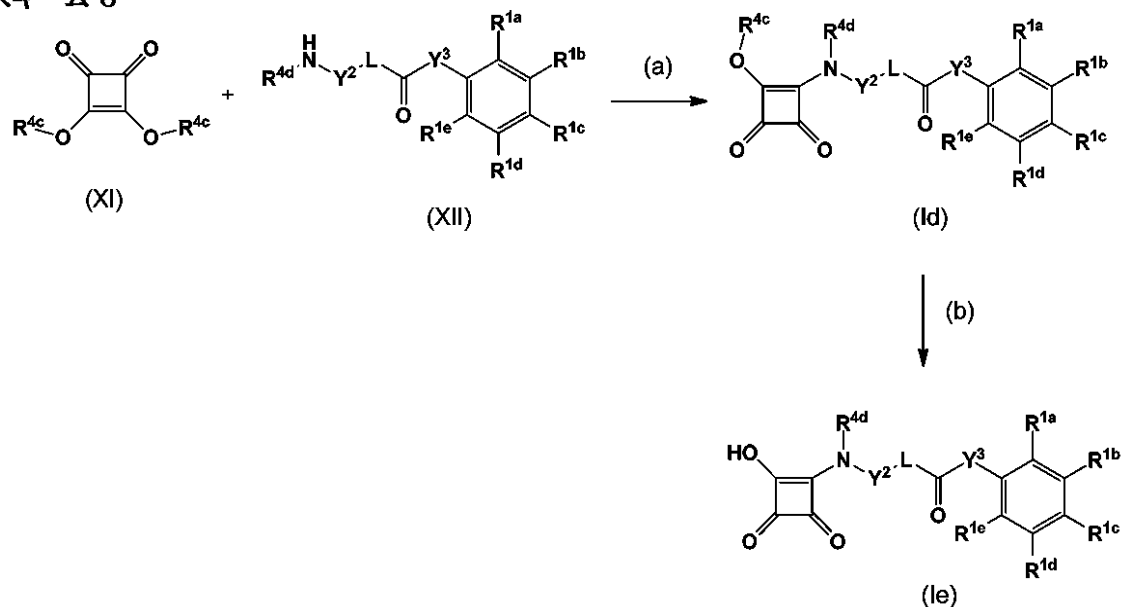
20

30

40

【化 5 4】

スキーム 6



10

式中、 A 、 L 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^3 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 は実施形態 1 において定義された通りである。 20

【0233】

ステップ (a) は、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いた、メタノールなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度で、適切なジアルコキシシクロブテン-1、2-ジオンとアミン (XII) とを反応させることを含む。

ステップ (b) は、塩酸などの適切な酸を用いた、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、スクアリン酸エステルの加水分解を含む。

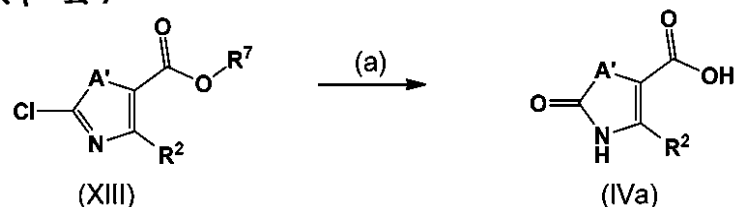
【0234】

化合物 (IV) は、市販されているか、スキーム 7 および 8 によって調製することができる。 30

【0235】

【化 5 5】

スキーム 7



40

式中、 R^7 はメチルやエチルなどのアルキル基であり、 R^2 は実施形態 1 において定義された通りである。

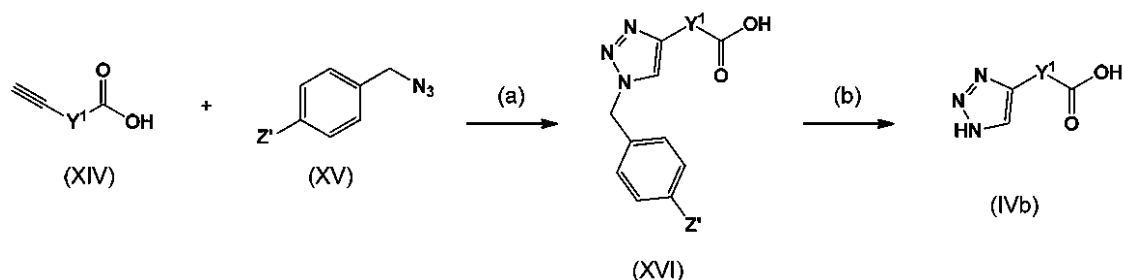
【0236】

ステップ (a) は、アセトニトリルやメタノールなどの適切な溶媒中、ナトリウムメトキシドや水酸化ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、 80°C や還流などの適切な温度で、化合物 (XIII) を反応させることを含む。

【0237】

【化 5 6】

スキーム 8



10

式中、Z' はHまたはOMeであり、Y¹ は実施形態 1 において定義された通りである。

【0238】

ステップ (a) は、tert-ブタノール、水などの適切な溶媒中、酢酸銅およびアスコルビン酸ナトリウムから *in-situ* で形成されるものなどの適切な触媒の存在下で、室温などの適切な温度で、アセチレン (XIV) と、ベンジルや 4-メトキシベンジルなどの適切なアジド (XV) とを反応させることを含む。

ステップ (b) は、硝酸アンモニウムセリウム (IV) などの適切な酸化剤を用いた、アセトニトリルなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、ベンジル基の除去；あるいは、炭素担持パラジウムなどの適切な触媒を用いた、エタノールなどの適切な溶媒中、70℃などの適切な温度、および30バルなどの適切な水素圧での、ベンジル基の除去を含む。

20

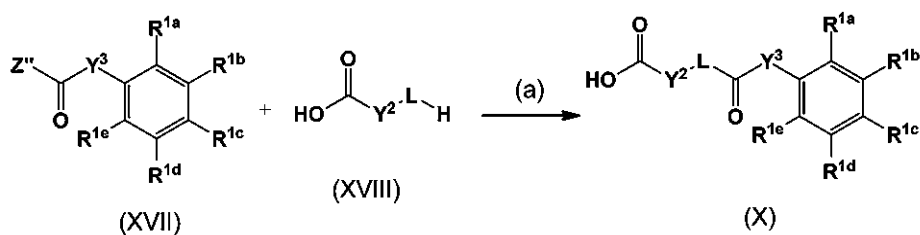
【0239】

化合物 (X) は、市販されているか、スキーム 9 によって調製することができる。

【0240】

【化 5 7】

スキーム 9



30

式中、Z'' はClまたはO-スクシニルであり、L、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、Y²、Y³ は実施形態 1 において定義された通りである。

【0241】

ステップ (a) は、水酸化ナトリウム水溶液などの適切な塩基を用いて、DCMなどの適切な溶媒中で、室温などの適切な温度で実施される。

40

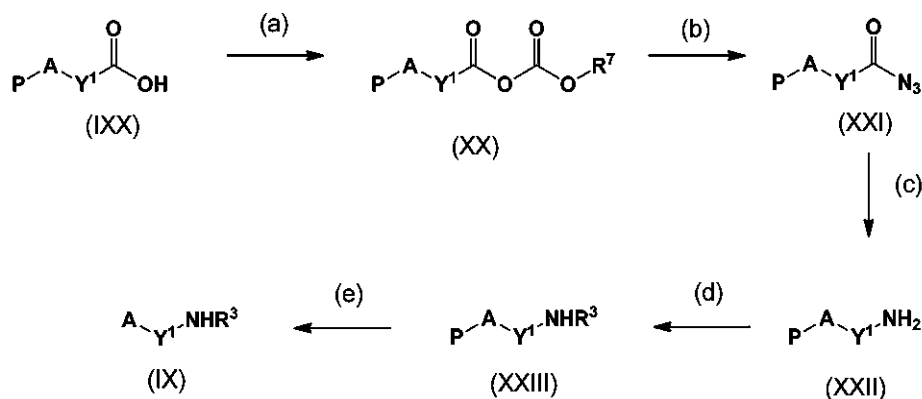
【0242】

化合物 (IX) は、市販されているか、スキーム 10 によって調製することができる。

【0243】

【化 5 8】

スキーム10



10

式中、Pは適切な保護基、例えばp-メトキシベンジル（PMB）またはピバロイルオキシシメチル（POM）を表し、 R^7 はエチルなどのアルキル基であり、A、 Y^1 、 R^3 は実施形態1におけるように定義される。

【0244】

ステップ（a）は、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いた、アセトンや水などの適切な溶媒中で、 0°C などの適切な温度での、酸（IXX）と、クロロギ酸エチルなどの適切なクロロホルメートとの反応を含む。

ステップ（b）は、 0°C などの適切な温度での、アセトンなどの適切な溶媒中のナトリウムアジドとの反応を含む。

ステップ（c）は、トルエンなどの適切な溶媒中、 110°C などの適切な温度での、化合物（XXI）の加熱、続いて、塩酸などの適切な酸中、 100°C などの適切な温度での、生じたイソシアネートの酸加水分解を含む。

ステップ（d）は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの適切な還元剤を用いた、DCMなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、ホルムアルデヒドなどの適切なアルデヒドによるアミン（XXII）の還元的アルキル化を含む。

ステップ（e）は、当技術分野において周知である適切な保護基Pの除去を含む。例えば、PがPOMである場合、適切な溶媒、例えばMeOH中、例えば水酸化ナトリウムの添加による、塩基性条件下、室温などの適切な温度で、化合物を処理する。あるいは、PがPMBである場合、硝酸アンモニウムセリウム（IV）などの適切な酸化剤を用いて、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中、室温などの適切な温度で、化合物を処理する。

【0245】

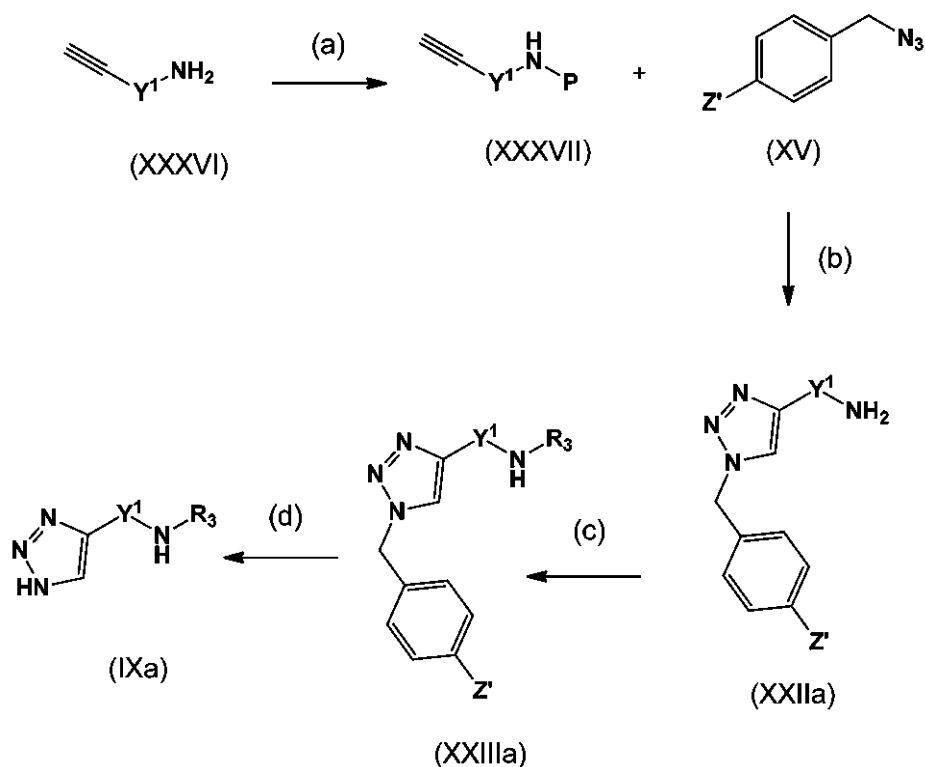
Aがトリアゾールである化合物（IX）は、以下のスキーム10aによっても調製することができる。

【0246】

40

【化 5 9】

スキーム 10a



10

20

式中、Pは適切な保護基、例えばカルバミン酸tert-ブチル（BOC）を表し、Z'はHまたはOMeであり、Y¹およびR³は実施形態1におけるように定義される。

【0247】

ステップ（a）は、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いる、RTなどの適切な温度での、THFなどの適切な溶媒中での、BOCなどの適切な保護基によるアセチレンアミン（XXXVI）の保護を含む。

30

ステップ（b）は、アセチレン（XXXVII）とベンジルや4-メトキシベンジルなどの適切なアジド（XV）とを、tert-ブタノール、水などの適切な溶媒中、酢酸銅およびアスコルビン酸ナトリウムからin-situで形成されるものなどの適切な触媒の存在下で、室温などの適切な温度で、酸洗浄などの適切な方法によるアミンのin-situ脱保護を用いて、反応させることを含む。

ステップ（c）は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの適切な還元剤を用いた、DCMなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、ホルムアルデヒドなどの適切なアルデヒドによるアミン（XXIIa）の還元的アルキル化を含む。

ステップ（d）は、当技術分野において周知であるベンジル保護基の除去を含む。例えば、Z'がOMeである場合、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中、硝酸アンモニウムセリウム（IV）などの適切な酸化剤を用いて、室温などの適切な温度で、化合物を処理する。Z'がHである場合、適切な溶媒、例えば、エタノール中、炭素担持パラジウムなどの適切な触媒を用いて、30バールなどの適切な水素圧下で、70℃などの適切な温度で、化合物を処理する。

40

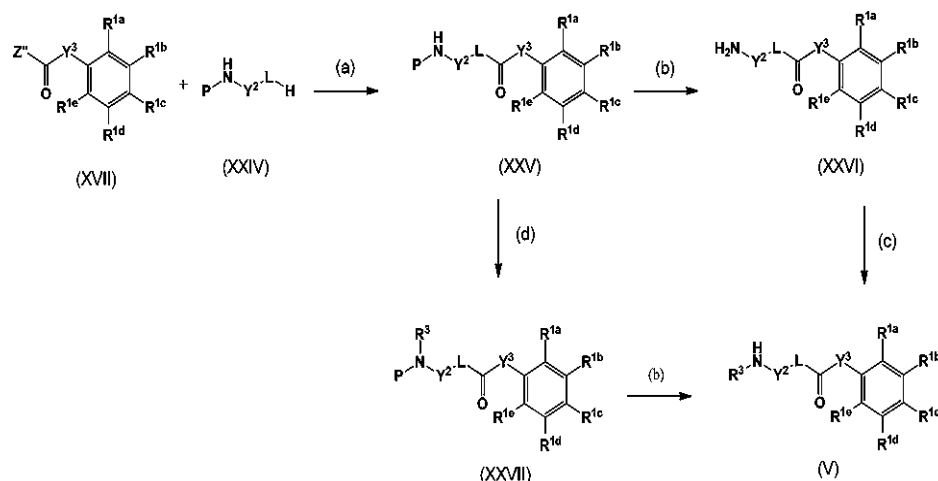
【0248】

化合物（V）は、市販されているか、スキーム11によって調製することができる。

【0249】

【化 6 0】

スキーム11



10

式中、 Z'' は Cl または O-スクシニルであり、P は適切な保護基、例えば BOC (tert-ブトキシカルボニル) 基を表し、 L 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^3 、 Y^2 、 Y^3 は実施形態 1 において定義された通りである。

20

【0250】

ステップ (a) は、水酸化ナトリウム水溶液などの適切な塩基を用いた、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、モノ保護ジアミン (XXIV) とクロロホルメートまたは O-スクシニルエステル (XVII) との反応；あるいは、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いた、DCM などの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アミンと酸塩化物との反応を含む。

ステップ (b) は、当技術分野において周知である適切な保護基 P の除去を含む。例えば、P が BOC である場合、適切な溶媒、例えば DCM 中、例えば TFA の添加による、酸性条件下、室温などの適切な温度で、化合物を処理する。

ステップ (c) は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの適切な還元剤を用いた、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、ホルムアルデヒドなどの適切なアルデヒドによるアミン (XXVI) の還元的アルキル化を含む。

30

ステップ (d) は、N, N'-ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中、0 °C などの適切な温度での、水素化ナトリウムなどの適切な塩基によるカルバメートの脱プロトン化、続いて、室温などの適切な温度での、ヨードメタンなどの適切なアルキル化剤によるアルキル化を含む。

【0251】

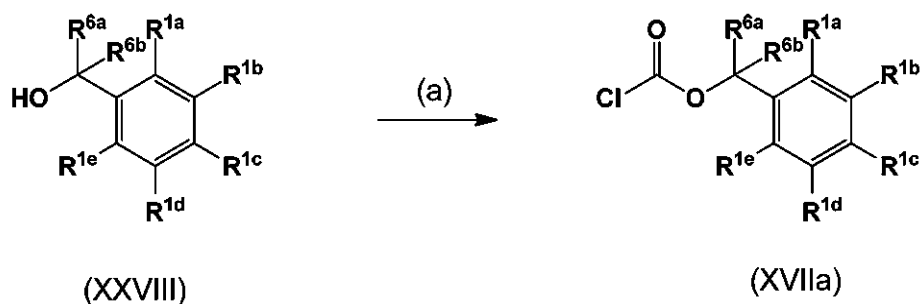
化合物 (XVII) は、市販されているか、スキーム 12 によって調製することができる。

【0252】

40

【化 6 1】

スキーム 12



10

式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{6a} 、 R^{6b} は実施形態 1 において定義された通りである。

【0253】

ステップ (a) は、 10°C などの適切な温度での、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中に溶解したベンジルアルコール (XXVIIII) と、トルエンなどの適切な溶媒中のホスゲンとの反応を含む。

【0254】

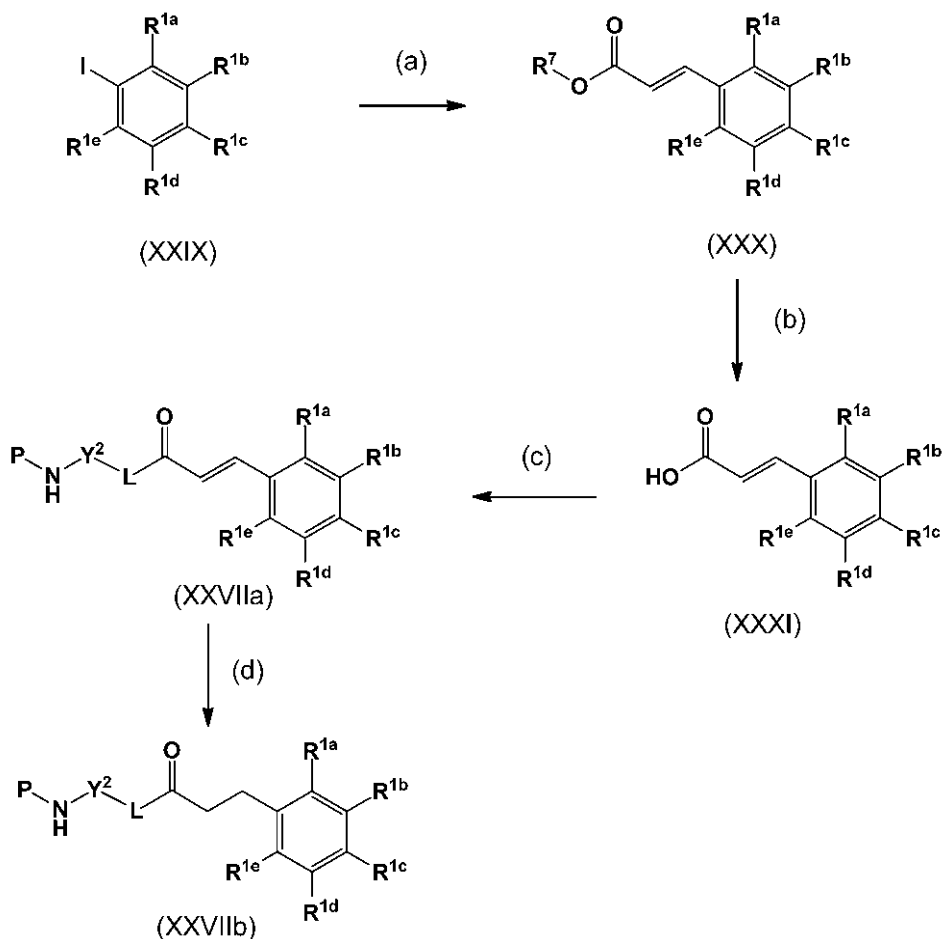
Y^3 が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CR}^{6e}\text{R}^{6f}\text{CR}^{6g}\text{R}^{6h}-$ である化合物 (XXVI) は、市販されているか、スキーム 13 によって調製することができる。

20

【0255】

【化 6 2】

スキーム 13



30

40

50

式中、 R^7 はメチルやエチルなどのアルキル基であり、 P は適切な保護基、例えば BOC (tert -ブトキシカルボニル) 基を表し、 L 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 Y^2 は実施形態 1 において定義された通りである。

【0256】

ステップ (a) は、トリエチルアミンなどの適切な塩基およびパラジウムビス (トリ tert -ブチルホスフィン) などの適切な触媒を用いた、 N 、 N' -ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中、 80°C などの適切な温度での、ヨードベンゼン (XXIX) とアクリル酸エステルとの反応を含む。

ステップ (b) は、水酸化ナトリウムなどの適切な塩基を用いた、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、エステルの加水分解を含む。

ステップ (c) は、DMF などの適切な溶媒中、適切なアミドカップリング試薬、例えば T3P (登録商標) または HATU 、および DIPPEA などの適切な塩基の存在下で、室温などの適切な温度での、モノ保護ジアミン (XXIV) と酸 (XXXI) との反応を含む。

ステップ (d) は、エタノールなどの適切な溶媒中、炭素担持白金などの適切な触媒の存在下で、適切な水素圧下、室温などの適切な温度での、シンナミドの還元を含む。

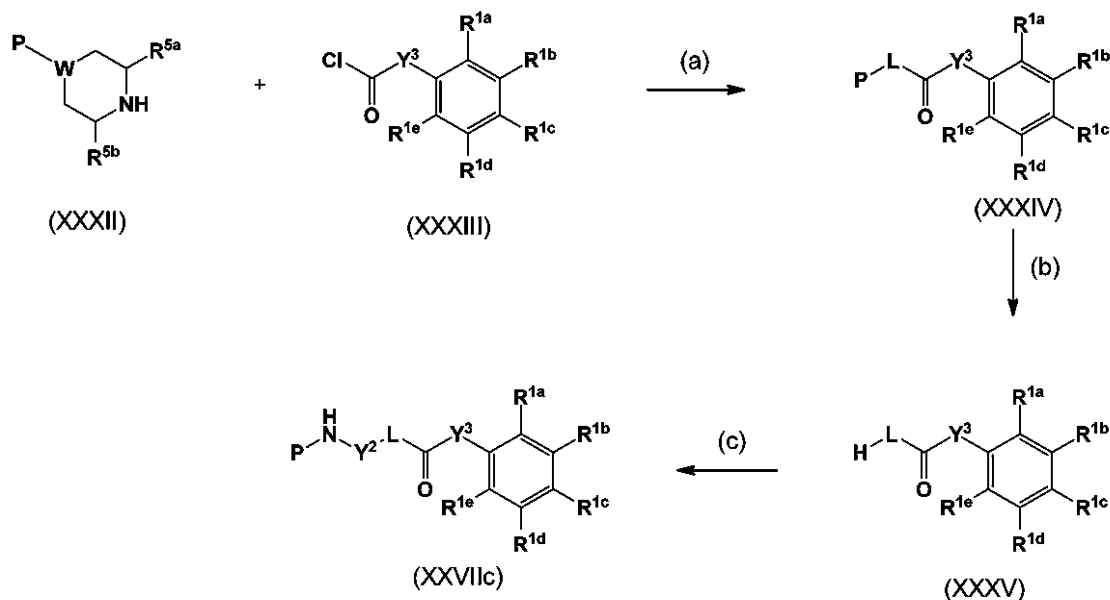
【0257】

L がピペラジン (XXXII) である化合物 (XXVII) は、市販されているか、スキーム 14 によって調製することもできる。

【0258】

【化63】

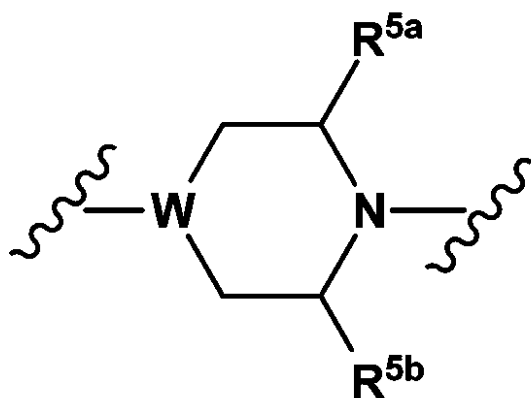
スキーム 14



式中、 W は具体的に N であり、 P は適切な保護基、例えば BOC (tert -ブトキシカルボニル) 基を表し、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 Y^2 、 Y^3 は実施形態 1 において定義された通りであり、 L は具体的に

【0259】

【化 6 4】



10

である。

【0260】

ステップ（a）は、水酸化ナトリウム水溶液などの適切な塩基を用いた、DCMなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アミン（XXXII）とクロロホルメート（XXXIII）との反応；あるいは、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いた、DCMなどの適切な溶媒中、室温などの適切な温度での、アミンと酸塩化物との反応を含む。

ステップ（b）は、当技術分野において周知である適切な保護基Pの除去を含む。例えば、PがBOCである場合、適切な溶媒、例えばDCM中、例えばTFAの添加による、酸性条件下、室温などの適切な温度で、化合物を処理する。

20

ステップ（c）は、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの適切な還元剤の存在下、室温などの適切な温度での、アミン（XXXV）と、tert-ブチルメチル（3-オキソプロピル）カルバメートなどの適切なアルデヒドとの反応を含む。

【0261】

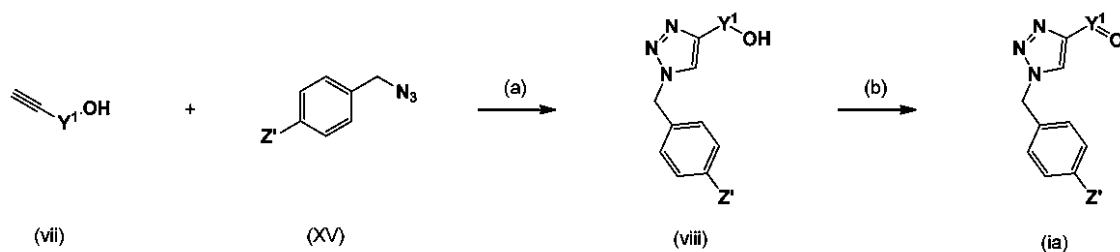
Aが1, 2, 3-トリアゾールである化合物（i）は、市販されているか、スキーム15によって調製することができる。

【0262】

30

【化 6 5】

スキーム 15



40

式中、Z'はHまたはOMeであり、Y¹は実施形態1において定義されている。

【0263】

ステップ（a）は、アセチレン（番号）と、4-メトキシベンジルアジドなどの適切なアジド（XV）とを、tert-ブタノール、水などの適切な溶媒中、酢酸銅およびアスコルビン酸ナトリウムからin-situで形成されるものなどの適切な触媒の存在下、室温などの適切な温度で、反応させることを含む。

ステップ（b）は、アルコール（番号）と、デスーマーチンペルヨージナンなどの適切な酸化剤とを、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で、室温などの適切な温度で反応させることを含む。

50

【0264】

化合物(VI)、(XI)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVII)、(XVIII)、(IX)、(XVI)、(XXVII)、(XXIX)、(XXXI)、(XXXIII)および(vii)は、市販されているか、公知の方法によって調製することができる。

【0265】

本発明の化合物および中間体は、当業者に一般に知られている方法によって、互いに変換することもできる。

【0266】

本明細書の範囲内で、文脈に別段の指示がない限り、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の構成要素ではない、容易に除去可能な基のみを、「保護基」と称する。そのような保護基による官能基の保護、保護基それ自体、およびそれらの開裂反応は、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999、"The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、"Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982、およびJochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974などの標準的な参考文献に記載されている。保護基の特徴は、例えば加溶媒分解、還元、光分解によって、あるいは生理学的条件下で（例えば、酵素的切断によって）、容易に除去することができる（すなわち、不要な二次的な反応を起こさない）ことである。

【0267】

少なくとも1つの塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、当業者に公知の様式で調製することができる。例えば、酸基を有する本発明の化合物の塩は、例えば、化合物を、金属化合物、例えば適切な有機カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば、2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩で、有機アルカリ金属またはアルカリ土類金属化合物、例えば対応する水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、例えばナトリウムまたはカリウムの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩で、対応するカルシウム化合物で、またはアンモニアもしくは適切な有機アミンで処理することによって形成することができ、化学量論量またはわずかに過剰の塩形成剤が好ましくは使用される。本発明の化合物の酸付加塩は、通常の様式で、例えば、化合物を酸または適切なアニオン交換試薬で処理することによって得られる。酸および塩基性塩形成基、例えば、遊離のカルボキシ基および遊離のアミノ基を含有する本発明の化合物の分子内塩は、例えば、酸付加塩などの塩を、等電点まで、例えば弱塩基で中和することによって、またはイオン交換体での処理によって、形成することができる。

【0268】

当業者に公知の方法にしたがって、塩を遊離化合物に変換することができる。金属およびアンモニウム塩は、例えば、適切な酸で処理することによって変換することができ、酸付加塩は、例えば、適切な塩基性剤で処理することによって変換することができる。

【0269】

本発明によって得られる異性体の混合物は、当業者に公知の様式で、個々の異性体に分離することができ；ジアステレオ異性体は、例えば、多相溶媒混合物間の分配、再結晶および／または例えばシリカゲルでのクロマトグラフィー分離、もしくは例えば逆相カラムでの中圧液体クロマトグラフィーによって分離することができ、ラセミ体は、例えば、光学的に純粋な塩形成試薬と塩を形成させ、得られたジアステレオ異性体の混合物を、例えば分別結晶によって、または光学活性カラム材でのクロマトグラフィーにより分離することにより、分離することができる。

【0270】

中間体および最終生成物は、標準的な方法によって、例えば、クロマトグラフィー法、分配法、（再）結晶などを用いて、後処理および／または精製することができる。

【0271】

以下が、本明細書で前述および後述のすべてのプロセスに一般に適用される。

すべての上述のプロセスステップを、具体的に記載のものを含め、当業者に公知の反応条件下で、例えば、使用される試薬に対して不活性であり、試薬を溶解する溶媒または賦形剤を含めた溶媒または賦形剤の不在下または、通常、存在下で、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えばH⁺形態における、例えばカチオン交換体の不在下または存在下で、反応および／または反応物質の性質に応じて、低温、常温または高温で、例えば約-100℃から約190℃の温度範囲で、例えば、およそ-80℃からおよそ150℃を含めて、例えば-80から-60℃で、室温で、-20から40℃でまたは還流温度で、大気圧下でまたは密閉容器内で、適切であれば、加圧下、および／または不活性雰囲気中で、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で、実行することができる。

10

【0272】

反応のすべての段階で、形成される異性体の混合物を、個々の異性体、例えばジアステレオ異性体もしくはエナンチオマーに、または任意の所望の異性体混合物、例えばラセミ体もしくはジアステレオ異性体の混合物に、例えば「さらなるプロセスステップ」の下で記載の方法に類似して、分離することができる。

20

【0273】

任意の特定の反応に適した溶媒が選択され得る溶媒には、プロセスの記載で別段の指示がない限り、具体的に記載のものまたは、例えば、水、エステル、例えば低級アルキル-低級アルカノエート、例えば酢酸エチル、エーテル類、例えば脂肪族エーテル、例えばジエチルエーテル、もしくは環状エーテル、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサン、液状芳香族炭化水素、例えばベンゼンやトルエン、アルコール、例えばメタノール、エタノールや1-もしくは2-プロパノール、ニトリル、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンやクロロホルム、酸アミド、例えばジメチルホルムアミドやジメチルアセトアミド、塩基、例えば複素環式窒素塩基、例えばピリジンやN-メチルピロリジン-2-オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環状、直鎖または分岐の炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンやイソペンタン、メチルシクロヘキサン、あるいはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液が含まれる。そのような溶媒混合物を、例えばクロマトグラフィーまたは分配による、後処理に使用することもできる。

30

【0274】

その塩を含めた本発明の化合物は、水和物の形態で得ることもでき、またはその結晶は、例えば、結晶させるのに使用した溶媒を含んでもよい。異なる結晶形態が存在し得る。

【0275】

本発明はまた、プロセスの任意の段階で中間体として得られる化合物が出発物質として使用され、残りのプロセスステップが実行されるか、または出発物質が反応条件下で形成されるか、誘導体の形態で、例えば保護された形態もしくは塩の形態で使用されるか、または本発明によるプロセスにより得られる化合物がプロセス条件下で製造され、*in situ*でさらに処理されるプロセス形態にも関する。

40

【0276】

本発明の化合物を合成するのに利用されるすべての出発物質、構成要素、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、当業者に公知の有機合成法により製造することができる。

【0277】

本明細書では、「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本発明の所与の化合物について存在し得、幾何異性体を含む多様な立体異性配置のいずれかを指す。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合し得ることが理解される。「キラル」という用語は、そ

50

の鏡像パートナーに重ね合わせられない性質を有する分子を指し、一方「アキラル」という用語は、その鏡像パートナーに重ね合わせることのできる分子を指す。したがって、本発明は、本発明の化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、重ね合わせられない互いの鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合、ラセミ混合物を指すのに用いられる。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学はカーン-インゴルド-プレログR-S系によって特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかにより特定され得る。その絶対立体配置が未知である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて、（+）または（-）と指定することができる。本明細書で記載した本発明の特定の化合物は、1つまたは複数の不斉中心または軸を含有し得、それ故に、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学に関して（R）-または（S）-と定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。

10

【0278】

出発物質および手順の選択に応じて、本発明の化合物は、不斉炭素原子の数に応じて、可能な異性体の1つの形態で、またはそれらの混合物として、例えば純粋な光学異性体として、または異性体混合物、例えばラセミ体やジアステレオ異性体混合物として、存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態を含めて、すべてのそのような可能な異性体を含むことが意図される。光学活性な（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製することができるか、または従来の技術を用いて分割することができる。本発明の化合物が二重結合を含む場合、置換基はEまたはZ配置であり得る。本発明の化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は*cis*-または*trans*-配置を有し得る。例えば実施形態1におけるA基について、すべての互変異性体形態も含まれることが意図される。

20

【0279】

本明細書では、「塩（複数可）」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は特に「薬学的に許容される塩」を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的にまたは他の点で不都合ではない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／もしくはカルボキシル基またはそれに類似した基の存在によって、酸塩および／または塩基塩を形成することが可能である。

30

【0280】

薬学的に許容される酸付加塩は無機酸および有機酸によって形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィロン酸塩（chlorthephyllonate）、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

40

【0281】

したがって、実施形態61では、塩化物／塩酸塩から選択される、実施形態25から60のいずれか1つによる化合物の薬学的に許容される塩が提供される。

【0282】

塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン

50

酸などが含まれる。

塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基によって形成することができる。

【0283】

塩を誘導することができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩および周期表のⅠからⅩⅠⅠ族の金属が含まれる。特定の実施形態では、塩はナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導され；特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。

10

【0284】

塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (choline)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。

【0285】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分から、従来の化学法により合成することができる。一般に、そのような塩は、本発明の化合物の遊離酸形態を化学量論量の適切な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、またはK水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩など）と反応させることによって、または本発明の化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることによって、調製することができる。そのような反応は、典型的には、水中もしくは有機溶媒中、またはこの2つの混合物中で実施される。一般に、実施可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。さらなる適切な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出すことができる。

20

30

【0286】

本明細書で示したいずれの式も、本発明の化合物の非標識形態ならびに同位体標識された形態を表すこともまた意図される。同位体標識された本発明の化合物は、1つまたは複数の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子により置き換えられたことを除き、本明細書で示した式で表される構造を有する。本発明の化合物に取り込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が含まれる。本発明は、多様な同位体標識された本発明の化合物、例えば放射性同位体、例えば ^3H や ^{14}C が存在するもの、または非放射性同位体、例えば ^2H や ^{13}C が存在するものを含む。そのような同位体標識された本発明の化合物は、代謝研究（ ^{14}C を用いて）、反応速度論研究（例えば ^2H もしくは ^3H を用いて）、検出もしくは画像化技術、例えば薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影法（PET）もしくは単一光子放射断層撮影法（SPECT）、または患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F 標識された本発明の化合物は、PETまたはSPECT研究に特に望ましいであろう。同位体標識された本発明の化合物は、当業者に公知の従来技術により、または前に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する付随の一般スキーム、実施例および調製例に記載のものに類似したプロセスにより、一般に調製することができる。

40

【0287】

50

さらに、重い同位体、特に重水素（すなわち、 ^2H またはD）での置換によって、代謝安定性の向上から生じる特定の治療上の利点、例えば *i n v i v o* 半減期の延長または必要用量の低減または治療指数の改善が得られ得る。本文脈における重水素は本発明の化合物の置換基と考えられることが理解される。そのような重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義され得る。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書では、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素と示されているならば、そのような化合物は、各指定の重水素原子について、少なくとも3500（各指定の重水素原子で52.5%の重水素取り込み）、少なくとも4000（60%の重水素取り込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素取り込み）、少なくとも5000（75%の重水素取り込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素取り込み）、少なくとも6000（90%の重水素取り込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素取り込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素取り込み）、少なくとも6600（99%の重水素取り込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素取り込み）の同位体濃縮係数を有する。

10

【0288】

本発明に係る薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体で置換されている、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOであるものが含まれる。

【0289】

本発明の化合物、すなわち、水素結合のドナーおよび／またはアクセプターとして作用することが可能な基を含む本発明の化合物は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成することが可能であり得る。こうした共結晶は、本発明の化合物から、公知の共結晶形成手順により調製することができる。そのような手順には、粉碎、加熱、共昇華、共溶解、または溶液中で、本発明の化合物を共結晶形成剤と結晶化条件下で接触させ、形成された共結晶を単離することが含まれる。適切な共結晶形成剤にはWO2004/078163に記載のものが含まれる。したがって、本発明は、本発明の化合物を含む共結晶をさらに提供する。

20

【0290】

本発明の化合物（複数可）のいずれの不斉原子（例えば、炭素など）も、ラセミまたはエナンチオマー富化された、例えば（R）-、（S）-または（R，S）-配置で存在することができる。特定の実施形態では、各不斉原子は、（R）-または（S）-配置で、少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子の置換基は、可能であれば、*c i s* -（Z）-または*t r a n s* -（E）-形態で存在し得る。

30

【0291】

よって、本明細書では、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロブ異性体、互変異性体の1つまたはこれらの混合物、例えば、実質的に純粋な幾何（*c i s* または*t r a n s*）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体またはこれらの混合物の形態であり得る。

40

【0292】

得られた異性体の混合物は、構成要素の物理化学的差異に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶により、純粋または実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離することができる。

【0293】

最終生成物または中間体の得られたラセミ体は、公知の方法により、例えば、光学活性酸または塩基で得られたそのジアステレオマー塩を分離し、光学活性な酸性または塩基性化合物を遊離させることによって、光学対掌体に分割することができる。特に、塩基性部分を使用して、本発明の化合物を、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル

50

酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファ-10-スルホン酸で形成された塩の分別結晶により、その光学対象体に分割することができる。ラセミ生成物も、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により分割することができる。

【0294】

さらに、本発明の化合物は、その塩を含め、その水和物の形態で得ることもでき、またはその結晶化に使用された他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、本質的にまたは設計により、薬学的に許容される溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成し得る；したがって、本発明は、溶媒和されたおよび溶媒和されていない形態の両方を包含することが意図される。10
。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（その薬学的に許容される塩を含む）と1つまたは複数の溶媒分子との分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、薬学分野で常用され、レシピエントに無害であることが知られているものであり、例えば、水、エタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

本発明の化合物は、その塩、水和物および溶媒和物を含め、本質的にまたは設計により、多形体を形成し得る。

【0295】

遊離形態または塩形態の本発明の化合物は、例えば、本明細書で提示される *in vivo* 試験で示される通りの、有益な薬理学的特性を示し、したがって、療法または研究用化学薬品として、例えばツール化合物としての使用に適応される。20

【0296】

したがって、実施形態107では、医療において使用するための、実施形態1から106のいずれか1つによる化合物が提供される。

【0297】

実施形態1から106のいずれか1つによる化合物は、ATXの強力な阻害剤である（本明細書で開示のIC₅₀データを参照されたい）。本発明の化合物は、したがって、ATX依存性またはATX媒介性の疾患または状態の治療において有用である。実施形態1から106のいずれか1つによる化合物は、特に経口投与後に、より詳細には高用量で、有利な薬物動態学的特性を有する。実施形態1から106のいずれか1つによる化合物は、特に有利な溶解度および吸収プロファイルを有する。30

【0298】

したがって、実施形態108では、ATX依存性またはATX媒介性の疾患または状態の治療において使用するための、実施形態1から106のいずれか1つによる化合物が提供される。実施形態109では、ATX依存性またはATX媒介性の疾患または状態の治療における、実施形態1から106のいずれか1つによる化合物の使用が提供される。実施形態110では、ATX依存性またはATX媒介性の疾患または状態の治療のための医薬の製造における、実施形態1から106のいずれか1つによる化合物の使用が提供される。実施形態111では、ATX依存性またはATX媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の実施形態1から106のいずれか1つによる化合物を対象に投与することを含む方法が提供される。40

【0299】

したがって、さらなる実施形態112では、本発明の化合物は、実施形態108、109、110および111による疾患または状態の治療に有用であり、ここで、疾患または状態は線維症、掻痒、肝硬変、がん、糖尿病、腎疾患、喘息、COPDおよび疼痛から選択される。

【0300】

実施形態113では、本発明の化合物は実施形態112による疾患または状態の治療に有用であり、ここで、疾患または状態は、肺線維症、特発性肺線維症；医原性薬物誘発性線維症、職業および／または環境誘発性線維症（農夫肺）、放射線誘発性線維症、ブレオマイシン誘発性肺線維症、アスベスト誘発性肺線維症を含むびまん性実質性間質性肺疾患50

、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、腎線維症、尿細管間質性線維症、腸管線維症、肝線維症、アルコール誘発性肝線維症、毒物／薬物誘発性肝線維症、感染誘発性肝線維症、ウイルス誘発性肝線維症、皮膚線維症、脊髄損傷／線維症、骨髓線維症、腎線維症、皮膚線維症、眼線維症、移植後線維症、肝硬変を伴うまたは伴わない肝線維症、心線維症、神経障害性掻痒、神経因性掻痒、心因性掻痒、胆汁うっ滞掻痒、原発性胆汁性肝硬変、肝硬変、乳がん、膵がん、卵巣がん、前立腺がん、膠芽腫、骨がん、結腸がん、大腸がん、頭頸部がん、糖尿病、多発性嚢胞腎、急性腎障害、慢性腎疾患、喘息、COPD、神経障害性疼痛ならびにがん性疼痛から選択される。

【0301】

実施形態114では、本発明の化合物は、実施形態113による疾患または状態の治療に有用であり、ここで、疾患または状態は、特発性肺線維症、乳がん、膵がん、前立腺がん、胆汁うっ滞掻痒、原発性胆汁性肝硬変および多発性嚢胞腎から選択され、特に特発性肺線維症である。

【0302】

本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物として製剤化され得る。

【0303】

したがって、本発明の実施形態115では、本発明は、実施形態1から106のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0304】

医薬組成物は、経口投与、非経口投与や直腸投与など、特定の投与経路のために製剤化することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（限定なしに、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、粉剤または坐剤を含む）、または液体形態（限定なしに、液剤、懸濁剤または乳剤を含む）に、作製することができる。医薬組成物は、滅菌などの従来の薬学操作に供することができ、かつ／または従来の不活性な賦形剤、滑沢剤、または緩衝剤、ならびに補助剤、例えば保存料、安定化剤、湿潤剤、乳化剤や緩衝液などを含有することができる。

【0305】

典型的には、医薬組成物は、有効成分を

a) 賦形剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた、

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン；所望により、

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；ならびに／あるいは

e) 吸収剤、着色料、香味料および甘味料

と共に含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

【0306】

錠剤は、当技術分野において公知の方法によって、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングされていてもよい。

【0307】

経口投与に適した組成物は、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁剤、分散性粉末または顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤の形態であり、有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法によって調製され、そのような組成物は、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種または複数の作用剤を含有して、薬学的に洗練された、美味な製剤を提供し得る。錠剤は、錠剤の製造に適し

10

20

30

40

50

た非毒性の薬学的に許容される添加剤との混合物中に、有効成分を含有し得る。これらの添加剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性賦形剤；造粒および崩壊剤、例えば、コーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、胃腸管での崩壊および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたり持続的作用をもたらす公知の技術によりコーティングされている。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延材料を使用することができる。経口使用のための製剤は、有効成分が不活性な固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤として、または有効成分が水または油性媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤として、提示することができる。

10

【0308】

特定の注射可能な組成物は、水性等張液剤または懸濁剤であり、坐剤は脂肪性乳液または懸濁液から有利に調製される。前記組成物は、滅菌することができ、かつ／または保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調整するための塩および／もしくは緩衝液などの補助剤を含有することができる。さらに、組成物は、他の治療上有益な物質を含有することもできる。前記組成物は、従来の混合、造粒またはコーティング法によってそれぞれ調製され、有効成分を約0.1～75%含有するか、約1～50%含有する。

20

【0309】

経皮適用に適した組成物は、有効量の本発明の化合物を、適切な担体と共に含む。経皮送達に適した担体には、ホストの皮膚を介する通過を促進するために、吸収性の薬理的に許容される溶媒が含まれる。例えば、経皮用デバイスは、裏打ち部材、化合物を場合によって担体と共に含有する貯蔵部、場合によって、長期間にわたり、制御された所定の速度で化合物をホストの皮膚に送達するための速度制御バリア、および皮膚にデバイスを固定する手段を含むバンデージの形態である。

【0310】

例えば皮膚および眼への局所投与に適した組成物には、水性液剤、懸濁剤、軟膏、クリーム、ゲルまたは噴霧可能な製剤、例えば、エアロゾルによる送達用のものなどが含まれる。そのような局所送達システムは、特に、例えば、皮膚がんの治療のための、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用のための、皮膚投与に適切であろう。したがって、これらは、化粧品を含む、当技術分野で周知の局所製剤に特に適している。そのようなものは、可溶化剤、安定化剤、浸透圧増強剤、緩衝液および保存料を含有してもよい。

30

【0311】

本明細書では、局所適用は、吸入または鼻腔内適用にも関し得る。それらは、乾燥粉末吸入具からの乾燥粉末（単独でまたは混合物で、例えば、ラクトースとの乾燥混合物で、もしくは例えばリン脂質類との、成分粒子混合物で）、または適切な噴射剤を使用するか使用せずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で、便利に送達され得る。

40

【0312】

有効成分の吸入可能な形態がエアロゾル組成物である場合、吸入デバイスは、定量、例えば10から100 μ l、例えば25から50 μ lの組成物を送達するよう適合されたバルブを備えたエアロゾルバイアル、すなわち、定量吸入具として知られているデバイスであってもよい。好適なこのようなエアロゾルバイアルおよび加圧下でエアロゾル組成物をそれらの中に入れるための手順は、吸入療法の当業者に周知である。例えば、エアロゾル組成物は、例えばEP-A-0642992に記載のような塗装缶から投与することができる。有効成分の吸入可能な形態が、ネブライザーで噴霧可能な水性、有機もしくは水性／有機分散液である場合、吸入デバイスは、例えば、1から50 ml、一般に1から10

50

m l の分散液を入れることができる公知のネブライザー、例えばジェット式ネブライザーなどの通常の空気圧式ネブライザー、もしくは超音波ネブライザー；時々ソフトミストもしくはソフトスプレー吸入具と呼ばれることがある手持ち式ネブライザー、例えばAERx (Aradigm、US) やAerodose (Aerogen) などの電子制御デバイス、または従来のネブライザーに比べて格段により小さい噴霧量、例えば10から100 μ l を可能にするRESPIMAT (Boehringer Ingelheim) ネブライザーなどの機械式デバイスであってもよい。有効成分の吸入可能な形態が、微粉粒子形態である場合、吸入デバイスは、例えば、(A) および／もしくは(B) の用量単位を含む乾燥粉末を入れたカプセルもしくはブリスターから乾燥粉末を送達するよう適合された乾燥粉末吸入デバイス、または例えば、一操作当たり(A) および／もしくは(B) の用量単位を含む3～25 mg の乾燥粉末を送達するよう適合された複数用量乾燥粉末吸入(MDPI) デバイスであってもよい。乾燥粉末組成物は、好ましくは賦形剤または担体、例えばラクトース、および水分による製品性能劣化を防ぐ助けとなる化合物、例えばステアリン酸マグネシウムを含有する。適切なこのような乾燥粉末吸入デバイスには、US 3991761 (AEROLIZER (商標) デバイスを含む)、WO 05/113042 (BREEZHALER (商標) デバイスを含む)、WO 97/20589 (CERTHALER (商標) デバイスを含む)、WO 97/30743 (TWISTHALER (商標) デバイスを含む)、WO 05/37353 (GYROHALER (商標) デバイスを含む)、US 6536427 (DISKUS (商標) デバイスを含む)、WO 97/25086 (DISKHALER (商標) デバイスを含む)、WO 95/14089 (GEMINI (商標) デバイスを含む)、WO 03/77979 (PROHALER (商標) デバイスを含む) に開示のデバイス、またWO 08/51621、WO 09/117112 およびUS 2005/0183724 に開示のデバイスが含まれる。

10

20

【0313】

したがって、本発明は、(A) 吸入可能な形態の、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩；(B) 吸入可能な形態の薬学的に許容される担体と共に吸入可能な形態の本発明の化合物を含む吸入可能な医薬；(C) 吸入デバイスと関連する吸入可能な形態の本発明の化合物を含む医薬品；および(D) 吸入可能な形態の本発明の化合物を含む吸入デバイスも含む。

【0314】

本発明を実施する際に使用される本発明の薬剤の用量は、当然、例えば、治療すべき特定の状態、所望の効果および投与の様式に応じて変動し得る。一般に、吸入による投与に適した1日用量は、患者当たり約0.0001から30 mg/kg、通常0.01から10 mg/kgであるが、経口投与に適した1日用量は、約0.01から100 mg/kgである。

30

【0315】

水は特定の化合物の分解を促進し得るので、本発明は、有効成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物および剤形をさらに提供する。

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分および低水分または低湿度条件を使用して調製することができる。無水医薬組成物は、その無水性が保たれるように調製および貯蔵することができる。よって、無水組成物は、それらが適切な製剤キットに含まれ得るように水への暴露を防ぐことが知られている材料を使用して包装される。適切な包装の例には、密封ホイル、プラスチック、単位用量容器(例えば、バイアル)、ブリスターパック、およびストリップパックが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0316】

本発明は、有効成分として本発明の化合物が分解する速度を減少させる1種または複数の作用剤を含む医薬組成物および剤形をさらに提供する。本明細書で「安定化剤」と称されるこのような薬剤には、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝液、または塩緩衝液などが含まれるが、これらに限定されない。

【0317】

50

本発明の化合物は、1種または複数の他の治療剤と同時に、またはその前にもしくは後に投与することができる。本発明の化合物は、他の薬剤と同一もしくは異なる投与経路により個別に投与することもでき、同じ医薬組成物中で一緒に投与することもできる。

【0318】

一実施形態では、本発明は、療法における同時、個別または逐次使用のための組合せ製剤として本発明の化合物および少なくとも1種の他の治療剤を含む製品を提供する。一実施形態では、療法は、上皮性ナトリウムチャネルの遮断によって仲介される疾患または状態の治療である。組合せ製剤として提供される製品は、同じ医薬組成物中で一緒に本発明の化合物および他の治療剤（複数可）を含む組成物、または個別の形態で、例えばキットの形態で本発明の化合物および他の治療剤（複数可）を含む。

10

【0319】

したがって、実施形態115では、本発明は、実施形態1から106のいずれか1つによる化合物および1種または複数の治療的に活性な共薬剤を含む医薬組成物を提供する。場合によって、医薬組成物は、上述のように、薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。

【0320】

一実施形態では、本発明は、2種以上の個別の医薬組成物を含むキットであって、そのうちの少なくとも1つが本発明の化合物を含有する、キットを提供する。一実施形態では、キットは、前記組成物を個別に保持するための手段、例えば容器、分割されたビンや分割されたホイルパッケージを含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に通常使用される、ブリスターパックである。

20

【0321】

本発明のキットは、例えば、経口および非経口の、異なる剤形を投与するために、個別の組成物を異なる投与間隔で投与するために、または個別の組成物を互いに滴定するために使用することができる。コンプライアンスを促進するために、本発明のキットは、典型的には投与のための指示書を含む。

【0322】

本発明の実施形態116では、

治療有効量の実施形態1から106のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容される塩、および1種または複数の治療的に活性な共薬剤を含む医薬的組合せが提供される。

30

【0323】

本発明の実施形態117では、治療的に活性な共薬剤が、免疫抑制剤、鎮痛剤、抗がん剤、抗炎症薬、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA1阻害剤、ホスホリパーゼA2阻害剤、リゾホスホリパーゼD（lysoPLD）阻害剤、充血除去剤、抗ヒスタミン薬、粘液溶解剤、抗コリン作動薬、鎮咳薬、去痰剤、およびβ-2アゴニストから選択される、実施形態116による医薬的組合せが提供される。

【0324】

適切な抗炎症薬には、ステロイド、例えばコルチコステロイドが含まれる。適切なステロイドには、ブデソニド、ベクロメタゾン（例えば、ジプロピオン酸エステル）、ブチキソコルト（butixocort）（例えば、プロピオン酸エステル）、シクレソニド、シクレソニド、デキサメタゾン、フルニソリド、フルチカゾン（例えば、プロピオン酸エステルまたはフロ酸エステル）、メチルプレドニゾロン、モメタゾン（例えば、フロ酸エステル）、プレドニゾロン、ロフレボニド、およびトリアムシノロン（例えば、アセトニド）が含まれる。特定の好ましい実施形態では、ステロイドは長時間作用型コルチコステロイド、例えばブデソニド、シクレソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾンやフロ酸モメタゾンである。

40

【0325】

50

適切な β_2 -アゴニストには、アルホルモテロール（例えば、酒石酸塩）、アベジテロール（abediterol）、アルブテロール／サルブタモール（例えば、ラセミ体もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマー、またはその塩、とりわけ硫酸塩）、バンブテロール、ピトルテロール（例えば、メシル酸塩）、カルモテロール、クレンプテロール、エタンテロール（etanterol）、フェノテロール（例えば、ラセミ体もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマー、またはその塩、とりわけ臭化水素酸塩）、フレルブテロール（flerbuterol）、アルホルモテロール（例えば、酒石酸塩）、ホルモテロール（例えば、ラセミ体もしくはR、R-ジアステレオマーなどの単一ジアステレオマー、またはその塩とりわけフマル酸塩もしくはフマル酸塩二水和物）、インダカテロール（例えば、ラセミ体もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマー、またはその塩、とりわけマレイン酸塩、酢酸塩もしくはキシナホ酸塩（xinafoate））、メタプロテレノール、ミルベテロール（milveterol）（例えば、塩酸塩）、ナミンテロール（naminterol）、オロダテロール（例えば、ラセミ体もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマー、またはその塩、とりわけ塩酸塩）、ビルブテロール（例えば、酢酸塩）、プロカテロール、レプロテロール、サルメファモール、サルメテロール（例えば、ラセミ体もしくはR-エナンチオマーなどの単一エナンチオマー、またはその塩、とりわけキシナホ酸塩）、テルブタリン（例えば、硫酸塩）およびビランテロール（またはその塩、とりわけトリフェニル酢酸塩（trifenatate））が含まれる。特定の好ましい実施形態では、 β_2 -アゴニストは、超長時間作用型 β_2 -アゴニスト、例えばインダカテロール、または潜在的にはカルモテロール、ミルベテロール（milveterol）、オロダテロール、もしくはビランテロールである。好ましい一実施形態では、第2の有効成分の1つが、インダカテロール（すなわち、（R）-5-[2-（5，6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ）-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン）またはその塩である。これは、とりわけ長い作用持続時間（すなわち、24時間にわたる）および短い作用開始時間（すなわち、約10分）を有する、 β_2 -アドレノセプターアゴニストである。この化合物は、国際特許出願WO2000/75114およびWO2005/123684に記載の方法により調製される。この化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成することが可能である。（R）-5-[2-（5，6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ）-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オンの好ましい塩は、マレイン酸塩である。別の好ましい塩は、（R）-5-[2-（5，6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ）-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩である。別の好ましい塩は、（R）-5-[2-（5，6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ）-1-ヒドロキシエチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オンキシナホ酸塩である。

【0326】

適切な気管支拡張薬には、抗コリン作用薬または抗ムスカリン剤、例えばアクリジニウム（例えば、臭化物）、BEA-2108（例えば、臭化物）、BEA-2180（例えば、臭化物）、CHF-5407、ダリフェナシン（例えば、臭化物）、ダロトロピウム（例えば、臭化物）、グリコピロレート（例えば、ラセミ体もしくは単一エナンチオマー、またはその塩、とりわけ臭化物）、デキシピロニウム（dexipirronium）（例えば、臭化物）、イプラトロピウム（例えば、臭化物）、オチロニウム（例えば、臭化物）、オキシトロピウム（例えば、臭化物）、オキシブチニン、ピレンゼピン、レバトロペート（revatropate）（例えば、臭化水素酸塩）、ソリフェナシン（例えば、コハク酸塩）、テロジリン、ウメクリジニウム（例えば、臭化物）、AZD-8683、チオトロピウム（例えば、臭化物）、トルテロジン（例えば、酒石酸塩）、トロスピウム（例えば、塩化物）、ならびにWO06/048225、WO06/066928およびWO06/066929に記載のものが含まれる。特定の好ましい実施形態では、ムスカリンアンタゴニストは、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト、例えばダロトロピウム臭化物、グリコピロレートまたはチオトロピウム臭化物である。

【0327】

適切な二重抗炎症および気管支拡張薬には、二重ベータ-2アドレノセプターアゴニスト／ムスカリンアンタゴニスト、例えばGSK-961081（例えば、コハク酸塩）、AZD-2115が含まれる。

【0328】

適切な抗ヒスタミン原薬には、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、クレマスチンフマル酸塩、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジン塩酸塩、アクリバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジン、ならびにJP2004107299、WO03/099807およびWO04/026841に開示のものが含まれる。

【0329】

実験

実施例

以下の実施例は、本発明を例示することを意図しており、本発明に対する制限であると解釈されるべきではない。

【0330】

一般的条件：

質量スペクトルを、エレクトロスプレー、化学および電子衝撃イオン化法を使用するLC-MS、SFC-MSまたはGC-MSシステムで、以下の構成の広範囲の装置から取得した：Agilent 6110 Mass Spectrometer、もしくはMicromass Platform Mass SpectrometerもしくはThermo LTQ Mass Spectrometerを備えたAgilent 1100 HPLCシステム；SQD Mass Spectrometerを備えたWaters Acquity UPLCシステム、3100 Mass Spectrometerを備えたWaters FractionLynx HPLCシステム、TQD Mass Spectrometerを備えたWaters UPC2システムまたはSQD2 Mass Spectrometerを備えたWaters Prep100 SFC-MSシステム。[M+H]⁺とは、化学種のプロトン化分子イオンを指す。

【0331】

NMRスペクトルは、ICON-NMRを使用するBruker AVANCE 400 MHzまたは500 MHz NMR分光計で、TopSpinプログラムの制御下で実行した。スペクトルは、別段の指示がない限り、298 Kで測定し、溶媒共鳴に関連付けた。

【0332】

温度はセ氏温度で示す。別段の言及がなければ、すべての蒸発は、減圧下で、好ましくは約15 mm Hgから100 mm Hg（=20～133 mbar）の間で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は、標準的な分析法、例えば、微量分析および分光学的特徴、例えば、MS、IR、NMRにより確認する。使用する略語は、当技術分野において通常のものである。定義がなければ、用語はその一般に認められている意味を有する。

【0333】

略語：

anh	無水
aq	水溶液
BOC	tert-ブトキシカルボニル
br	ブロード
BSA	ウシ血清アルブミン
CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
d	ダブレット
dd	ダブルダブレット
DCM	ジクロロメタン

10

20

30

40

50

D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
h または h r s	時間 (複数可)	
H A T U	(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)	
H B S S	ハンクス平衡塩溶液	10
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H R P	西洋ワサビペルオキシダーゼ	
I n t .	中間体	
L C M S	液体クロマトグラフィーおよび質量分析	
M e O H	メタノール	
M e	メチル	
M S	質量分析	
m	マルチプレット	
m i n	分	
m l または m L	ミリリットル (複数可)	20
m / z	質量電荷比	
N M R	核磁気共鳴	
N M M	N-メチルモルホリン	
O / N	一晚	
P S	ポリマー支持	
P E - A X	ポリエチレン-アニオン交換 (例えば、B i o t a g e からの I s o l u t e (登録商標) P E - A X カラム)	
T 3 P (登録商標)	プロピルホスホン酸無水物	
R T	室温	
R t	保持時間	30
s	シングレット	
S C X - 2	強カチオン交換 (例えば、B i o t a g e からの I s o l u t e (登録商標) S C X - 2 カラム)	
s o l	溶液	
t	トリプレット	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	

【0334】

以下の実施例に関して、実施例の化合物は、本明細書に記載の方法、または当技術分野において公知である他の方法を用いて合成した。 40

【0335】

実施例の多様な出発物質、中間体、および化合物は、適切な場合、従来の技術、例えば沈殿、ろ過、結晶、蒸発、蒸留、およびクロマトグラフィーを用いて、単離および精製することができる。別段の言及がない限り、すべての出発物質は商業的供給業者から得られ、さらなる精製なしに使用される。公知の塩形成手順により、化合物から塩を調製することができる。

【0336】

好ましい実施形態による有機化合物は、互変異性現象を示し得ることが理解されるべきである。本明細書内の化学構造は、可能な互変異性体形態の1つを表し得るにすぎないの 50

で、実施例の化合物が、描かれた構造のいずれの互変異性体形態も包含することが理解されるべきである。

【0337】

別段の指示がなければ、分析HPLC条件は以下の通りである：

【0338】

2minLowpHv02：

カラム： Waters Acquity CSH 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50mm

温度： 50 $^{\circ}$ C

移動相： A：水+0.1% TFA B：アセトニトリル+0.1% TFA 10

流量： 1.0 mL/min

勾配： 0.0 min 5% B、0.2~1.55 min 5~98% B、1.55~1.75 min 98% B、1.75~1.8 min 98~5% B

【0339】

2minLowpHv01：

カラム： Waters Acquity CSH 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50mm

温度： 50 $^{\circ}$ C

移動相： A：水+0.1% ギ酸 B：アセトニトリル+0.1% ギ酸 20

流量： 1.0 mL/min

勾配： 0.0 min 5% B、0.2~1.55 min 5~98% B、1.55~1.75 min 98% B、1.75~1.8 min 98~5% B

【0340】

2minLowpHv03：

カラム： Waters Acquity CSH 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50mm

温度： 50 $^{\circ}$ C

移動相： A：水+0.1% ギ酸 B：アセトニトリル+0.1% ギ酸

流量： 1.0 mL/min

勾配： 0.0 min 5% B、0.2~1.8 min 5~98% B、1.8~2.1 min 98% B、2.1~2.3 min 98% B 30

【0341】

2minLC__v001

カラム Waters BEH C18 100 $\times$ 2.1 mm、1.7 μ m

カラム温度 50 $^{\circ}$ C

溶離液 A：H₂O、B：アセトニトリル、両方とも0.1% TFAを含む

流量 0.7 mL/min

勾配 0.25 min 5% B；1.00 minで5%から95% B、0.25 min 95% B 40

【0342】

8minLowpHv01：

カラム： Waters Acquity CSH 1.7 μ m、2.1 $\times$ 100mm

温度： 50 $^{\circ}$ C

移動相： A：水+0.1% ギ酸 B：アセトニトリル+0.1% ギ酸

流量： 0.7 mL/min

勾配： 0.0 min 2% B、0.3~6.5 min 2~98% B、6.5~7.5 min 98% B、7.5~8.0 min 5~98% B

【0343】

10minLowpHv01：

50

カラム： Waters Acquity CSH 1.7 μ m、2.1 $\times$ 100 mm

温度： 50 $^{\circ}$ C

移動相： A：水+0.1%ギ酸 B：アセトニトリル+0.1%ギ酸

流量： 0.7 mL/min

勾配： 0.0 min 2% B、0.5~8.0 min 2~98% B、8.0~9.0 min 98% B、9.0~9.1 min 98~2% B

【0344】

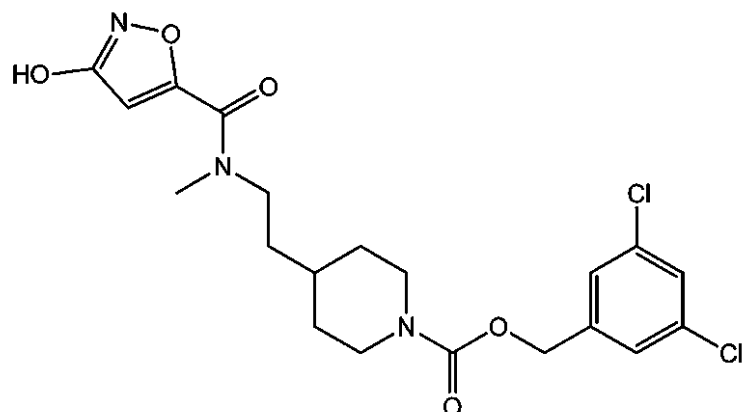
[実施例1]

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0345】

【化66】



20

ステップ1：3,5-ジクロロベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM (80 mL) 中の tert-ブチル (2-(ピペリジン-4-イル)エチル)カルバメート (1.85 g、8.10 mmol)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL、8.10 mmol) および 3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、21(21)、6608~6612;2011、中間体33に従って調製した) (1.940 g、8.10 mmol) を含む混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を 2 M NaOH 溶液 (50 mL) で処理した。有機物を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.3 (1H, s), 7.2 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.5 (1H, s), 4.2 (2H, s), 3.2 (2H, bs), 2.8 (2H, bs), 1.75 (2H, d), 1.5 (11H, m), 1.15 (2H, m)

【0346】

ステップ2：3,5-ジクロロベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ1) (3.5 g、8.11 mmol) の DMF (40 mL) 中溶液を 0 $^{\circ}$ C に冷却した。60%水素化ナトリウム/油状物 (0.487 g、12.17 mmol) を加えた。溶液を 0 $^{\circ}$ C で 15 分間攪拌し、次いで室温に加温した。ヨードメタン (0.761 mL、12.17 mmol) を加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム (20 mL) でクエンチした。混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 $\times$ 200 mL) で抽出した。有機部分を MgSO₄ を用いて乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を DCM 中で 80 g シリカカートリッジに導入し、イソヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出して、標題化合物を得た；

50

LCMS: Rt = 1.58分; MS m/z 345.2および347.2 [M-BOC+H]⁺; 方法2分低pH v 02

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.3 (1H, s), 7.2 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.2 (1H, bs), 3.3 (2H, t), 3.2 (2H, bs), 2.85 (3H, s), 2.8 (2H, bs), 1.8 (2H, d), 1.5 (11H, s), 1.15 (2H, m),

【0347】

ステップ3: 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ2)(2.73g、6.13mmol)のDCM(20mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(19mL、247mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を圧力下濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100mL)に懸濁した。得られた混合物をEtOAc(2×100mL)で抽出した。有機部分をMgSO₄を用いて乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。油状物をDCM中で40gシリカカートリッジに導入し、1%アンモニア水溶液を含有する0~20%MeOH/DCMで溶出して、標題化合物を得た;

LCMS: Rt = 0.83分; MS m/z 354.3および347.3 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 01

¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.45 (1H, s), 7.4 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.2 (2H, d), 2.8 (4H, M), 2.6 (3H, s), 1.8 (2H, d), 1.6 (3H, m), 1.2 (2H, m).

【0348】

ステップ4: 3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

メチル3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキシレート(20.72mg、0.145mmol)、3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ3)(50mg、0.145mmol)および2, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン(20.16mg、0.145mmol)を含むDMF(483μL)中溶液を18時間還流した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機部分を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た;

¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.4 (1H, s), 7.3 (2H, s), 6.35 (1H, d), 5.1 (2H, s), 4.15 (2H, bs), 3.6 (2H, q), 3.2 (3H, d), 2.9 (2H, bs), 1.9 (1H, d), 1.6 (4H, m), 1.1 (2H, m),

LC-MS: Rt 5.24分; MS m/z 456 [M+H]⁺; 方法10分低pH v 01

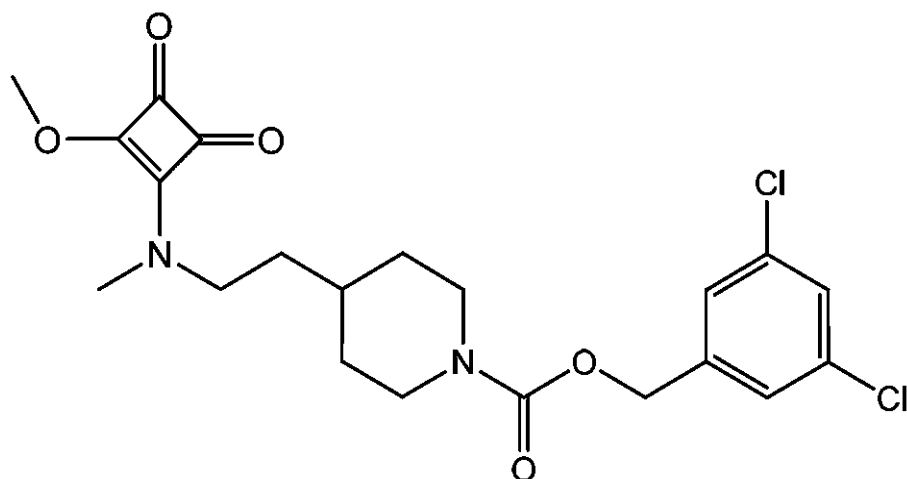
【0349】

[実施例2]

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-((2-メトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0350】

【化 6 7】



10

20

3, 4-ジメトキシシクロブター 3-エン-1, 2-ジオン (20.58 mg、0.145 mmol) およびトリエチルアミン (81 μ l、0.579 mmol) の MeOH (483 μ l) 中溶液を、45℃に30分間加温した。3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例1、ステップ3) (50 mg、0.145 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、粗製の油状生成物を水に溶解し、EtOAcで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮した。粗生成物をMeOHに懸濁し、超音波処理した。得られた白色固体を濾過し、乾燥して、標題化合物を得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.6 (1H, s), 7.45 (2H, s) 5.1 (2H, s), 4.3 (3H, s), 4 (2H, d), 3.65 (1H, t), 3.2 (1H, s), 3.05 (1H, s), 2.8 (1H, bs), 1.7 (2H, bs), 1.55 (2H, bs), 1.5 (1H, bs), 1 (1H, m),

LC-MS: Rt 5.51分; MS m/z 455.6 [M+H]⁺; 方法10分低pH

30

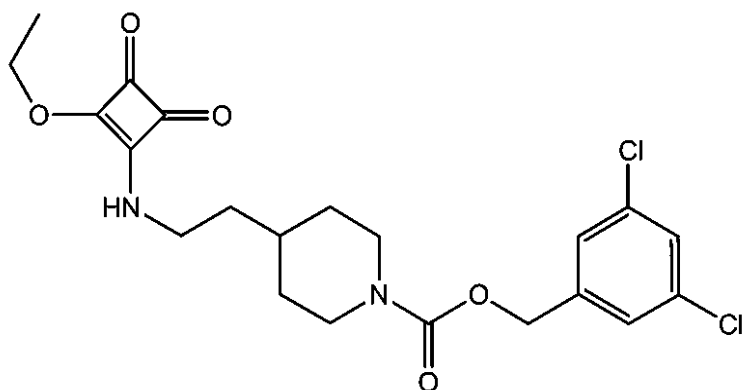
【0351】

[実施例3]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター 1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0352】

【化 6 8】



40

ステップ1: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

実施例 1、ステップ 3 と同様に、3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例 1、ステップ 1) から標題化合物を調製した；

LCMS: Rt = 0.94 分; MS m/z 331.1 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v02

【0353】

ステップ 2: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 2 と同様に、3, 4-ジオキソシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオンおよび 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ 1) から標題化合物を調製した；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.6 (1H, s), 7.4 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.65 (2H, d), 4 (2H, d), 3.55 (1H, bs), 2.8 (2H, bs), 1.7 (2H, d), 1.5 (3H, m), 1.35 (4H, M), 1 (2H, m)

LC-MS: Rt 5.38 分; MS m/z 455 [M+H]⁺; 方法 10 分低 pH v01

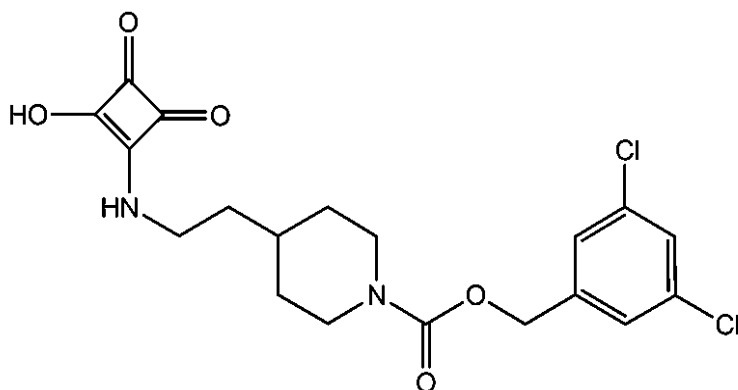
【0354】

[実施例 4]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0355】

[化 69]



3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例 3) (35 mg, 0.077 mmol) および 6M HCl (水溶液) (38.4 μl, 0.077 mmol) を含む THF (256 μl) 中混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を圧力下濃縮して、水性懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、空気乾燥し、EtOAc と水との間で分配した。有機部分を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。分取 LC-MS を用いて更に精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、次いで EtOAc で抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.4 (1H, s), 7.35 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.15 (2H, d), 3.65 (2H, t), 2.9 (2H, bs), 1.85 (2H, d), 1.6 (2H, m), 1.3 (1H, s), 1.15 (2H, m)

LC-MS: Rt 1.39 分; MS m/z 425 [M+H]⁺; 方法 10 分低 pH

【0356】

[実施例 5]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

10

20

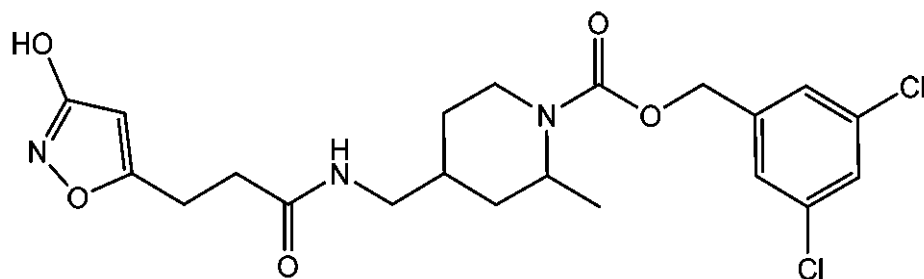
30

40

50

【0357】

【化70】



10

ステップ1：（2-メチルピペリジン-4-イル）メタンアミン

tert-ブチル4-（アミノメチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（2 g、8.76 mmol）およびトリフルオロ酢酸（10 ml、130 mmol）を含むDCM（29.2 ml）中混合物を、室温で1時間攪拌した。得られた混合物をIsolute（登録商標）SCX-2 10 gカートリッジ上に装填し、DCMで洗浄した。生成物をMeOH中7 Mアンモニアで溶出し、減圧下濃縮した。粗製物をEtOHに懸濁し、濾過した。濾液を圧力下濃縮して標題化合物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

20

【0358】

ステップ2：tert-ブチル（（2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）カルバメート

（2-メチルピペリジン-4-イル）メタンアミン（ステップ1）（1.123 g、8.76 mmol）、tert-ブチルジカルボネート（2.237 ml、9.63 mmol）および4-ジメチルアミノピリジン（0.535 g、4.38 mmol）を含むDCM（29.2 ml）中混合物を、室温で18時間攪拌した。得られた混合物をDCMで希釈し、最少量的の水で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LC-MS：Rt 0.45分；MS m/z 227 [M+H]⁺；方法2分低pH v 0 1 30

【0359】

ステップ3：3,5-ジクロロベンジル4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル（（2-メチルピペリジン-4-イル）メチル）カルバメート（ステップ2）（1.15 g、5.04 mmol）および3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート（1.327 g、5.54 mmol）を含むDCM（15 ml）中混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（0.504 ml、5.04 mmol）で処理し、室温で18時間攪拌した。有機部分を分離し、水相をDCM（2×10 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。DCM中の0～20% MeOH中2 Mアンモニアで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、標題化合物を得た；

LC-MS：Rt 1.38分；MS m/z 429 [M+H]⁺；方法2分低pH v 0 1 40

【0360】

ステップ4：3,5-ジクロロベンジル4-（アミノメチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

3,5-ジクロロベンジル4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（ステップ3）（970 mg、2.249 mmol）およびトリフルオロ酢酸（173 μl、2.249 mmol）を含むDC 50

M (7.5 ml) 中混合物を、室温で18時間攪拌した。得られた混合物を10g Isolute (登録商標) SCX-2 カートリッジ上に装填し、MeOHで洗浄した。生成物をMeOH中2Mアンモニアで溶出し、生成物フラクションを減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LC-MS: Rt 0.84分; MS m/z 331 [M+H]⁺; 方法2分低pH__v01

【0361】

ステップ5: 3, 5-ジクロロベンジル 4-((3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート 3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパン酸 (40.2 mg, 0.256 mmol)、3, 5-ジクロロベンジル 4-(アミノメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ4) (84.7 mg, 0.128 mmol)、ヒューニッヒ塩基 (89 μl, 0.511 mmol) および T3P (登録商標) (DMF中50%溶液) (149 μl, 0.256 mmol) を含むDMF (426 μl) 中混合物を、室温で18時間攪拌した。得られた混合物を圧力下濃縮し、水で希釈した。水溶液をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。分取LC-MSを用いて更に精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、次いでEtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.45 (1H, s), 7.35 (2H, s), 5.1 (2H, t), 4 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.2 (2H, m), 3.1 (1H, m), 3 (2H, t), 2.6 (2H, t), 1.85 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.3 (4H, m),

LC-MS: Rt 4.65分; MS m/z 470 [M+H]⁺; 方法10分低pH

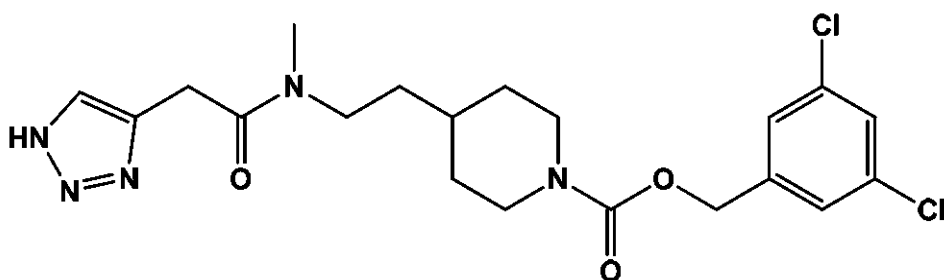
【0362】

[実施例6]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0363】

【化71】



3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例1、ステップ3) (100 mg, 0.290 mmol)、2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)酢酸 (55.2 mg, 0.434 mmol)、T3P (登録商標) (DMF中50%溶液) (338 μl, 0.579 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (101 μl, 0.579 mmol) を含むDMF中混合物を、室温で18時間攪拌した。得られた混合物を圧力下濃縮した。粗製の残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮した。分取LC-MSを用いて更に精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、次いでEtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.75 (1H, bs), 7.5 (1H, s), 7.35 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.15 (2H, bs), 3.9 (2H, s), 3.5 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3 (1H, s), 2.9 (2H, bs), 1.8

(2H, d), 1.5 (3H, m), 1.15 (2H, m)

LC-MS: Rt 4.78分; MS m/z 454 [M+H]⁺; 方法10分低pH

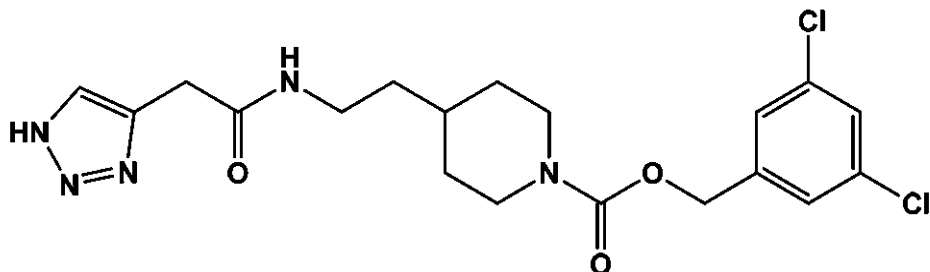
【0364】

[実施例7]

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0365】

【化72】



10

3,5-ジクロロベンジル4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例3、ステップ1)(100mg、0.302mmol)、2-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)酢酸(57.6mg、0.453mmol)、1-プロパンホスホン酸無水物溶液(0.353mL、0.604mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.105mL、0.604mmol)を含むDMF(1mL)中混合物を、室温で18時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を圧力下濃縮した。分取LC-MSを用いて更に精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、次いでEtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た;

20

¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.7 (1H, bs), 7.45 (1H, s), 7.35 (2H, s), 5.1 (2H, s), 4.15 (2H, d), 3.7 (2H, s), 3.25 (2H, t), 2.85 (2H, bs), 1.75 (2H, d), 1.5 (3H, m), 1.1 (2H, m)

30

LC-MS: Rt 4.58分; MS m/z 440 [M+H]⁺; 方法10分低pH

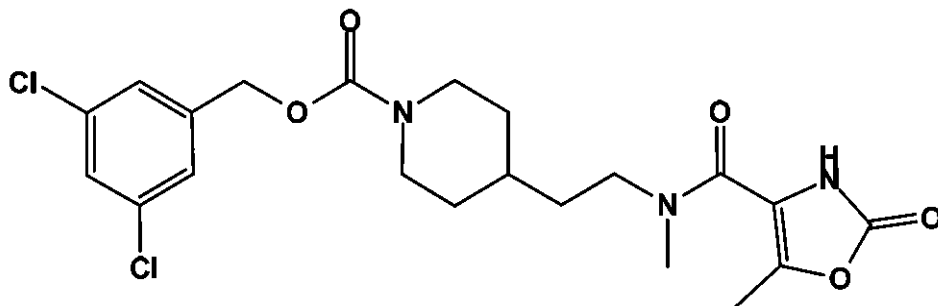
【0366】

[実施例8]

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(N,5-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0367】

【化73】



40

実施例6と同様に、3,5-ジクロロベンジル4-(2-メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例1、ステップ3)および5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸から標題化合物を調製した;

50

LC-MS: Rt 1.22分; MS m/z 470.4および472.4 (M+H)⁺; 方法2分低pH v01。

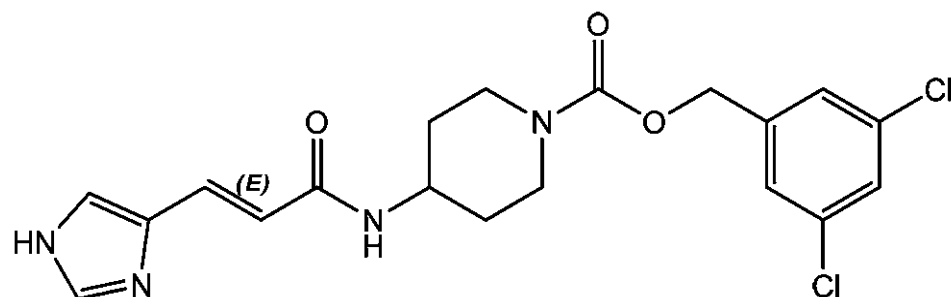
【0368】

[実施例9]

(E)-3,5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0369】

【化74】



10

ステップ1: 3,5-ジクロロベンジル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (5g、24.97mmol)、3,5-ジクロロベンジルアルコール (4.42g、24.97mmol) およびカルボニルジイミダゾール (4.05g、24.97mmol) を含むDMF (83ml) 中混合物を、攪拌しながら50℃で3日間加熱した。得られた混合物を減圧下濃縮した。粗製物をEtOAcに再度溶解し、1M HCl、重炭酸ナトリウムの飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。混合物をイソヘキサン中50~100% EtOAc、次いでEtOAc中1~10% MeOHで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題生成物を得た;

20

LC-MS: Rt 1.26分; MS m/z 303.2 [M-BOC+H]⁺; 方法2分低pH

【0370】

ステップ2: 3,5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3,5-ジクロロベンジル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ1) (5.3098g、13.17mmol) のDCM (20ml) 中溶液に、ジオキサン中4M HCl (33ml、132mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題生成物を塩酸塩として得た;

LC-MS: Rt 0.70分; MS m/z 303.2および305.2 [M+H]⁺; 方法2分低pH

【0371】

ステップ3: (E)-3,5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

ウロカン酸 (122mg、0.883mmol) および3,5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレートHCl塩 (ステップ2) (300mg、0.883mmol) のDCM (2mL) 中溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (169mg、0.883mmol) およびN-メチルモルホリン (0.291mL、2.65mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。得られた混合物をMeOHに溶解し、MeOH、続いてMeOH中2Nアンモニアで溶出するIsolute (登録商標) SCX-2カートリッジ上で精製した。イソヘキサン中0~100% Et

40

50

ＯＡｃ、次いでＥｔ ＯＡｃ中０～１５％Ｍｅ ＯＨを用いて更に精製を行って、標題生成物を固体として得た；

ＬＣ－ＭＳ：Ｒｔ ０．８４分；ＭＳ m/z ４２３．３および４２５．３ $[M+H]^+$ ；方法２分低ｐＨｖ ０．１

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.15-11.90 (1H, br s), 7.67-7.60 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 6.52-6.47 (1H, br d), 5.10 (2H, s), 3.94-3.85 (3H, m), 3.09-2.97 (2H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.44-1.35 (2H, m) (363Kでデータ収集)

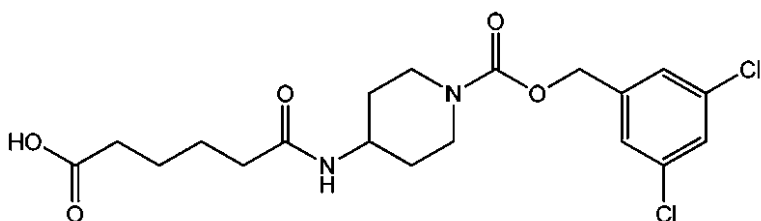
【０３７２】

〔実施例１０〕

６－（（１－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－６－オキソヘキサン酸

【０３７３】

【化７５】



ステップ１：３，５－ジクロロベンジル４－（６－エトキシ－６－オキソヘキサンアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート

アジピン酸モノエチルエステル（１５４ｍｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）および３，５－ジクロロベンジル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレートＨＣｌ塩（実施例９、ステップ２）（３００ｍｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中懸濁液に、ヒューニツヒ塩基（０．７７１ｍＬ、４．４２ｍｍｏｌ）およびＴ３Ｐ（登録商標）（ＤＭＦ中５０％）（１．０３１ｍＬ、１．７６７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間攪拌した。得られた混合物をＥｔ ＯＡｃで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機部分をＭｇＳＯ_４で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。イソヘキサン中０～１００％Ｅｔ ＯＡｃを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

ＬＣ－ＭＳ；Ｒｔ １．２４分；ＭＳ m/z ４５９．１および４６１．１ $[M+H]^+$ ；方法２分低ｐＨｖ ０．１

【０３７４】

ステップ２：６－（（１－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－６－オキソヘキサン酸

３，５－ジクロロベンジル４－（６－エトキシ－６－オキソヘキサンアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１）（１３０ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）／水（１ｍＬ）中懸濁液に、ＬｉＯＨ・Ｈ_２Ｏ（２６．１ｍｇ、０．６２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間攪拌した。得られた混合物を水およびＥｔ ＯＡｃで希釈し、水溶液部分を０．１Ｍ ＨＣｌ溶液（ｐＨ５～６）で酸性化した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄して、標題生成物を得た；

ＬＣ－ＭＳ：Ｒｔ ４．３５分；ＭＳ m/z ４３１．１、４３３．１ $[M+H]^+$ ；方法１０分低ｐＨｖ ０．１

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 12.0 (1H, s), 7.78-7.76 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.42 (2H, s), 5.08 (2H, s), 3.92-3.89 (2H, br d), 3.80-3.70 (1H, m), 3.10-2.87 (2H, br m), 2.2-2.18 (2H, t), 2.07-2.03 (2H, t), 1.77-1.7 (2H, m), 1.54-1.42 (4H, m), 1.32-1.20 (2H, m)

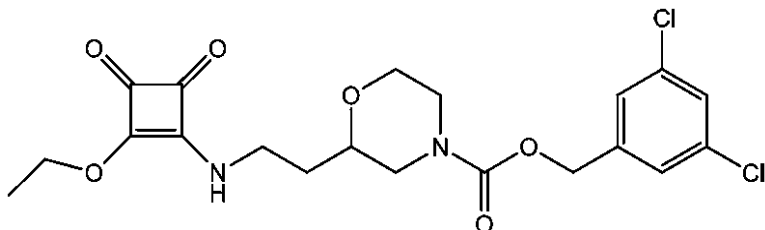
【0375】

[実施例11]

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター
1-エン-1-イル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート

【0376】

【化76】



10

ステップ1: 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)
アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート

tert-ブチル (2-モルホリン-2-イルエチル) カルバメート (3 g、13.03 mmol) を含む DCM (100 ml) 中混合物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml、13.03 mmol) を、続いて 3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (3.43 g、14.33 mmol) を加えた。2相混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を 2M NaOH 溶液 (50 ml) で処理した。反応混合物を分離し、有機部分を $MgSO_4$ で脱水し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

20

LCMS Rt = 1.36 分; MS m/z 433.4 [M+H]⁺; 方法2分低 pH v01。

【0377】

ステップ2: 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-アミノエチル) モルホリン-4-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート (ステップ1) (500 mg、1.154 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (3556 μl、46.2 mmol) を含む DCM (3.8 ml) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、粗生成物を EtOAc で希釈した。混合物を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、有機部分を分離し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た;

30

LC-MS: Rt: 0.72 分; MS m/z 333 [M+H]⁺; 方法2分低 pH v01。

【0378】

ステップ3: 3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター1-エン-1-イル) アミノ) エチル) モルホリン-4-カルボキシレート

3, 4-ジオキシシクロブター3-エン-1, 2-ジオン (77 mg、0.453 mmol) およびトリエチルアミン (253 μl、1.813 mmol) を含む EtOH (1511 μl) 中混合物を、窒素下 40 °C で 20 分間攪拌した。室温に冷却した後、3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-アミノエチル) モルホリン-4-カルボキシレート (ステップ2) (151 mg、0.453 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で更に 30 分間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、EtOAc で希釈した。有機部分を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物をイソヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出する ISCO 4 g カラム上にシリカを用いて乾燥装填した。生成物フラクションを減圧下濃縮して、標題化合物を得た;

40

LC-MS: Rt: 1.18 分; MS m/z 457.0 [M+H]⁺; 方法2分低 pH v01

¹H NMR (400MHz, CDCl₃). δ 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, d), 6.45 (1H, d), 5.10 (2H, s),

50

4.80 (2H, s), 4.00 (3H, d), 3.70 (1H, s), 3.55 (3H, s), 3.10 (1H, s), 2.75 (1H, s), 1.80 (5H, s).

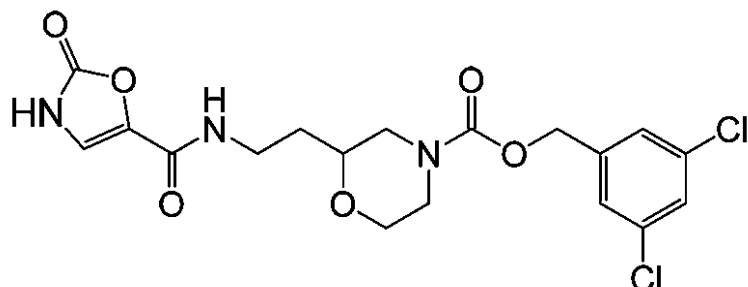
【0379】

[実施例12]

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

【0380】

【化77】



10

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-アミノエチル)モルホリン-4-カルボキシレート (実施例11、ステップ2) (178mg、0.534mmol)、2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸 (実施例21、ステップ1) (68.9mg、0.534mmol)、T3P (登録商標) (DMF中50%) (510mg、0.801mmol)、ヒューニッヒ塩基 (466μl、2.67mmol) を含むDMF (1781μl) 中混合物を室温で攪拌した。更に1当量の2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、粗生成物をEtOAcで希釈した。有機部分をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物をイソヘキサン中0~100% EtOAc (1%酢酸) で溶出するISCO 4gカラム上にシリカを用いて乾燥装填した。生成物フラクションを減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

20

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (2H, d), 7.43 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.95 (3H, d), 3.45 (4H, m), 3.08 (1H, s), 1.70 (3H, m), 1.40 (1H, q).

30

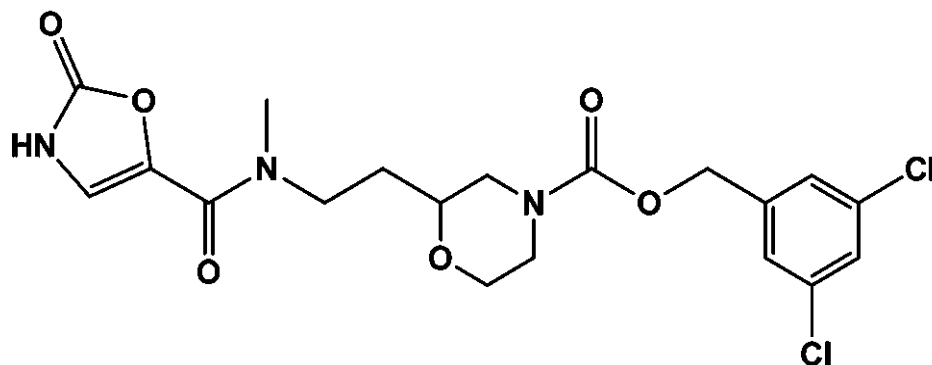
【0381】

[実施例13]

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

【0382】

【化78】



40

ステップ1：3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

50

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート (実施例 11、ステップ 1) (1 g、2.308 mmol) および水素化ナトリウム (油中 60%) (0.111 g、2.77 mmol) を含む DMF (20 mL) 中混合物を、0 °C で 15 分間攪拌した。ヨードメタン (0.216 mL、3.46 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチすると、懸濁液が生成した。懸濁液を H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機部分を分離し、H₂O (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；
 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (1H, s), 7.25 (2H, s), 5.15 (2H, s), 3.50 (1H, d), 2.85 (2H, s), 2.75 (2H, s), 1.70 (9H, s), 1.35 (6H, t), 0.85 (3H, d).

10

【0383】

ステップ 2：3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(メチルアミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート (ステップ 1) (0.9984 g、2.232 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (6.88 mL、89 mmol) を含む DCM (7.44 mL) 中混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (7.44 mL) で希釈し、水で、続いて飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機部分を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。
 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, s), 5.10 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.60 (2H, t), 3.20 (3H, t), 2.75 (3H, s), 1.90 (2H, d), 1.65 (1H, t), 1.30 (1H, s).

20

【0384】

ステップ 3：3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(メチルアミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート (ステップ 2) (169 mg、0.487 mmol)、2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸 (実施例 21、ステップ 1) (161 mg、0.487 mmol)、T3P (登録商標) (DMF 中 50%) (426 μL、0.730 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (425 μL、2.433 mmol) を含む DMF (1622 μL) 中混合物を、室温で 20 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機部分を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物をイソヘキサン中 0~100% EtOAc (1% 酢酸) で溶出する ISCO 4 g カラム上にシリカを用いて乾燥装填した。生成物フラクションを減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

30

LC-MS：Rt：0.48 分；MS m/z 458 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH_v01。

1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.40 (1H, s), 7.35 (2H, d), 5.15 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.70 (1H, s), 3.55 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.10 (4H, m), 2.85 (1H, m), 1.80 (2H, d), 1.35 (1H, d).

40

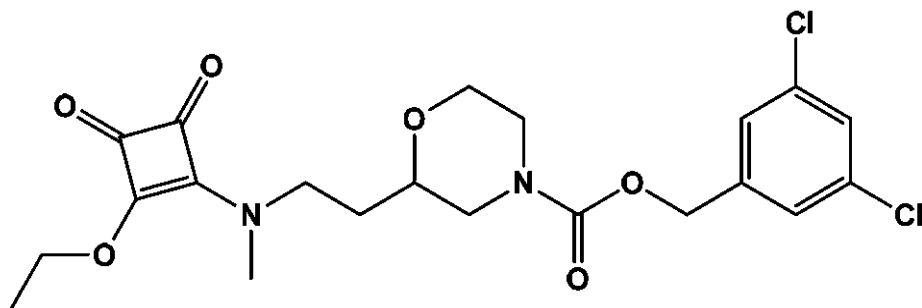
【0385】

[実施例 14]

3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブター 1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート

【0386】

【化 7 9】



10

3, 4-ジエトキシシクロブタ-3-エン-1, 2-ジオン (29.0 μ l、0.196 mmol) およびトリエチルアミン (1093 μ l、7.84 mmol) を含む EtOH (654 μ l) 中混合物を、40℃で20分間攪拌した。反応物を室温に再度冷却し、3, 5-ジクロロベンジル 2-(2-(メチルアミノ)エチル) モルホリン-4-カルボキシレート (実施例 13、ステップ 2) (68.1 mg、0.196 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、分取 LC-MS を用いて精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、次いで EtOAc で抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (1H, s), 7.25 (2H, s), 5.10 (2H, s), 4.40 (3H, s), 3.90 (4H, s), 3.5 (3H, s), 3.35 (1H, s), 3.15 (1H, s), 3.05 (1H, s), 2.70 (1H, s), 1.25 (4H, s), 0.90 (1H, s).

【0387】

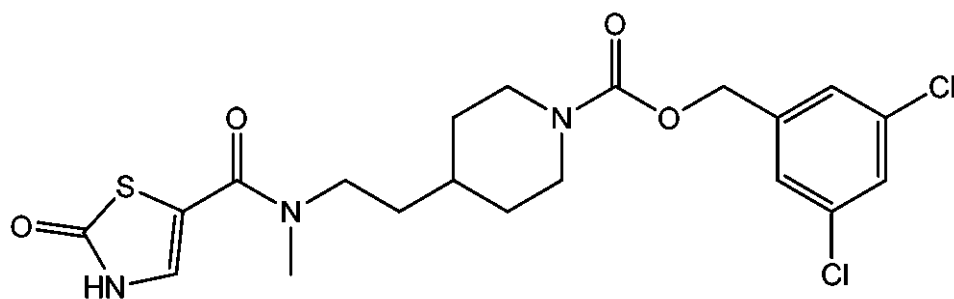
[実施例 15]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0388】

【化 8 0】

30



40

ステップ 1: 2-メトキシチアゾール-5-カルボン酸

tert-ブチル 2-クロロチアゾール-5-カルボキシレート (100 mg、0.455 mmol) の MeCN (880 μ l) および MeOH (880 μ l) 中溶液に、MeOH 中 5.4 M NaOMe (337 μ l、1.821 mmol) を、続いて 2 M NaOH (881 μ l、1.762 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃に終夜加熱し、室温に冷却した後、混合物を減圧下蒸発させた。残渣を最少量の 6 M 塩酸水溶液で酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、高真空乾燥機中で終夜乾燥して、標題化合物を得た；

LCMS: Rt 0.68 分 MS m/z 160.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 方法 2 分低 pH v01

【0389】

ステップ 2: 2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-カルボン酸

50

2-メトキシチアゾール-5-カルボン酸（ステップ1）（45.5mg、0.286mmol）をMeOH（2ml）に可溶化し、MeOH中5.4M NaOMe（212μl、1.143mmol）で、続いて2M NaOH（572μl、1.143mmol）で処理した。反応混合物を終夜還流させ、室温に冷却した後、溶媒を減圧下蒸発させた。残渣を6M塩酸水溶液で酸性化し、水層をEtOAcで抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、淡黄色固体を得た。

LCMS：Rt 0.33分 MS m/z 146.1 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01
【0390】

ステップ3：3,5-ジクロロベンジル4-（2-（N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボン酸（33mg、0.227mmol）および3,5-ジクロロベンジル4-（2-（メチルアミノ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（実施例1、ステップ3）（79mg、0.227mmol）をDMF（1ml）に溶解し、DIPEA（159μl、0.909mmol）で処理した。反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いでDMF中50%T3P（登録商標）溶液（265μl、0.455mmol）で処理し、室温で終夜攪拌を続けた。反応混合物を減圧下蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解し、10%クエン酸で洗浄した。有機層をMgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させた。得られた粗製物を最少量のDCMに可溶化し、予めDCMで加湿しておいた1g Isolute（登録商標）SCX/P EAXカートリッジ上に装填し、MeOHで溶出し、生成物フラクションを減圧下蒸発させた。分取LC-MSを用いて更に精製を行って、少量のTFAと共に標題化合物を得た。TFAを除去するため、混合物をEtOAcに溶解し、水で洗浄し、MgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、蒸発させて、油状物を得た。油状物を高真空乾燥機中で終夜乾燥して、標題化合物を得た；

LCMS：Rt 1.26分 MS m/z 472.1 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01
NMR: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.28 (2H, s), 5.09 (2H, s), 4.18 (2H, m), 3.54 (2H, t), 3.17 (3H, s), 2.83 (2H, br m), 1.76 (2H, d), 1.60 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.22 (2H, m).

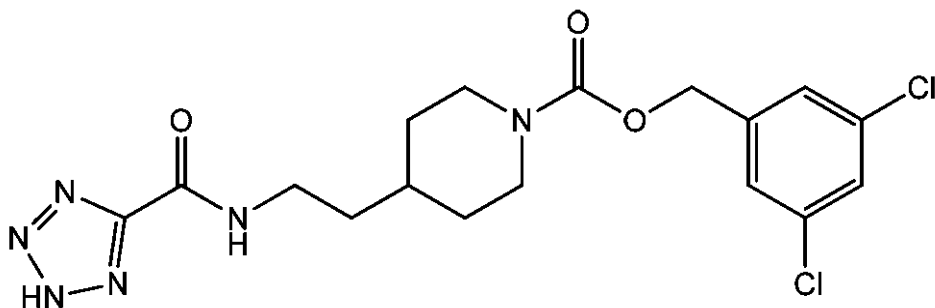
【0391】

【実施例16】

3,5-ジクロロベンジル4-（2-（2H-テトラゾール-5-カルボキサミド）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0392】

【化81】



窒素下、塩化オキサリル（58μl、0.657mmol）をMeCN（0.5ml）に溶解し、-20℃に冷却した。DMF（25μl、0.329mmol）を加え、反応混合物を15分間攪拌した。カリウム5-カルボキシテトラゾール-1-イド（50mg、0.329mmol）を加え、反応混合物を更に20分間攪拌した。3,5-ジクロロベンジル4-（2-アミノエチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（実施例3、ステップ1）（109mg、0.329mmol）およびピリジン（32μl、0.394m

mol) の MeCN (2 ml) 中懸濁液を加え、室温に加温した後、反応混合物を 1 時間加熱還流し、次いで冷却した。混合物を減圧下蒸発させ、粗生成物を分取 LC-MS により精製した。生成物フラクションを減圧下蒸発させ、残渣を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、MgSO₄ (無水物) で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、標題生成物を得た。

LCMS: Rt 1.30 分 MS m/z 427.6 [M+H]⁺ 方法 2 分低 pH v 0.1
NMR: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (1H, s), 7.32 (1H, t), 7.27 (2H, s), 5.09 (2H, s), 4.21 (2H, br s), 3.64 (2H, q), 2.83 (2H, br s), 1.81 (2H, d), 1.71-1.55 (3H, m), 1.30-1.20 (4H, m - 2つの余分なプロトンが試料中の不純物から見える)。

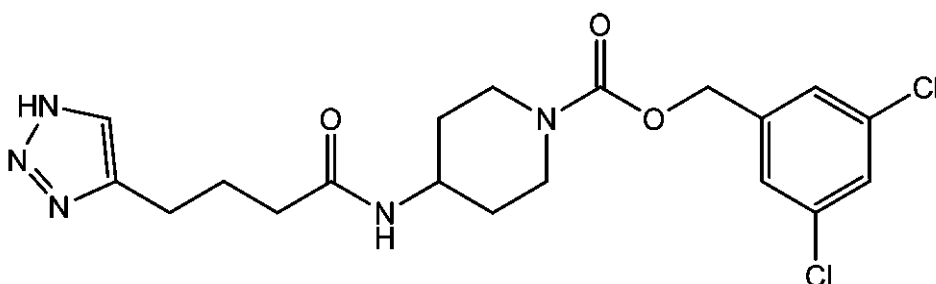
【0393】

[実施例 17]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0394】

【化 82】



ステップ 1: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (2.0 g, 9.99 mmol) の DCM (40 ml) 中溶液を、重炭酸ナトリウム溶液 (50 ml, 9.99 mmol) で、続いて 3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (2.392 g, 9.99 mmol) の DCM (10 ml) 中溶液で処理した。気体の発生が止むまで、反応混合物を室温で激しく攪拌した。有機層を分離し、MgSO₄ (無水物) で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、標題化合物を無色油状物として得、これを静置すると固化した；

LCMS: Rt 1.38 分 MS m/z 303.2 [M+H-Boc]⁺ 方法 2 分低 pH v 0.1

【0395】

ステップ 2: 3, 5-ジクロロベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 1) (3.53 g, 8.75 mmol) を DCM (20 ml) に溶解した。ジオキサン中 4M HCl (22 ml, 88 mmol) を加えると、白色固体が生成した。気体の発生が止んだ後、DCM (20 ml) を加え、反応混合物を 4 時間激しく攪拌した。得られた混合物を濾過し、白色固体を減圧下真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物を塩酸塩として得た；

LCMS: Rt 0.75 分 MS m/z 303.1 [M+H]⁺ 方法 2 分低 pH v 0.1

【0396】

ステップ 3: 4-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸

アジ化ベンジル (2.82 ml, 21.18 mmol) を tert-ブタノール (212 ml) および水 (212 ml) に溶解した。ヘキサ-5-イン酸 (2.337 ml, 21.18 mmol) を、続いて酢酸銅 (II) (385 mg, 2.118 mmol) および L-アスコルビン酸ナトリウム (837 mg, 4.24 mmol) を加え、反応混合物

を72時間激しく攪拌した。塩化ナトリウム（固体）を反応混合物に、続いてEtOAc（100ml）に加えた。相を分離し、水層をEtOAcで更に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、標題化合物を得た；

LCMS：Rt 0.81分 MS m/z 246.5 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01【0397】

ステップ4：4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸

4-（1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸（ステップ3）（5.34g、21.77mmol）をEtOH（435ml）に溶解し、75mmの10%Pd/C触媒カートリッジに通して再循環し、H-キューブ連続流通式水素化を用い60℃、30bar圧力で72時間水素化した。反応混合物を減圧下蒸発させて、

10

標題化合物を得た；
LCMS：Rt 0.33分 MS m/z 156.2 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01【0398】

ステップ5：3, 5-ジクロロベンジル4-（4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸（ステップ4）（882mg、4.95mmol）および3, 5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩（ステップ2）（1.5g、4.95mmol）をDMF（20ml）に懸濁した。DIPEA（4.32ml、24.74mmol）を加え、全ての成分が溶液になるまで、反応混合物を攪拌した。DMF中50%T3P（登録商標）溶液（5.78ml、9.89mmol）を加え、反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、10%クエン酸で2回洗浄した。水性クエン酸洗液をDCM（3×）で抽出し、合わせた抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をEtOAc中0~10%MeOHの濃度勾配溶媒システムを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物をジエチルエーテル中で72時間かけて攪拌することにより更に精製した。混合物を濾過し、固体を真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物を得た；

20

LCMS：Rt 1.06分 MS m/z 440.2 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01

NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 15.09-14.21 (1H, br s), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.56 (1H, d), 7.41 (2H, d), 5.06 (2H, s), 3.89 (2H, m), 3.76 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.61 (2H, t), 2.08 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.24 (2H, m).

30

【0399】

3, 5-ジクロロベンジル4-（4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレートの結晶化：

磁気攪拌子および温度計を500mL丸底フラスコ中に装着した。4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸（10g、64.45mmol）およびDCM（200mL）を加え、全体を窒素で3回脱気した。懸濁液を攪拌し、氷浴で0~4℃に冷却した。トリエチルアミン（24.26g、241.69mmol）を10分内に滴下添加した。懸濁液中の固体が溶解し、無色溶液を得た。DCM（15mL）中のジフェニルホスフィン酸クロリド（15.25g、64.45mmol）を15分内に滴下添加し、温度を5℃未満に維持した。混合物を0~4℃で1時間攪拌し、次いで0.5時間かけて室温（約25℃）にゆっくり加温し、次いで0.5時間攪拌した。次いで反応混合物を氷浴を用いて0~4℃に冷却した。3, 5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩（53.71mmol、1.0当量）を一度に加えた。次いで混合物を4~7℃で0.5時間攪拌し、次いで室温にゆっくり加温し、終夜（約16時間）攪拌した。水（200mL）を加え、全体を20分間攪拌した。水層を分離除去し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液200mLおよび水200mLで2回洗浄した。次いで有機層を真空下濃縮して、薄黄色粘着性油状物を得た。EtOAc（200mL）を加えて油状物を溶解した。溶液を60±5℃に加熱し、次いで10±5℃に3時間で冷却した。

40

50

全体を濾過して固体を集めた。固体を冷却した E t O A c (4 0 m L、約 1 0 °C) で洗浄した。湿ったケーキを真空下 7 0 ± 5 °C で終夜 (約 1 6 時間) 乾燥して、白色結晶を生成物として得た (2 0 . 5 g) 。

¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆), δ (ppm), 14.4-15.1 (br, 1H), 7.78 (d, J = 8Hz, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.89, 2.95 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 2.61 (t, J = 8Hz, 2H), 2.08 (t, J = 8Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71, 1.23 (m, 4H) .

D S C : ピーク 1 3 1 . 2 2 °C。

X R P D スペクトル :

【 0 4 0 0 】

10

【表 1】

角度[2-θ°]	d値	強度	強度%
13.45429	6.57565	64.0	27.1
14.17113	6.24460	68.8	29.1
17.31059	5.11849	128	54.3
17.86020	4.96220	149	63.3
18.49555	4.79315	69.4	29.4
19.53098	4.54132	135	57.0
20.04842	4.42526	165	69.7
20.73247	4.28077	67.8	28.7
21.62282	4.10647	153	64.6
21.81670	4.07042	182	77.0
22.67593	3.91809	119	50.6
23.14282	3.84009	106	45.0
23.46343	3.78834	234	99.1
24.04106	3.69861	236	100.0
24.73491	3.59641	101	43.0
25.59919	3.47691	94.7	40.1
25.89500	3.43786	115	48.8
27.16325	3.28016	113	47.8
28.24944	3.15645	105	44.4
29.12700	3.06332	66.0	28.0
31.18175	2.86598	49.3	20.9
32.07114	2.78850	77.5	32.8
2.37963	2.76264	83.2	35.2
32.72622	2.73417	70.0	29.6
38.15152	2.35691	46.3	19.6
16.04983	5.51762	59.0	25.0

20

30

40

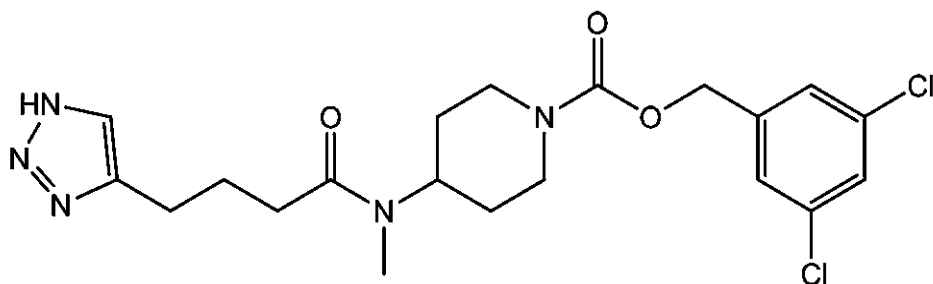
【 0 4 0 1 】

[実施例 1 8]

3 , 5 - ジクロロベンジル 4 - (N - メチル - 4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ブタンアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 4 0 2 】

【化 8 3】



10

ステップ 1：3, 5-ジクロロベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルメチル (ピペリジン-4-イル) カルバメート (1.25 g、5.83 mmol)、3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (1.537 g、6.42 mmol) および飽和重炭酸ナトリウム (0.583 ml、5.83 mmol) の DCM (15 ml) 中溶液を、室温で 72 時間攪拌した。得られた混合物を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、圧力下濃縮して標題化合物を得、これを更には精製せずに使用した。

【0403】

ステップ 2：3, 5-ジクロロベンジル 4-(メチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM (13 ml) 中の 3, 5-ジクロロベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.4 g、5.75 mmol) をジオキサン中 4M HCl (14.38 ml、57.5 mmol) で処理して、無色溶液を得た。混合物を室温で 3.5 時間攪拌し、次いで減圧下濃縮して標題化合物を得、これを更には精製せずに使用した；

LC-MS：Rt 0.73 分；MS m/z 315 $[M+H]^+$ ；方法 2 分低 pH v 01

【0404】

ステップ 3：3, 5-ジクロロベンジル 4-(N-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート

4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタン酸 (実施例 17、ステップ 4) (200 mg、1.289 mmol) および 3, 5-ジクロロベンジル 4-(メチルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 2) (456 mg、1.289 mmol) を DMF (6 ml) に溶解し、DIPEA (1.126 ml、6.45 mmol) で、続いて DMF 中 50% T3P (登録商標) (1.505 ml、2.58 mmol) で処理した。室温で 9 日間攪拌した後、混合物を減圧下蒸発させた。粗生成物を DCM に可溶化し、10% クエン酸で洗浄した。有機部分を相分離カートリッジに通し、濾液を減圧下蒸発させた。粗製の残渣を EtOAc 中 0~10% MeOH で溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た；

LCMS：Rt 1.18 分 MS m/z 454.2 $[M+H]^+$ 方法 2 分低 pH v 01
NMR ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.39 (2H, d), 5.09 (2H, s), 4.10 (2H, d), 2.90 (2H, t), 2.74 (3H, s), 2.69 (2H, t), 2.37 (2H, t), 1.88 (2H, m), 1.56 (5H, m) (363K で実施)

【0405】

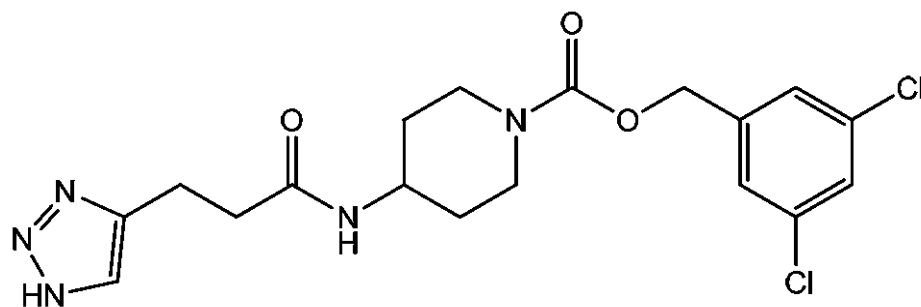
[実施例 19]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0406】

40

【化 8 4】



10

ステップ1：3-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン酸

ベンジルアジド(2.82ml、21.18mmol)をtert-ブタノール(212ml)および水(212ml)に溶解した。ペンター4-イン酸(2.078g、21.18mmol)を、続いて酢酸銅(II)(385mg、2.118mmol)およびL-アスコルビン酸ナトリウム(837mg、4.24mmol)を加え、反応混合物を終夜激しく攪拌した。塩化ナトリウム(固体)を反応混合物に、続いてEtOAcに加えた。相を分離し、水層をEtOAcで更に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄(無水物)で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させ、真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物を得た；

20

LCMS：Rt 0.76分 MS m/z 232.2 [M+H]⁺ 方法2分低pH v 0.1

【0407】

ステップ2：3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン酸

3-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン酸(ステップ1)(4.37g、18.90mmol)をEtOHに溶解し、活性炭(1.13g)およびセライト(登録商標)(濾過材)と共に10分間攪拌した。反応混合物を濾過し、400mLのDuranボトル中に移した。無色溶液を30bar圧力および70℃で24時間H-キューブ(連続流通式水素化)に通して連続サイクルで設定した。得られた物質を減圧下濃縮し、粗生成物をエーテルに懸濁し、濾過して、標題化合物を得た；

30

【0408】

ステップ3：3,5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン酸(ステップ2)(42mg、0.294mmol)および3,5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(実施例17、ステップ2)(100mg、0.294mmol)をDMF(1ml)に溶解し、DIPEA(257μl、1.472mmol)で、続いてDMF中50%T3P(登録商標)溶液(344μl、0.589mmol)で処理した。反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。粗生成物をDCMに溶解し、10%クエン酸で洗浄した。有機部分を分離し、MgSO₄(無水物)で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させた。EtOAc中0~10%MeOHで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た；

40

LCMS：Rt 1.05分 MS m/z 426.1 [M+H]⁺ 方法2分低pH v 0.1
¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.00 (1H, d), 7.67 - 7.49 (1H, br m), 7.40 (1H, t), 7.34 (2H, d), 5.10 (2H, s), 4.07 (2H, d), 3.91 - 3.81 (1H, m), 3.04 (4H, m), 2.56 (2H, t), 1.84 (2H, dd), 1.34 (2H, m).

【0409】

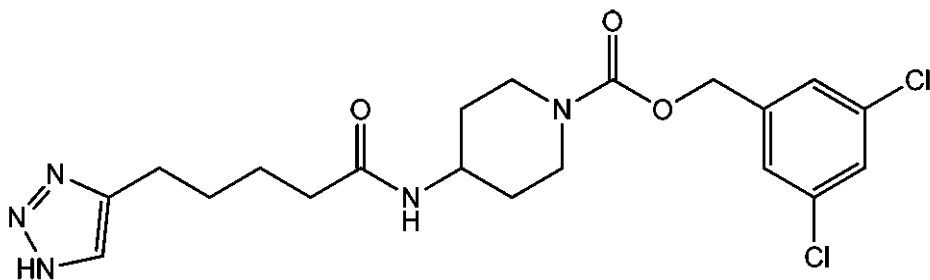
[実施例20]

3,5-ジクロロベンジル4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペントナンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0410】

50

【化 8 5】



10

ステップ 1：1-（アジドメチル）-4-メトキシベンゼン

DMF（40 mL）中の 4-メトキシベンジルクロリド（8.52 mL、62.8 mmol）に、アジ化ナトリウム（4.08 g、62.8 mmol）を加えた。生成した懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物をエーテル（400 mL）で希釈し、水（2 × 200 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を乾燥（MgSO₄）し、減圧下濃縮（水浴温度 20 °C）して、標題化合物を得た；

【0411】

ステップ 2：5-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸

1-（アジドメチル）-4-メトキシベンゼン（259 mg、1.585 mmol）を t-BuOH（15.9 mL）に可溶化した。ヘプター-6-イン酸（201 μL、1.585 mmol）を、続いて水（15.9 mL）、酢酸銅（28.2 mg、0.159 mmol）および L-アスコルビン酸ナトリウム（63 mg、0.317 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 72 時間攪拌した。塩化ナトリウムを加え、混合物を激しく攪拌した。EtOAc を加え、相を分離した。水層を EtOAc で再度抽出し、合わせた有機物を木炭および MgSO₄（無水物）で処理し、5 分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下蒸発させて、標題化合物を得た；

20

LCMS：Rt 0.87 分 MS m/z 290.3 [M+H]⁺ 方法 2 分低 pH v 0.1

【0412】

ステップ 3：5-（1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸

30

5-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸（464 mg、1.604 mmol）を EtOH（32.1 mL）に可溶化し、H-キューブ装置を用い 10% Pd/C catcart カートリッジ（小）で 30 bar、70 °C にて水素化した。反応混合物を終夜再循環し、次いで減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LCMS：Rt 0.54 分 MS m/z 170.1 [M+H]⁺ 170.1 方法 2 分低 pH v 0.1

【0413】

ステップ 4：3,5-ジクロロベンジル 4-（5-（1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

40

5-（1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸（ステップ 3）（50 mg、0.294 mmol）および 3,5-ジクロロベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩（実施例 17、ステップ 2）（100 mg、0.294 mmol）を DMF（1 mL）に溶解した。DIPEA（257 μL、1.472 mmol）を、続いて DMF 中 50% T3P（登録商標）溶液（344 μL、0.589 mmol）を加えた。反応混合物を室温で 96 時間攪拌し、減圧下濃縮した。粗生成物を DCM に溶解し、10% クエン酸で洗浄した。有機部分を分離し、MgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させた。分取 HPLC により精製して生成物フラクションを得、これを濃縮して、残渣を得た。残渣を DCM に溶解し、最少の水で洗浄し、MgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、標題化合物を得た；

50

LCMS Rt 1.10分 MS m/z 454.2 [M+H]⁺ 方法2分低pH v 0.1
 1H NMR (400MHz, MeOD-d4) δ 8.09 (1/4H, s), 7.99 (1/2H, d), (交換のため) 7.56 (1H, s) 7.41 (1H, t), 7.34 (2H, d), 5.11 (2H, s), 4.10 (2H, d), 3.86 (1H, m), 3.110-02.89 (2H, br m), 2.76 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.38 (2H, m).

【0414】

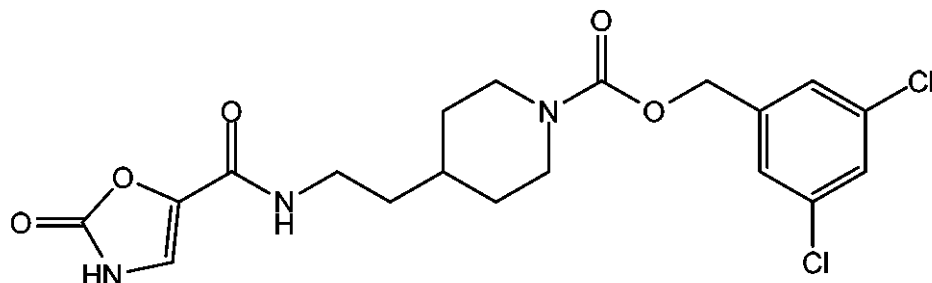
[実施例21]

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0415】

10

【化86】



20

ステップ1: 2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸

エチル2-クロロオキサゾール-5-カルボキシレート (1.816g、10.34mmol)をMeCN(20ml)およびMeOH(20ml)に可溶化した。ナトリウムメトキシド(9ml、MeOH中25%溶液、41.4mmol)を加え、反応混合物を終夜加熱還流した。溶媒を減圧下除去し、粗生成物をMeOH(20ml)および2M NaOH(水溶液)(20ml)に溶解し、室温で終夜攪拌した。得られた混合物を1M

HClで酸性化し、減圧下蒸発させた。残渣を最少量の5M HClで摩砕し、濾過した。固体を氷片(約10ml)を用いてスラリー化し、濾過し、水で洗浄し、高真空下乾燥して、標題化合物を得た；

30

LCMS: Rt 0.26分 MS m/z 127.8 [M-H]⁻ 方法2分低pH v 0.1

【0416】

ステップ2: tert-ブチル4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例20ステップ4と同様に、2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸(ステップ1)およびtert-ブチル4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートから標題化合物を調製した；

LCMS: Rt 0.95分 MS m/z 338.4 [M-H]⁻ 方法2分低pH v 0.1

【0417】

ステップ3: 2-オキソ-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド

40

tert-ブチル4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ2)(257.8mg、0.760mmol)をDCM(1.5ml)に可溶化した。ジオキサン中4M HCl(1.9ml、7.60mmol)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。全ての気体の発生が止んだ後、反応混合物をMeOHに可溶化し、減圧下蒸発させて、標題化合物を得た；

【0418】

ステップ4: 3,5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

2-オキソ-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド(ステップ3)(210mg、0.76mmol)をDCM(2ml)に懸濁した。DIPEA(265μl、1.52mmol)を加え、反応混合物を超音波処理して溶解させた。DCM(2ml)中の3,5-ジクロロベンジルカルボクロリデート(182mg、0.76mmol)を加え、混合物を室温で終夜激しく攪拌した。得られた混合物をDCMで希釈し、クエン酸(乳濁液が生成した)で洗浄した。ブラインを加え、有機物を分離し、MgSO₄(無水物)で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させた。粗生成物をイソヘキサン中75~100%EtOAcで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た；

LCMS: Rt 1.17分 MS m/z 442.4 [M+H]⁺ 方法2分低pH v 0 0 1

¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.41 (2H, s), 7.34 (2H, d), 5.11 (2H, s), 4.20 - 4.08 (2H, br m), 3.38 (2H, t), 2.96 - 2.76 (2H, br m), 1.80 (2H, d), 1.55 (3H, m), 1.15 (2H, m).

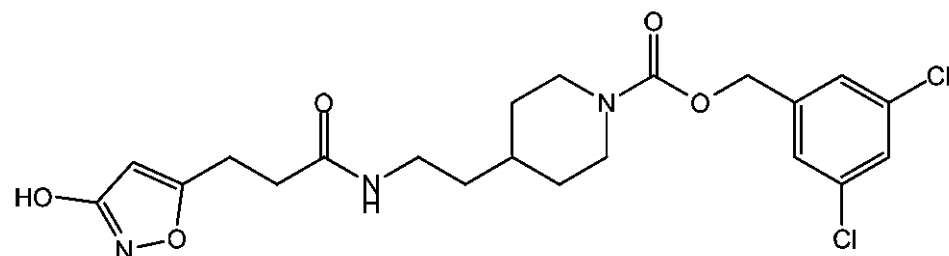
【0419】

[実施例22]

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0420】

【化87】



ステップ1: tert-ブチル4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例21(ステップ2)と同様に、市販されている3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパン酸およびtert-ブチル4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートから標題化合物を調製した；

LCMS: Rt 0.98分 MS m/z 368.5 [M+H]⁺ 方法2分低pH v 0 0 1

【0421】

ステップ2: 3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)プロパンアミド

実施例21ステップ3と同様に、tert-ブチル4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ1)から標題化合物を調製した；

【0422】

ステップ3: 3,5-ジクロロベンジル4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)プロパンアミド(ステップ2)(201mg、0.662mmol)をDCM(2ml)に懸濁した。2M NaOH(1ml、2.00mmol)を加え、反応混合物を攪拌した。混合物に3,5-ジクロロベンジルカルボクロリデート(158mg、0.662mmol)のDCM(1ml)中溶液を加え、反応混合物を終夜激しく攪

10

20

30

40

50

拌した。得られた混合物をDCMで希釈し、クエン酸で洗浄した。有機物を分離し、減圧下蒸発させた。粗製の残渣をDMSOに溶解し、分取HPLCにより精製した。生成物フラクションを減圧下濃縮し、EtOAcと水との間で分配した。有機物を分離し、MgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させ、高真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物を得た；

LCMS：Rt 1.17分 MS m/z 470.1 [M+H]⁺ 方法2分低pH v 0.1
 1H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.04 (1/4H, s), (交換のため) 7.41 (1H, t), 7.34 (2H, d), 5.72 (1H, s), 5.10 (2H, s), 4.13 (2H, m), 3.24 (1H, t), 2.87 (4H, m), 2.54 (2H, t), 1.74 (2H, d), 1.44 (3H, m), 1.11 (2H, m) (1Hは溶媒ピークに隠れている)。

【0423】

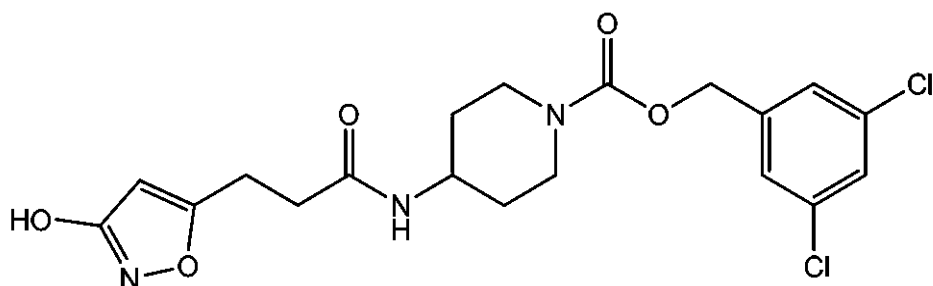
10

[実施例23]

3,5-ジクロロベンジル4-(3-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0424】

【化88】



20

実施例21（ステップ4）と同様に、市販されている（ヒドロキシイソキサゾール-5-イル）プロパン酸および3,5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩（実施例17、ステップ2）から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 1.10分 MS m/z 442.1 [M+H]⁺ または 440.2 [M-H]⁻ 方法2分低pH v 0.1

【0425】

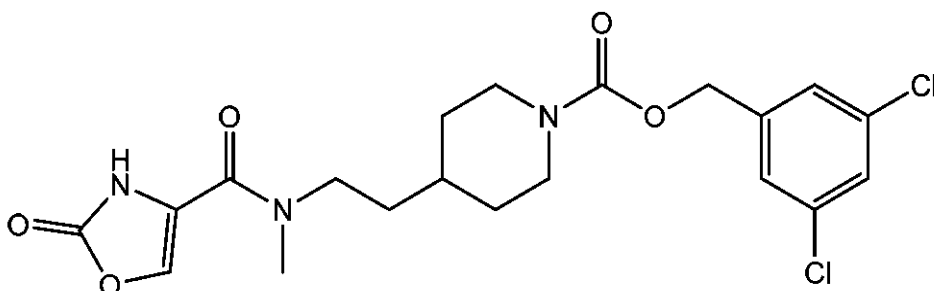
30

[実施例24]

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0426】

【化89】



40

ステップ1：2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸

実施例30ステップ6と同様に、エチル2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキシレートから標題化合物を調製した；

LC-MS：Rt 0.32分；MS m/z 130.4 (M+H)⁺；方法2分低pH v 0.1

50

【0427】

ステップ2：3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例15ステップ3と同様に、2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボン酸(ステップ1)および3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例1、ステップ3)から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 1.21分 MS m/z 454.4 [M-H]⁻ 方法2 低pH v01

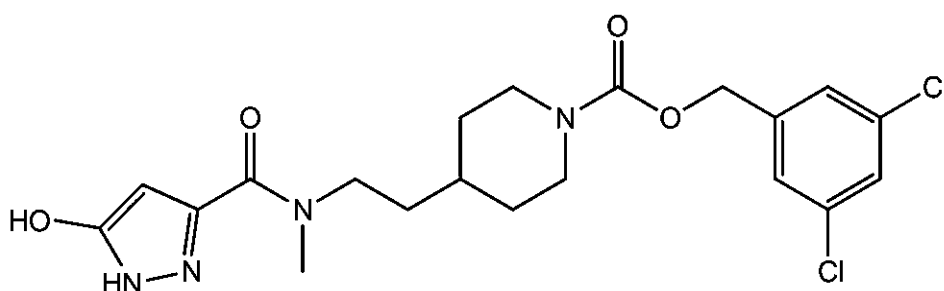
【0428】

[実施例25]

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0429】

【化90】



実施例15ステップ3と同様に、市販されている5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸および3, 5-ジクロロベンジル4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例1、ステップ3)から標題化合物を調製した；

LCMS Rt 1.17分 MS m/z 455.5 [M+H]⁺ 方法2 低pH v01

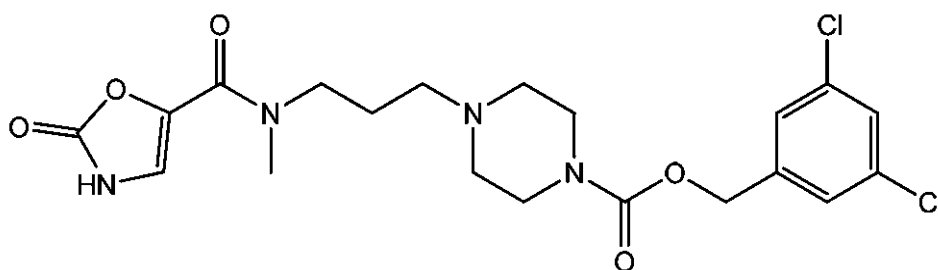
【0430】

[実施例26]

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0431】

【化91】



ステップ1：1-tert-ブチル4-(3, 5-ジクロロベンジル)ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート

1-Boc-ピペラジン(2.0g、10.74mmol)のDCM(30ml)中溶液を、2M NaOH(水溶液)(10.74ml、21.48mmol)で処理し、室温で攪拌した。3, 5-ジクロロベンジカルボノクロリデート(2.57g、10.74mmol)のDCM(10ml)中溶液を加え、室温で2.5時間攪拌を続けた。得られた混合物を分離し、有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化

10

20

30

40

50

合物を白色固体として得た；

LCMS：Rt 1.42分 MS m/z 291.4 $[M+H-Boc]^+$ 方法2分低pH v01

【0432】

ステップ2：3, 5-ジクロロベンジルピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(3, 5-ジクロロベンジル)ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート(ステップ1)(4.093g、10.51mmol)をDCM(20ml)に可溶化した。ジオキサン中4M HCl(26ml、105mmol)を加え、気体の発生が止むまで、反応混合物を攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、NaOH(水溶液)で処理してpH14にした。有機部分を分離し、MgSO₄(無水物)で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、標題化合物を得た；

10

LCMS：Rt 0.69分 MS m/z 289.3 $[M+H]^+$ 方法2分低pH v01

【0433】

ステップ3：tert-ブチルメチル(3-オキソプロピル)カルバメート

市販されているtert-ブチル(3-ヒドロキシプロピル)(メチル)カルバメート(1.858g、9.82mmol)をDCM(40ml)に可溶化し、重炭酸ナトリウム(4.12g、49.1mmol)で、続いてデスマーチン試薬(5.21g、12.28mmol)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでDCMと重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。チオ硫酸ナトリウムを加え、有機部分を分離した。水層をDCM(×2)で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄(無水物)で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて標題化合物を得、更には精製しなかった；

20

【0434】

ステップ4：3, 5-ジクロロベンジル4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルメチル(3-オキソプロピル)カルバメート(ステップ3)(1.528g、8.16mmol)をDCM(50ml)に可溶化し、3, 5-ジクロロベンジルピペラジン-1-カルボキシレート(ステップ2)(3.09g、9.82mmol)に加えた。得られた混合物を酢酸(56μl、0.982mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.16g、19.64mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで2M NaOH(水溶液)を加えることによりクエンチした。水層を濃NaOH溶液でpH14に塩基性化した。有機層を分離し、水層を更にDCMで抽出した。有機部分を合わせ、MgSO₄(無水物)で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させて、黄色油状物を得た。粗生成物をDCM中0~10% MeOH(アンモニアを含む)で溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た；

30

LCMS：Rt 0.94分 MS m/z 462.6 $[M+H]^+$ 方法2分低pH v01

【0435】

ステップ5：3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ステップ2と同様に、3, 5-ジクロロベンジル4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(ステップ4)の酸加水分解により標題化合物を調製した；

40

LCMS：Rt 0.56分 MS m/z 360.4 方法2分低pH v01

【0436】

ステップ6：3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例15ステップ3と同様に、2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸(実施例21ステップ1)および3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(ステップ5)から標題化合物を

50

調製した；

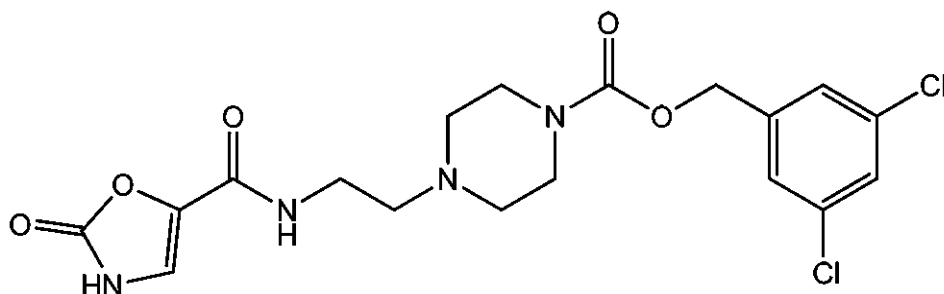
LCMS：Rt 0.75分 MS m/z 471.2 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01
【0437】

【実施例27】

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0438】

【化92】



10

ステップ1：3,5-ジクロロベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

3,5-ジクロロベンジルピペラジン-1-カルボキシレート（実施例26、ステップ2）（3.466mg、11.99mmol）、炭酸カリウム（4.97g、36mmol）およびトリエチルアミン（5.01ml、36mmol）をMeCN（60ml）に懸濁した。tert-ブチル（2-ブロモエチル）カルバメート（3.49g、15.58mmol）を加え、反応混合物を80℃で18時間還流した。更なるtert-ブチル（2-ブロモエチル）カルバメート（1.05g、4.69mmol）を加え、80℃で3時間加熱を続けた。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過した。有機部分を減圧下蒸発させた。粗生成物をEtOAcに可溶化し、2M NaOHで洗浄した。有機部分をMgSO₄（無水物）で脱水し、濾過し、減圧下蒸発させた。DCMからアンモニアを含むDCM中10% MeOHの濃度勾配溶媒システムを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して生成物フラクションを得、これを濃縮して、標題化合物を得た；

20

30

LCMS：Rt 0.90分 MS m/z 434.6 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01
【0439】

ステップ2：3,5-ジクロロベンジル4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

3,5-ジクロロベンジル4-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート（実施例26ステップ5）と同様に、3,5-ジクロロベンジル4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート（ステップ1）から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 0.69分 MS m/z 332.5 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01
【0440】

40

ステップ3：3,5-ジクロロベンジル4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

実施例15ステップ3と同様に、2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸（実施例21ステップ1）および3,5-ジクロロベンジル4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート（ステップ2）から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 0.75分 MS m/z 443.4 [M+H]⁺ 方法2分低pH v01
【0441】

【実施例28】

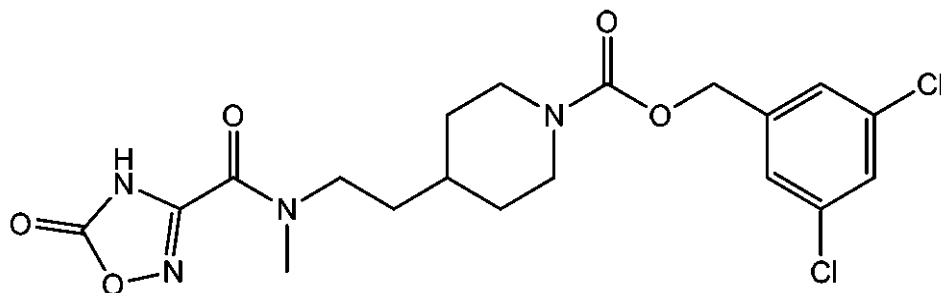
3,5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1

50

， 2， 4－オキサジアゾール－3－カルボキサミド）エチル）ピペリジン－1－カルボキシレート

【0442】

【化93】



10

実施例15ステップ3と同様に、市販されている5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸および3,5-ジクロロベンジル4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート（実施例1、ステップ3）から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 1.29分 MS m/z 459.2 [M+H]⁺ 方法2分低pH v0.1

【0443】

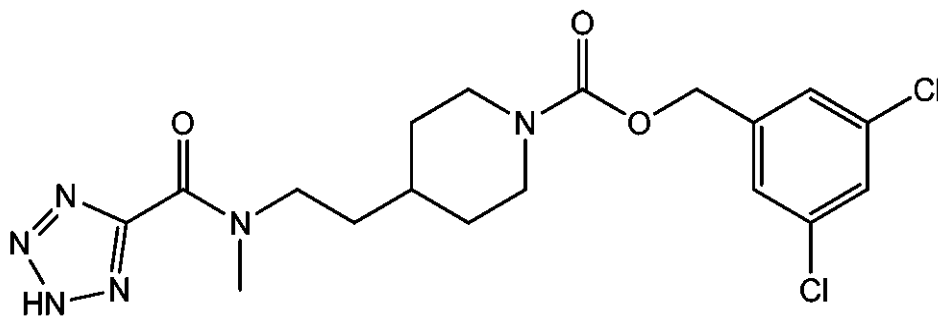
20

【実施例29】

3,5-ジクロロベンジル4-(2-(N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0444】

【化94】



30

実施例16と同様に、5-カルボキシテトラゾール-1-イドカリウムおよび3,5-ジクロロベンジル4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート（実施例1ステップ3）から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 1.30分 MS m/z 441.6 [M+H]⁺ 方法2分低pH v0.1

【0445】

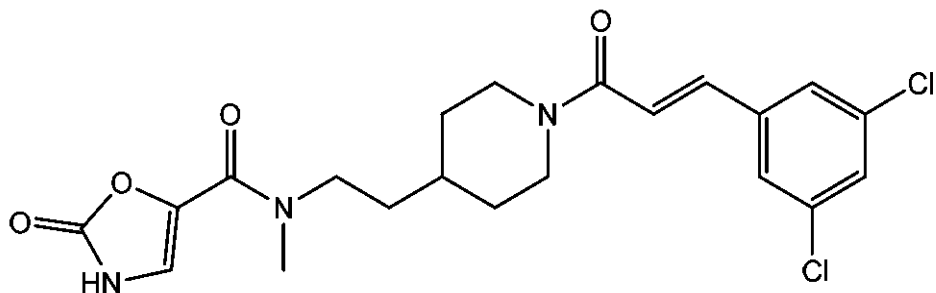
40

【実施例30】

(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド

【0446】

【化 9 5】



10

ステップ 1：(E)－メチル 3－(3, 5－ジクロロフェニル) アクリレート

DMF (10 ml) 中の 1, 3－ジクロロ－5－ヨードベンゼン (300 mg、1.099 mmol) およびアクリル酸メチル (0.099 ml、1.099 mmol) に、窒素下 [Pd (t-BuP)]₂ (56.1 mg、0.110 mmol) およびトリエチルアミン (0.306 ml、2.199 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ に 2 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、シリカカートリッジ (2 g) を通して濾過した。有機溶液を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄した。有機部分を相分離カラムを用いて乾燥し、溶媒を減圧下除去して、標題化合物を得た；

LC-MS Rt = 1.34 分；MS m/z = 質量イオン無し；方法 2 分低 pH v 0 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.87 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.64 (1H, d), 6.85 (1H, d), 3.74 (3H, s)。

【0447】

ステップ 2：(E)－3－(3, 5－ジクロロフェニル) アクリル酸

THF (35 ml) 中の (E)－メチル 3－(3, 5－ジクロロフェニル) アクリレート (ステップ 1) (2 g、8.66 mmol) に、2 M NaOH (12.98 ml、26.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下除去し、残渣を水に溶解し、EtOAc で洗浄した。水性部分を 1 M HCl を用いて pH を 4 に酸性化し、DCM で抽出した。有機部分を相分離カラムを用いて乾燥し、溶媒を減圧下除去して、標題化合物を白色固体として得た；

LC-MS: Rt = 1.17 分；MS m/z = 217.0 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0 1。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.60 (1H, 広幅), 7.83 (2H, d), 7.64 (1H, s), 7.55 (1H, d), 6.72 (1H, d)。

【0448】

ステップ 3：(E)－tert-ブチル (2－(1－(3－(3, 5－ジクロロフェニル) アクリロイル) ピペリジン－4－イル) エチル) カルバメート

NMP (12 ml) 中の (E)－3－(3, 5－ジクロロフェニル) アクリル酸 (ステップ 2) (1.365 g、6.29 mmol) に HATU (2.87 g、7.55 mmol) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。tert-ブチル (2－(ピペリジン－4－イル) エチル) カルバメート (1.436 g、6.29 mmol) を、続いて DIPEA (3.30 ml、18.87 mmol) を加え、室温で終夜攪拌を続けた。反応混合物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機部分を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、ブラインで洗浄し、相分離カラムを用いて乾燥し、溶媒を減圧下除去した。粗製物をイソヘキサン中 0～100% EtOAc で溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た；

LC-MS: Rt = 1.42 分；MS m/z = 427.2 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0 1。

¹H NMR, (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.88 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.43 (2H,

50

d), 6.79 (1H, t), 4.45 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.06 - 2.92 (2H, m), 2.62 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.42 - 1.28 (12H, m), 1.01 (2H, m)

【0449】

ステップ4: (E)-1-(4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

DCM (5 ml) 中の (E)-tert-ブチル (2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)カルバメート (ステップ3) (400 mg, 0.936 mmol) に TFA (0.865 ml, 11.23 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下除去し、粗製物を MeOH に溶解し、Isolute (登録商標) SCX-2 カートリッジ (10 g) 上に装填した。カートリッジを過剰の MeOH で洗浄した。生成物を MeOH 中 2.0 M アンモニアを用いて溶出し、溶媒を減圧下除去して、標題化合物を白色固体として得た;

LC-MS: Rt = 0.83 分; MS m/z = 327.2 [M+H]⁺; 方法2 分低 pH v01.

¹H NMR, (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.87 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.48 - 7.37 (2H, m), 4.45 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.29 (2H, 広幅), 3.04 (2H, t), 2.73 - 2.55 (3H, m), 1.81 - 1.46 (4H, m), 1.01 (2H, m).

【0450】

ステップ5: (E)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン

(E)-1-(4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)プロパン-2-エン-1-オン (ステップ4) (150 mg, 0.458 mmol) を DCM (1.528 ml) に溶解した。ホルムアルデヒド (水中 37%, 0.034 ml, 0.458 mmol) を、続いて酢酸 (2.62 μl, 0.046 mmol) を加え、混合物を室温で5分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (194 mg, 0.917 mmol) を加え、室温で終夜攪拌を続けた。2 M NaOH を加え、混合物を10分間攪拌した。有機部分を分離し、DCM で希釈し、相分離カラムを用いて乾燥した。溶媒を減圧下除去して、無色油状物を得た。油状物を Isolute (登録商標) SCX-2 カートリッジ (1 g) 上に装填し、過剰の MeOH で洗浄した。生成物を MeOH 中 2.0 M アンモニアを用いて溶出し、溶媒を減圧下除去して、標題化合物を (E)-1-(4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)プロパン-2-エン-1-オンと (E)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンとの混合物として透明フィルムとして得た。

【0451】

ステップ6: 2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸

エチル 2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキシレート (300 mg, 1.909 mmol) の THF (5 ml) 中溶液に、LiOH·H₂O (352 mg, 8.4 mmol) を水 (5 ml) 中溶液として加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下除去した。残渣にジオキサン中 4 M HCl (6 ml, 24.0 mmol) を加え、固体を約1分間超音波処理した。溶媒を減圧下除去して、黄色固体を得た。固体を MeOH に再度溶解し、減圧下濃縮した。固体を真空乾燥機中で乾燥して、標題化合物を得た;

LC-MS: Rt 0.26 分; MS m/z 128.4 M⁻; 方法2 分低 pH v01
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (1H, 広幅), 7.53 (1H, s)

【0452】

ステップ7: (E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド

(E)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンと (E)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オンとの混合物として透明フィルムとして得た。

ル) ピペリジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (ステップ5) (118 mg、0.346 mmol) および 2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸 (ステップ7) (2.59 ml、DMF 中 0.2 M 溶液、0.519 mmol) ならびに DIPEA (0.483 ml、2.77 mmol) を含む DMF (3.458 ml) 中混合物に、T3P (登録商標) (EtOAc 中 50% 溶液) (2.421 ml、4.149 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加えて過剰の T3P (登録商標) をクエンチし、溶媒を減圧下除去した。残渣を Isolute SCX-2 カートリッジ (10 g) に通し、過剰の MeOH で洗浄した。溶媒を減圧下除去して黄色油状物を得、これを高真空乾燥機を用いて乾燥した。粗製物を水 (+0.1% TFA) およびアセトニトリル (+0.1% TFA) での分取 HPLC を用いて精製し、生成物フラクションを高真空下濃縮して、標題化合物を透明フィルムとして得た；

10

LC-MS: Rt = 4.65 分; MS m/z = 452.2 [M+H]⁺; 方法 10 分低 pH v01。

¹H NMR, (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.27 (1H, s), 7.91 - 7.83 (2H, m), 7.58 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.48 - 7.37 (2H, m), 5.76 (1H, s), 4.43 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.45 (1H, m), 3.03 (4H, m), 2.63 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.50 (3H, m), 1.07 (2H, m).

【0453】

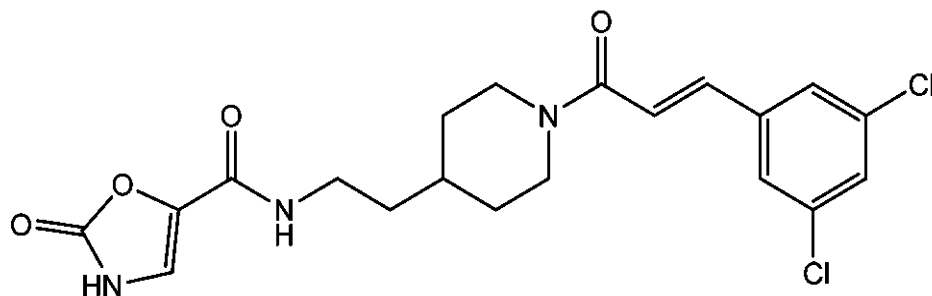
[実施例 31]

(E)-N-(2-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド

20

【0454】

【化 96】



30

DMF (2 ml) 中の (E)-1-(4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)プロパー-2-エン-1-オン (実施例 30、ステップ 4) (110 mg、0.336 mmol) および 2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸 (実施例 21、ステップ 1) (167 mg、0.504 mmol) に、DIPEA (0.470 mL、2.69 mmol) および T3P (登録商標) (EtOAc 中 50%、1.571 ml、2.69 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物を水と EtOAc との間で分配した。有機部分を分離し、減圧下濃縮して、黄色油状物を得た。水 (+0.1% TFA) およびアセトニトリル (+0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC により精製して生成物フラクションを得、これを減圧下濃縮して、標題化合物を白色固体として得た；

40

LC-MS: Rt = 1.10 分; MS m/z = 438.5 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v01。

¹H NMR, (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.24 (1H, s), 8.21 (1H, t), 7.91 - 7.83 (2H, m), 7.62 - 7.50 (2H, m), 7.49 - 7.32 (2H, m), 4.45 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.22 (2H, m), 3.03 (1H, m), 2.63 (1H, m), 1.84 - 1.68 (2H, m), 1.64 - 1.50 (1H, m), 1.49 - 1.38 (2H, m), 1.02 (2H, m).

【0455】

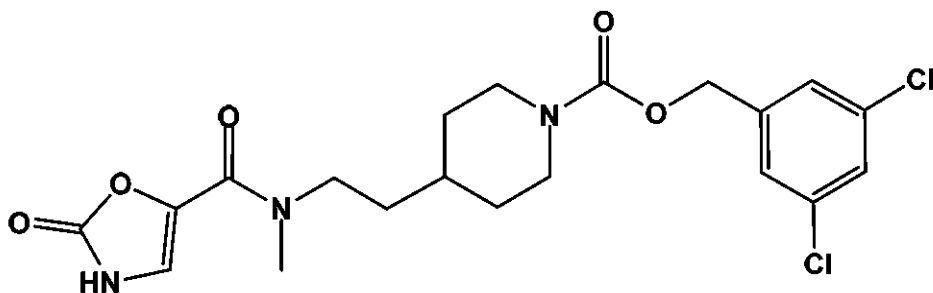
50

[実施例 3 2]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0456】

【化97】



10

DMF (10 ml) 中の 2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボン酸 (実施例 21、ステップ 1) (317 mg、1.471 mmol) および 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 1、ステップ 3) (508 mg、1.471 mmol) に、DIPEA (0.257 ml、1.471 mmol) および HATU (559 mg、1.471 mmol) を加えた。生成したオレンジ色懸濁液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣を EtOAc (100 ml) に溶解した。混合物を濾過し、濾液を MeOH 中でシリカ (約 5 g) 上に乾燥装填した。0~100% EtOAc/イソヘキサンで溶出するシリカ (12 g シリカカートリッジ) 上でのクロマトグラフィーにより精製を行った。生成物フラクションを合わせ、濃縮して、ゴム状物を得た。これを最少量の EtOAc に溶解し、合わせた 10 g Isolute (登録商標) PEAX/SCX-2 カートリッジに導入した。カラムを MeOH で洗浄し、フラクションを合わせ、減圧下濃縮した。得られた固体を DMSO (500 μl)、MeCN (2 ml) および水に溶解し、13 g C18 カートリッジに導入し、これを 0~100% MeCN/水で溶出した。生成物フラクションを合わせ、濃縮して水性懸濁液を得、これを EtOAc (50 ml) で抽出した。抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色固体として得た。

20

30

LCMS: Rt = 1.19 分; MS m/z 456.1 および 458.1 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v01

¹H NMR (500MHz, d6-DMSO, 333K) δ 11.08 (1H, br s), 7.51 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.39 (2H, d), 5.08 (2H, s), 3.97 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.02 (3H, br s), 2.83 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.41-1.54 (3H, m), 1.09 (2H, m).

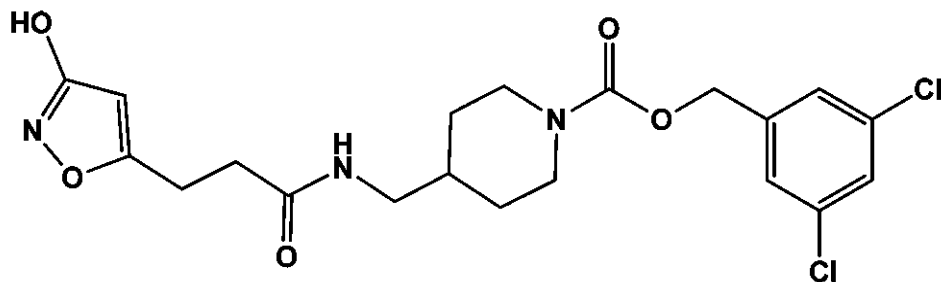
【0457】

[実施例 3 3]

40

3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 98】



10

ステップ1：tert-ブチル4-((3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (7 mL) 中の3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパン酸 (300 mg、1.909 mmol) に、DIPEA (0.667 mL、3.82 mmol) を、続いて1-[(1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノ)]ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (COMU) (981 mg、2.291 mmol) を加えた。得られた茶褐色溶液を室温で5分間攪拌し、次いで1-BOC-4-(アミノメチル)ピペリジン (409 mg、1.909 mmol) で処理した。室温で2時間攪拌した後、溶液を減圧下濃縮し、残渣を0.2 M HCl 水溶液 (200 mL) に懸濁した。混合物をEtOAc (2×100 mL) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮した。粗製の残渣をDCM (100 mL) に溶解し、2 M NaOH (50 mL) で処理した。混合物を周囲温度で16時間激しく攪拌した。次いで混合物をクエン酸で酸性化し、有機物を除去し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮した。残渣を24 g シリカカートリッジに導入し、0~100% EtOAc/イソヘキサンで溶出した。生成物フラクションを合わせ、濃縮して、tert-ブチル4-((3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート)をゴム状物として得た。

20

LCMS; Rt = 0.91 分; MS m/z 354.5 [M+H]⁺; 方法2 分低pH v01

【0458】

30

ステップ2：3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)プロパンアミド

EtOAc (15 mL) 中のtert-ブチル4-((3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ1) (539 mg、1.525 mmol) に、ジオキサン中4 N HCl (15 mL、60.0 mmol) を加えた。懸濁液を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下濃縮して、3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)プロパンアミド)をゴム状物として得た。

LCMS: Rt = 0.58 分; MS m/z 254.5 [M+H]⁺; 方法2 分低pH v01

40

【0459】

ステップ3：3,5-ジクロロベンジル4-((3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM (7 mL) 中の3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (331 mg、1.380 mmol) および3-((3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)プロパンアミド (ステップ2) (200 mg、0.690 mmol) に、2 M NaOH 溶液 (6.90 mL、13.80 mmol) を加え、混合物を室温で16時間激しく攪拌した。混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、2 M HCl で酸性化した。有機物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮した。残渣をMeOH/EtOAc に溶解し、シリカ (10 g) 上に乾燥装填した。これを1% AcOH/E

50

t O A cで溶出する12 gシリカカートリッジに導入した。生成物フラクションを合わせ、減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで摩砕して、3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートとして得た。

L C M S 固体; R t = 1. 16 分; C l 同位元素として M S m/z 456. 2 および 458. 2 [M+H]⁺; 方法 2 分低 p H v 0 1

¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 10.99 (1H, s), 7.94 (1H, t), 7.56 (1H, t), 7.40 (2H, d), 5.71 (1H, s), 5.06 (2H, s), 3.97 (2H, m), 2.93 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.75 (2H, m), 2.41 (2H, t), 1.56 -1.60 (3H, m), 0.98 (2H, m).

【0460】

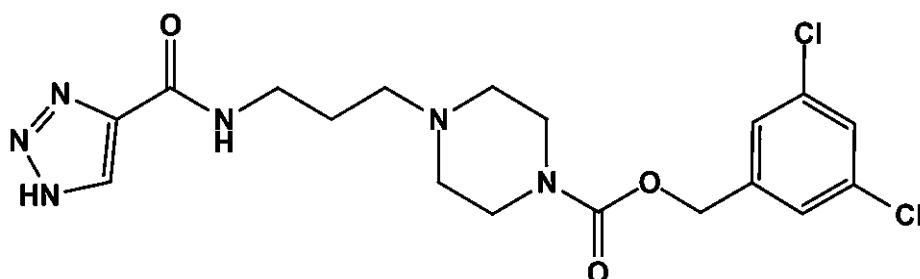
10

[実施例 34]

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0461】

【化 99】



20

ステップ 1: 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

D C M (10 ml) 中の tert-ブチル 3-オキソプロピルカルバメート (213 mg、1.231 mmol) および 3, 5-ジクロロベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (実施例 26、ステップ 2) (356 mg、1.231 mmol) に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (522 mg、2.462 mmol) を加え、懸濁液を 2 時間攪拌した。更に tert-ブチル 3-オキソプロピルカルバメート (50 mg) を加え、混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を D C M (100 ml) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 ml) でクエンチした。有機相を分離し、乾燥 (M g S O₄) し、減圧下濃縮した。残渣を 12 g シリカカートリッジに導入し、0~100% E t O A c / イソヘキサンで溶出した。生成物フラクションを合わせ、濃縮して、3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートをゴム状物として得た。

30

L C M S : R t = 0. 88 分、C l 同位元素として M S m/z 446. 5 および 448. 5 [M+H]⁺; 方法 2 分低 p H v 0 1

【0462】

40

ステップ 2: 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

D C M (6 ml) 中の 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート (ステップ 1) (438 mg、0.981 mmol) に、T F A (3 ml、38.9 mmol) を加えた。得られた溶液を 1 時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 ml) で塩基性化し、E t O A c (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥 (M g S O₄) し、濃縮して、3, 5-ジクロロベンジル4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄褐色結晶性固体として得た;

L C M S : R t = 0. 54 分; C l 同位元素として M S m/z 346. 2 および 34

50

8. 2 [M+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v 0 1

【0463】

ステップ 3 : 3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DMF (2 ml) 中の 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (32.7 mg、0.289 mmol) に、HATU (110 mg、0.289 mmol) および DIPEA (0.050 ml、0.289 mmol) を加えた。得られた黄色溶液を 10 分間攪拌し、3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート (ステップ 2) (100 mg、0.289 mmol) で処理した。周囲温度で 4 時間攪拌した後、混合物を EtOAc (50 ml) で希釈し、水 (2 × 10 ml) で洗浄した。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮した。残渣を DCM に溶解し、1% 880 アンモニア水溶液を含む 10% MeOH / DCM で溶出する 20 g シリカカートリッジに導入した。生成物フラクションを濃縮して、3, 5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色泡状物として得た；

10

LCMS : Rt = 0.74 分；塩素同位元素として MS m/z 439.2 および 441.2 [M-H]⁻ ; 方法 2 分低 pH v 0 1

【0464】

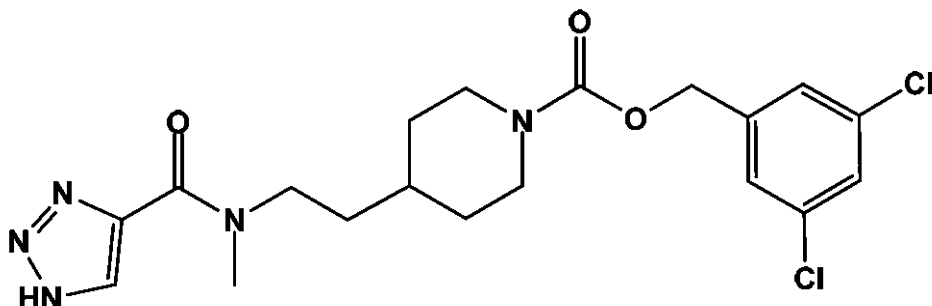
[実施例 35]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【0465】

【化 100】



30

実施例 34、ステップ 3 と同様に、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 および 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 1、ステップ 3) (200 mg、0.579 mmol) から標題化合物を調製した；

LCMS : Rt = 1.23 分；Cl 同位元素として MS m/z 440.5 および 442.5 [M+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v 0 1

【0466】

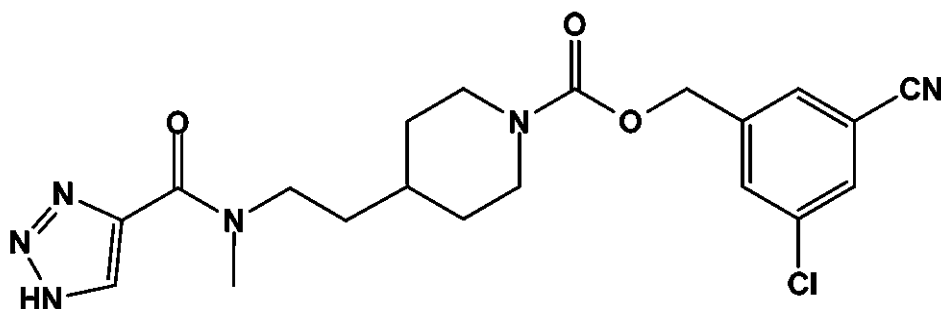
[実施例 36]

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0467】

【化 101】



10

ステップ1：tert-ブチル4-（2-（メチルアミノ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-（2-アミノエチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.0 g、4.38 mmol）をDCM（40 ml）に溶解し、36.5%ホルムアルデヒド溶液（326 μ l、4.38 mmol）で、続いて酢酸（1滴）で処理した。反応混合物を20分間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（93 mg、0.438 mmol）で処理した。得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌し、2M NaOH（40 ml）でクエンチした。混合物をDCM（2 $\times$ 100 ml）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（MgSO₄）し、減圧下濃縮して、tert-ブチル4-（2-（メチルアミ

20

LCMS：Rt = 0.64分；MS m/z 242.0 [M]⁺；方法2分低pH v01

【0468】

ステップ2：tert-ブチル4-（2-（N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF（6 ml）中の1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（150 mg、1.327 mmol）およびtert-ブチル4-（2-（メチルアミノ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（ステップ1）（322 mg、1.327 mmol）に、DIPEA（0.695 ml、3.98 mmol）およびDMF中50% T3P（登録商標）（1.549 ml、2.65 mmol）を加えた。得られたオレンジ色溶液を4時間攪拌した。混合物をEtOAc（200 ml）で希釈し、1M HCl（2 $\times$ 50 ml）で洗浄した。有機物を乾燥（MgSO₄）し、減圧下濃縮した。粗製の残渣をDCMに溶解し、0~100% EtOAc/イソヘキサンで溶出する12 g シリカカートリッジに導入した。生成物フラクションを濃縮して、tert-ブチル4-（2-（N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレートをゴム状物として得た。

30

LCMS：Rt = 1.01分；MS m/z 338.5 [M+H]⁺；方法2分低pH v01

【0469】

ステップ3：N-メチル-N-（2-（ピペリジン-4-イル）エチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

EtOAc（5 ml）中のtert-ブチル4-（2-（N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（ステップ2）（190 mg、0.563 mmol）に、ジオキサン中4N HCl（5 ml、20.00 mmol）を加えた。混合物を30分間攪拌し、減圧下濃縮して、粗製のN-メチル-N-（2-（ピペリジン-4-イル）エチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドをゴム状物として得た。これを更には精製せずに次のステップに使用した。

40

【0470】

50

ステップ4：3-クロロ-5-シアノベンジルカルボノクロリデート

3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(25g、145mmol)をTHF(200mL)に溶解した。得られた黄色溶液を氷浴中で10℃に冷却し、トルエン中ホスゲン(152mL、289mmol)で滴下処理した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、粗製物をトルエン(200mL)で希釈し、減圧下再度濃縮した。残渣をEtOAc/イソヘキサンで溶出するシリカ(Biotageシステム上Redisepp 340gカラム)上でのクロマトグラフィーにより精製して、3-クロロ-5-シアノベンジルカルボノクロリデートを油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 7.70 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.62 (1H, s), 5.32 (2H, s).

【0471】

10

ステップ5：3-クロロ-5-シアノベンジル4-(2-(N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM(5mL)中の3-クロロ-5-シアノベンジルカルボノクロリデート(ステップ4)(65.5mg、0.285mmol)およびN-メチル-N-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(ステップ3)(78mg、0.285mmol)に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL、0.285mmol)を加え、混合物を16時間激しく攪拌した。得られた混合物を10%クエン酸溶液で酸性化し、有機部分を分離し、乾燥(MgSO_4)し、減圧下濃縮した。残渣をDCMに溶解し、0~100%EtOAc/イソヘキサンで溶出する12gシリカカートリッジに導入した。生成物フラクションを合わせ、濃縮して、ゴム状物を得た。これをUV感応式HPLCにより更に精製して、3-クロロ-5-シアノベンジル4-(2-(N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートをゴム状物として得た；

20

LCMS: R_t = 1.07分; Cl同位元素としてMS m/z 431.5および433.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法2分低pH v01

【0472】

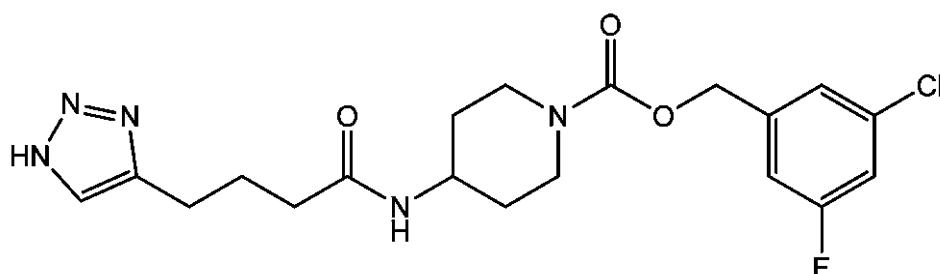
〔実施例37〕

3-クロロ-5-フルオロベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0473】

30

【化102】



40

ステップ1：3-クロロ-5-フルオロベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカルボネート

N,N'-ジスクシンイミジルカルボネート[CAS 74124-79-1](7.08g、27.6mmol)の2-Me-THF(20mL)およびトリエチルアミン(10.44mL、75mmol)中攪拌懸濁液に、5℃で3-クロロ-5-フルオロフェニル)メタノール[CAS 79944-64-2](3mL、25.1mmol)を滴下添加した。10分後、白色懸濁液を室温にゆっくり加温し、室温で24時間攪拌した。白色固体を濾別し、イソヘキサンで洗浄し、濾液および洗液を合わせ、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、淡黄色油状固体を得た。TBME中0~100%イソヘキサンを用いるシリカ上でのク

50

ロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を白色固体として得た；

LC-MS：Rt 1.09分；MS m/z 319.2 [M+H₂O]⁺；方法2分低pH v 01

【0474】

ステップ2：アジドメチルピバレート

クロロメチルピバレート（21.2g、141mmol）の水（25ml）中攪拌懸濁液にアジ化ナトリウム（13.7g、211mmol）を加え、混合物を90℃で24時間激しく攪拌した。冷却しながら、反応混合物をH₂Oで希釈し、有機部分をMgSO₄のパッドを通して濾過して、標題化合物を透明液体として得た；

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.15 (s, 2H), 1.26 (s, 9H).

10

【0475】

ステップ3：4-（1-（（ピバロイルオキシ）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸

5-ヘキシシン酸（1.375g、12.26mmol）のtBuOH（120ml）および水（120ml）中攪拌懸濁液に、アジドメチルピバレート（1.927g、12.26mmol）および酢酸銅（II）（0.223g、1.226mmol）を加えた。L-アスコルビン酸ナトリウム（0.486g、2.452mmol）を加え、懸濁液を室温で24時間攪拌した。得られた懸濁液を濃HClで酸性化し、NaClで飽和し、EtOAcで抽出した。有機部分を合わせ、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。EtOAc、MeCN、次いで10% AcOH/EtOAcで溶出するIsolate（登録商標）PEAXカートリッジ上で精製を行って、標題生成物を得た；

20

LC-MS：Rt 0.88分；MS m/z 270.2 [M+H]⁺；方法2分低pH v 01

【0476】

ステップ4：tert-ブチル4-（4-（1-（（ピバロイルオキシ）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

4-（1-（（ピバロイルオキシ）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸（1.63g、6.05mmol）およびtert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（1.212g、6.05mmol）のDMF（10mL）中攪拌溶液に、室温でヒューニツヒ塩基（3.17mL、18.16mmol）を、続いてDMF中T3P（登録商標）50%（7.07mL、12.11mmol）を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。DMFを減圧下除去し、残渣をEtOAcに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題生成物を得た；

30

LC-MS：Rt 1.22分；MS m/z 452.4 [M+H]⁺；方法2分低pH v 03

【0477】

ステップ5：（4-（4-オキソ-4-（ピペリジン-4-イルアミノ）ブチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）メチルピバレート

40

tert-ブチル4-（4-（1-（（ピバロイルオキシ）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート（2.73g、6.05mmol）のEtOAc（20ml）中攪拌溶液に、ジオキサン中4MHCl（15.11ml、60.5mmol）を滴下添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。得られた油状溶液を減圧下濃縮し、エーテルで摩砕し、減圧下濃縮して、標題化合物をHCl塩として得た；

LC-MS：Rt 0.61分；MS m/z 352.4 [M+H]⁺；方法2分低pH v 03

【0478】

ステップ6：3-クロロ-5-フルオロベンジル4-（4-（1-（（ピバロイルオキシ

50

) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ブタンアミド) ピペリジン-1-カルボキシレート

(4-(4-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート(ステップ5)(150mg、0.387mmol)および3-クロロ-5-フルオロベンジル2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルカルボネート(117mg、0.387mmol)のDCM(5mL)中攪拌懸濁液に、室温で攪拌しながらNaOH(1.547mL、1.547mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。更にDCM(5mL)を、続いて1M NaOH(1mL)を加えた。反応混合物をDCM(30mL)で希釈し、有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.35分; MS m/z 538.5, 540.53 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

【0479】

ステップ7: 3-クロロ-5-フルオロベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-クロロ-5-フルオロベンジル4-(4-(1-(ピバロイルオキシ)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.372mmol)のMeOH(1mL)中攪拌溶液に、1M NaOH(0.818mL、0.818mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。1当量の1M HCl(0.8mL)を加えて反応混合物を中和し、MeOHを減圧下除去した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。ヘキサン中0~100% EtOAc、次いでEtOAc中0~10% MeOHを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.10分; MS m/z 424.3, 426.3 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

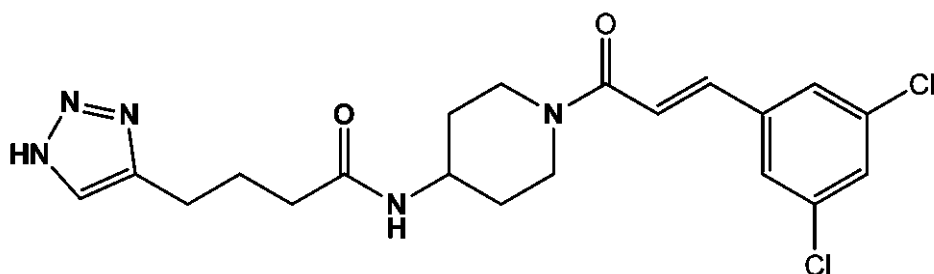
【0480】

[実施例38]

(E)-N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

【0481】

【化103】



ステップ1: (E)-(4-(4-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-オキソブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート

(4-(4-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート(実施例37, ステップ5)(200mg、0.516mmol)および(E)-3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリル酸(実施例30, ステップ2)(112mg、0.516mmol)のDMF(2mL)中攪拌懸濁液に、室温でヒューニツヒ塩基(0.450mL、2.58mmol)を、続いて数分後DMF中T3P(登録商標)50%(0.602mL、1.031mmol)を

加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、有機物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題の粗生成物を得た；

LCMS：Rt 1.35分；550.5、552.6 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

【0482】

ステップ2：(E)-N-(1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

(E)-(4-(4-((1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-オキソブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート (284mg、0.516mmol) のMeOH (1mL) 中攪拌溶液に、1M NaOH (1.135mL、1.135mmol) を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。1当量の1M HCl (1.1mL) を加えて反応混合物を中和し、MeOHを減圧下除去した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。DCM中0~10% MeOHを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.12分；MS m/z 436.4、438.4 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

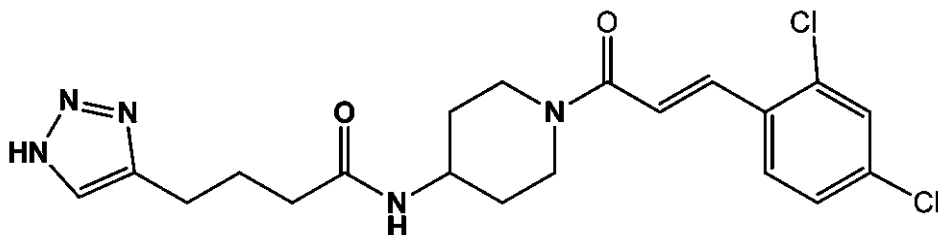
【0483】

[実施例39]

(E)-N-(1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

【0484】

【化104】



ステップ1：(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリル酸

(E)-メチル3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリレート (5052mg、21.86mmol) のTHF (109.00mL) 中攪拌溶液に、室温で2M NaOH (32.8mL、65.6mmol) を加え、混合物を24時間攪拌した。THFを減圧下除去し、冷却しながらHCl (37%) を水溶液に滴下添加した。固体が溶液から沈殿し、これを濾過し、乾燥して、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.14分；MS m/z 216.9 [M+H]⁺；方法2分低pH v01

【0485】

ステップ2：(E)-(4-(4-((1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-オキソブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート

実施例38ステップ1と同様に、(4-(4-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート (実施例37、ステップ5) (200mg、0.516mmol) および(E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリル酸 (ステップ1) から標題化合物を調製した。

LCMS：Rt 1.33分；MS m/z 550.5、552.6 [M+H]⁺；方法

2分低pH v 0.3

【0486】

ステップ3: (E)-N-(1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

実施例38ステップ2と同様に、(E)-(4-(4-(1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-4-オキソブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレートから標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.10分; MS m/z 436.4, 438.4 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 0.3 10

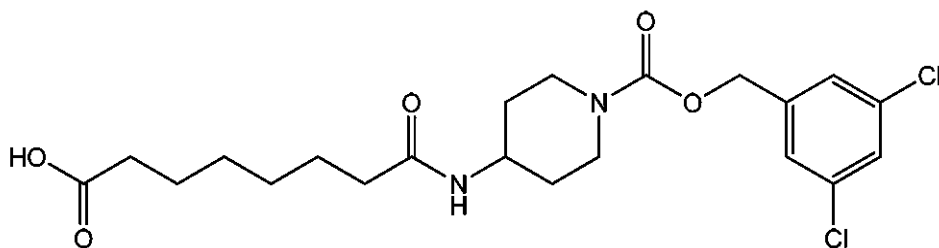
【0487】

[実施例40]

8-((1-((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-オキソオクタン酸

【0488】

【化105】



20

実施例10と同様に、3,5-ジクロロベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(実施例9、ステップ2)から標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.28分; MS m/z 459.4, 461.4 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 0.3 30

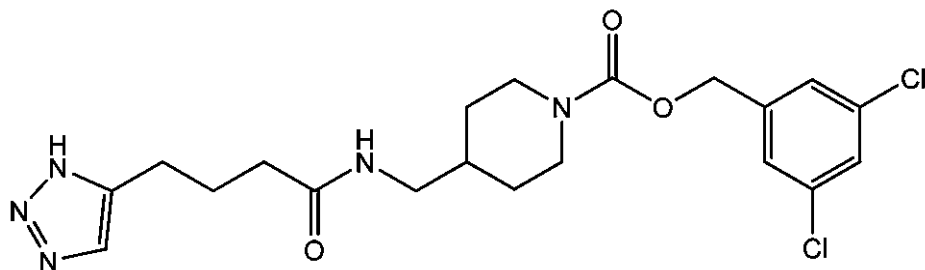
【0489】

[実施例41]

3,5-ジクロロベンジル4-((4-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0490】

【化106】



40

ステップ1: 3,5-ジクロロベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル(ピペリジン-4-イルメチル)カルバメート(1g、4.67mmol)、3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリド(1.117g、4.67mmol)および重炭酸ナトリウム(15mL、4.67mmol)を含むDCM(15.5mL)中反応混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を分離し、有機部分をM 50

g S O₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た；

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.6 (1H, s), 7.4 (2H, s), 6.9 (1H, bt), 5.1 (2H, s), 4 (2H, d), 2.8 (3H, m), 1.6 (2H, m), 1.4 (9H, s), 1 (2H, d)

【0491】

ステップ2：3, 5-ジクロロベンジル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩

3, 5-ジクロロベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (947mg、2.269mmol) およびジオキサン中4M HCl (2.84mL、11.35mmol) を含むDCM (5mL) 中反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た；

LCMS；Rt = 0.71分；MS m/z 317.3および319.3；方法2分低pH v 0.1

【0492】

ステップ3：3, 5-ジクロロベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブタンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸 (実施例17、ステップ4) (65.8mg、0.424mmol)、3, 5-ジクロロベンジル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (ステップ2) (100mg、0.283mmol)、HATU (215mg、0.565mmol) およびTEA (197μl、1.414mmol) を含むDMF (942μl) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。低pH条件下分取LC-MSを用いて精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、これを酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をMgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LC-MS；Rt 3.75分；MS m/z 454 [M+H]⁺；方法8分低pH v 0.1

¹H NMR (400Hz, MeOD), 8 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.45 (2H, s), 5.6 (2H, s), 4.15 (2H, d), 3.1 (2H, d), 2.8 (3H, m), 2.4 (2H, t), 2 (2H, m), 1.7 (3H, m), 1.35 (1H, m), 1.2 (1H, m),

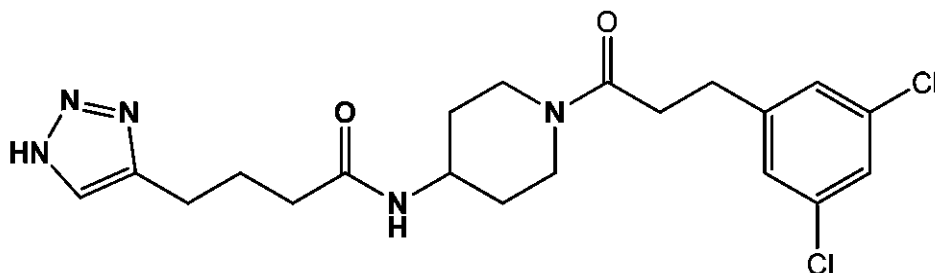
【0493】

[実施例42]

N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

【0494】

【化107】



(E)-N-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド (実施例38) (70mg、0.160mmol) のEtOH (6mL) 中溶液を、10% Pt/C 触媒カートリッジを装着したHキューブに3時間通した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.10分; MS m/z 438.4, 440.4 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

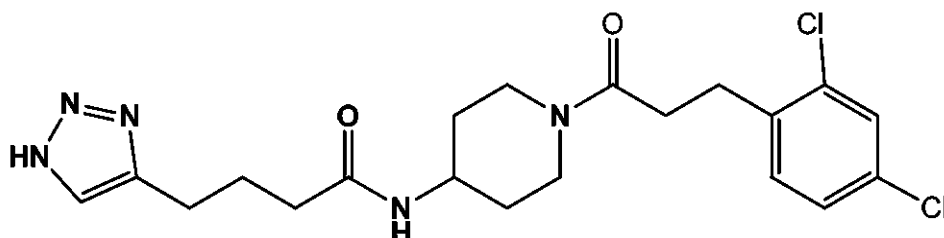
【0495】

[実施例43]

N-(1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

【0496】

【化108】



10

実施例38、ステップ1および2と同様に、(4-(4-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート(実施例37、ステップ5)(200mg、0.516mmol)および市販されている3-(2,4-ジクロロフェニル)プロパン酸(Fisher)(113mg、0.516mmol)から標題化合物を調製した;

20

LC-MS: Rt 1.08分; MS m/z 438.3, 440.3 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

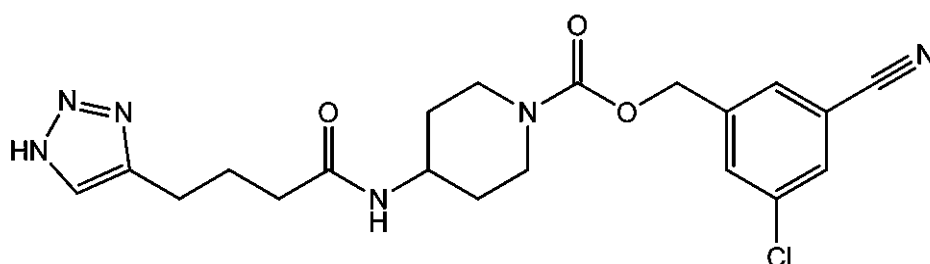
【0497】

[実施例44]

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0498】

【化109】



30

ステップ1: 3-クロロ-5-シアノベンジルカルボノクロリデート

3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリル(25g、145mmol)のTHF(200mL)中攪拌黄色溶液に、10℃でトルエン中ホスゲン(152mL、289mmol)を45分かけて滴下添加し、反応混合物を24時間かけて室温に加温した。得られた混合物を減圧下濃縮し、トルエンで共沸した。シリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た;

40

【0499】

ステップ2: 3-クロロ-5-シアノベンジル4-(4-(1-(ピバロイルオキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

(4-(4-オキソ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチルピバレート(実施例37、ステップ5)(550m

50

g、1.418 mmol) および 3-クロロ-5-シアノベンジルカルボクロリデート (359 mg、1.560 mmol) の DCM (10 mL) 中攪拌懸濁液に、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (1.418 mL、14.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで DCM で希釈した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。DCM 中 1~10% MeOH で溶出するシリカ上で精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.28 分; MS m/z 545.4、547.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2 分低 pH v 0.3。

【0500】

ステップ 3: 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1-(ピバロイルオキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.275 mmol) の MeOH (1 mL) 中攪拌溶液に、室温で 1M NaOH (0.165 mL、0.165 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。1 当量の 1M HCl (0.165 mL) を加えて混合物を中和し、EtOAc および水を加えた。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。DCM 中 0~10% MeOH で溶出するシリカ上で精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.04 分; MS m/z 431.3、433.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2 分低 pH v 0.3

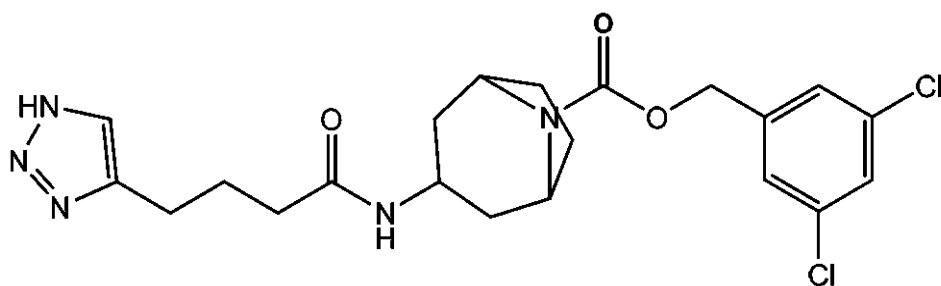
【0501】

[実施例 45]

3,5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

【0502】

【化 110】



ステップ 1: tert-ブチル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-ブチル 3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (市販品製造業者 Fluorochem、250 mg、1.105 mmol)、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸 (実施例 17、ステップ 4) (171 mg、1.105 mmol)、T3P (登録商標) 50% DMF (1.29 mL、2.209 mmol) および TEA (462 μL 、3.31 mmol) を含む DMF (3.6 mL) 中反応混合物を、4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた油状物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。物質を粗製物として次のステップに使用した。

LCMS; Rt 0.89 分 MS m/z 364.5、365.5 方法 2 分低 pH v 0.3

【0503】

ステップ 2: N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

tert-ブチル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (401 mg、1.103 mmol) を含むジオキサン (5 ml) 中反応混合物を、ジオキサン中 4 M HCl (0.827 ml、3.31 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。物質を更には精製せずに次のステップに使用した。

LC-MS: Rt 0.59 分; MS m/z 263 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v 0 1

【0504】

ステップ 3: 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

N-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド (294 mg、1.116 mmol)、3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (267 mg、1.116 mmol) および水酸化ナトリウム (5.58 ml、112 mmol) を含む DCM (3.7 ml) 中反応混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を分離し、有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。分取 LC-MS を用いて更に精製を行い、得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、これを酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.31 分; MS m/z 466.5 および 468.5 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v 0 1

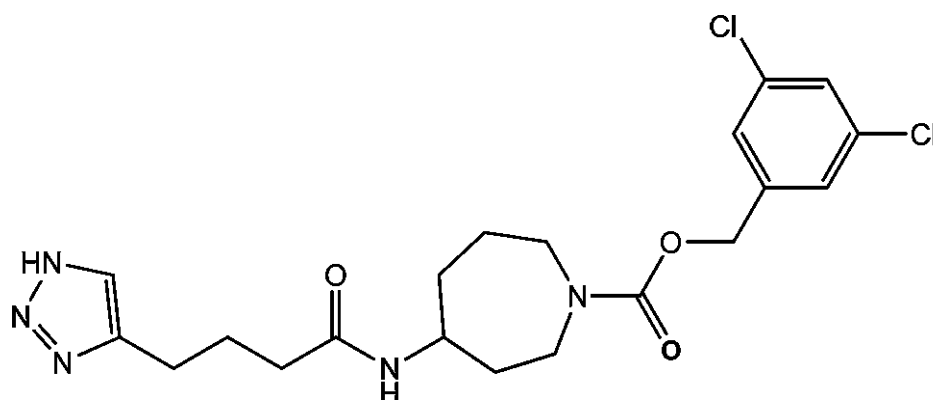
【0505】

[実施例 46]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼパン-1-カルボキシレート

【0506】

[化 111]



実施例 45 ステップ 3 と同様に、4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸 (実施例 17、ステップ 4) および tert-ブチル 4-アミノアゼパン-1-カルボキシレート から標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.20 分; MS m/z 454.4 および 456.4 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v 0 1

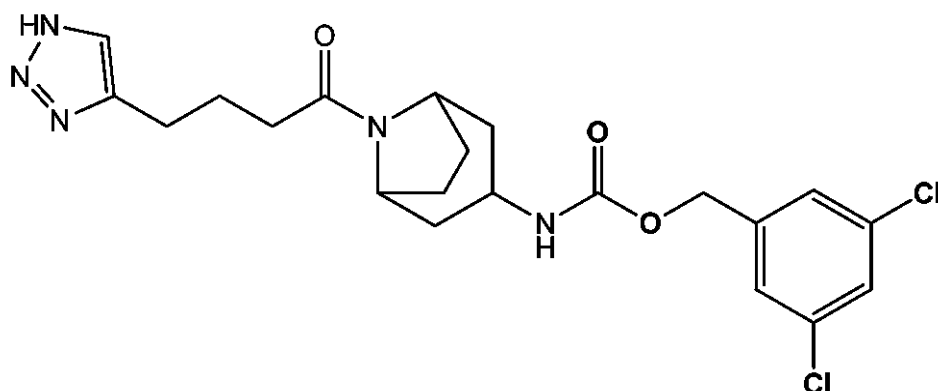
【0507】

[実施例 47]

3, 5-ジクロロベンジル (8-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバメート

【0508】

【化112】



10

ステップ1: tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

tert-ブチル 3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (210 mg、0.928 mmol)、3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (222 mg、0.928 mmol) および水酸化ナトリウム (4.64 mL、93 mmol) を含む DCM (3.1 mL) 中反応混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を分離し、有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。更には精製を行わず、物質を粗製物として次のステップに使用した。

20

LC-MS: Rt 1.63 分; MS m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法2 分低 pH v 0 1

【0509】

ステップ2: 3,5-ジクロロベンジル 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルカルバメート塩酸塩

tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (388.3 mg、0.904 mmol) を含むジオキサン (5 mL) 中反応混合物を、ジオキサン中 4 M HCl (0.678 mL、2.71 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。更には精製を行わず、物質を粗製物として次のステップに使用した。

30

LC-MS: Rt 0.79 分; MS m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法2 分低 pH v 0 1

【0510】

ステップ3: 3,5-ジクロロベンジル (8-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバメート

3,5-ジクロロベンジル 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルカルバメート塩酸塩 (118 mg、0.322 mmol)、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸 (実施例17、ステップ4) (50 mg、0.322 mmol)、TEA (135 μL 、0.967 mmol) および T3P (登録商標) (376 μL 、0.645 mmol) を含む DMF (1.0 mL) 中反応混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機部分を減圧下濃縮した。分取 LC-MS 方法 (分取実行 30~70%濃度勾配低 pH 9.5 分) を用いて精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、これを酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

40

LC-MS; Rt 3.96 分; MS m/z 466.0 および 469.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法8 分低 pH v 0 1

50

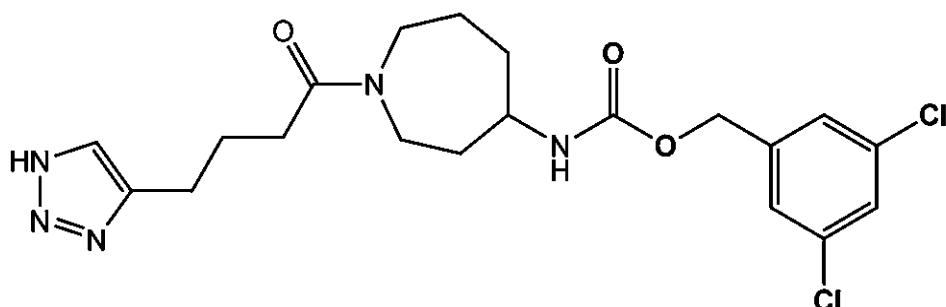
【0511】

[実施例48]

3, 5-ジクロロベンジル (1-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)アゼパン-4-イル)カルバメート

【0512】

【化113】



10

実施例47ステップ1～3と同様に、tert-ブチル4-アミノアゼパン-1-カルボキシレートおよび3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデートから標題化合物を調製した；

LC-MS：Rt 1.22分；MS m/z 454 [M+H]⁺；方法2分低pH v 0

20

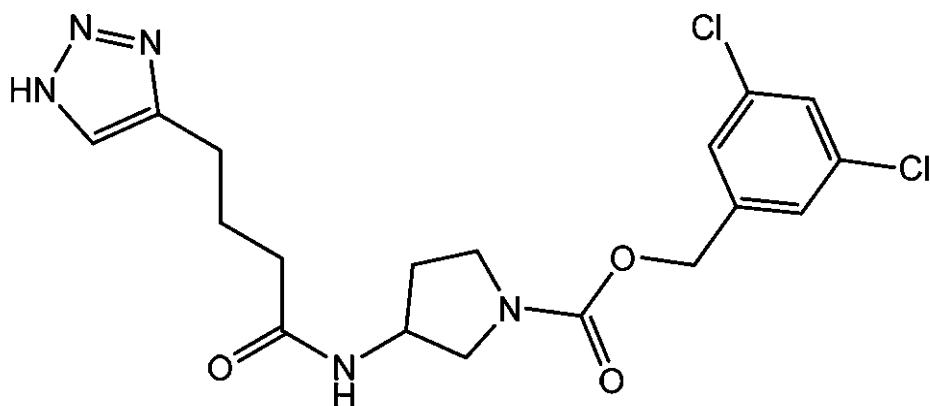
【0513】

[実施例49]

ラセミ体の3, 5-ジクロロベンジル3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0514】

【化114】



30

ステップ1：3, 5-ジクロロベンジル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート

3-(boc-アミノ)ピロリジン (1g、5.37mmol) および飽和重炭酸ナトリウム (9mL、5.37mmol) を含むDCM (17.90mL) 中混合物を、室温で5分間攪拌した。得られた混合物を3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (1.286g、5.37mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水で希釈し、DCMで抽出した。有機部分を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

40

LC-MS：Rt：1.49分；MS m/z 389 [M+H]⁺；方法2分低pH v 01。

50

【0515】

ステップ2: 3, 5-ジクロロベンジル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート
3, 5-ジクロロベンジル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.8143 g, 4.66 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (14.36 ml, 186 mmol) を含むDCM (15.54 ml) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、DCMで希釈し、水で洗浄した。有機部分を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮してオレンジ色油状物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した;

LC-MS: Rt: 0.72分; MS m/z 289 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 01。

10

【0516】

ステップ3: ラセミ体の3, 5-ジクロロベンジル3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (1当量)、4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸 (1当量)、HATU (1.5当量) およびトリエチルアミン (5当量) を含むジメチルホルムアミド中混合物を、室温で18時間攪拌した。更に1当量の4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸を反応混合物に加え、更に2時間攪拌を続けた。反応混合物を減圧下濃縮し、水で希釈し、DCMで抽出した。有機部分を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をDCM中0~15% MeOHで溶出する12g ISCOカラム上にシリカを用いて乾燥装填した。生成物フラクションを合わせ、減圧下濃縮した。分取LC-MSを用いて更に精製を行った。生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、EtOAcで抽出して、標題化合物を得た;

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 (1H, d), 7.15 (3H, t), 6.25 (1H, s), 5.00 (2H, d), 4.45 (1H, s), 3.60 (1H, d), 3.45 (2H, s), 3.30 (1H, s), 2.75 (2H, s), 2.15 (3H, d), 1.95 (2H, s), 1.20 (1H, t).

LC-MS: Rt: 1.14分; MS m/z 426 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 01

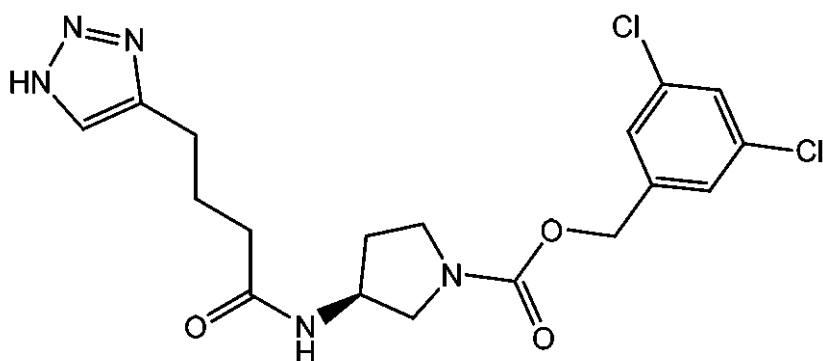
【0517】

実施例49a: (S)-または(R)-3, 5-ジクロロベンジル3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート
および実施例49b: (S)-または(R)-3, 5-ジクロロベンジル3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

30

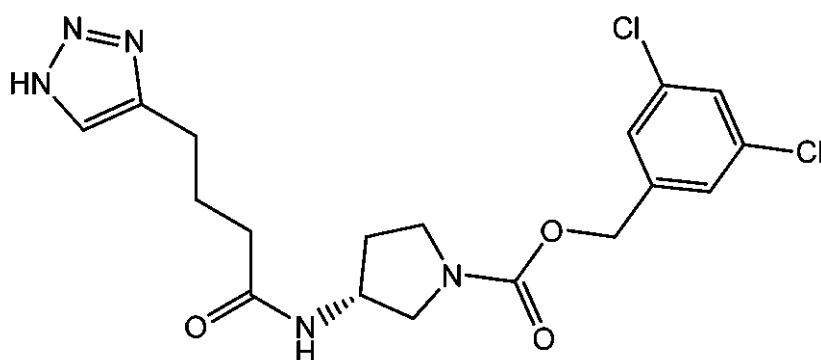
【0518】

【化 1 1 5】



(S)-立体異性体

および



(R)-立体異性体

10

20

30

40

50

超臨界流体クロマトグラフィーを用い、3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート(ラセミ体; 実施例 49)をキラル分割して、個々のエナンチオマー(実施例 49 a および 49 b)を得た。

方法詳細:

カラム: Phenomenex LUX-A2、250×10mm、5μm

移動相: 50%イソプロパノール/50%CO₂

流速: 10ml/分

検出: UV@220nm

システム: Berger Minigram SFC1

【0519】

実施例 49 a: 最初に溶出したピーク: (S)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレートまたは (R)-3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

SFC 保持時間 = 2.720 分。

¹H NMR (400MHz, MeOD). δ 7.50 (1H, d), 7.15 (3H, t), 6.25 (1H, s), 5.00 (2H, d), 4.45 (1H, s), 3.60 (1H, d), 3.45 (2H, s), 3.30 (1H, s), 2.75 (2H, s), 2.15 (3H, d), 1.95 (2H, s), 1.20 (1H, t).

【0520】

実施例 49b : 2 番目に溶出したピーク : (S) - 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレートまたは (R) - 3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

SFC 保持時間 = 4.163 分。

¹H NMR (400MHz, MeOD). δ 7.50 (1H, d), 7.15 (3H, t), 6.25 (1H, s), 5.00 (2H, d), 4.45 (1H, s), 3.60 (1H, d), 3.45 (2H, s), 3.30 (1H, s), 2.75 (2H, s), 2.15 (3H, d), 1.95 (2H, s), 1.20 (1H, t).

【0521】

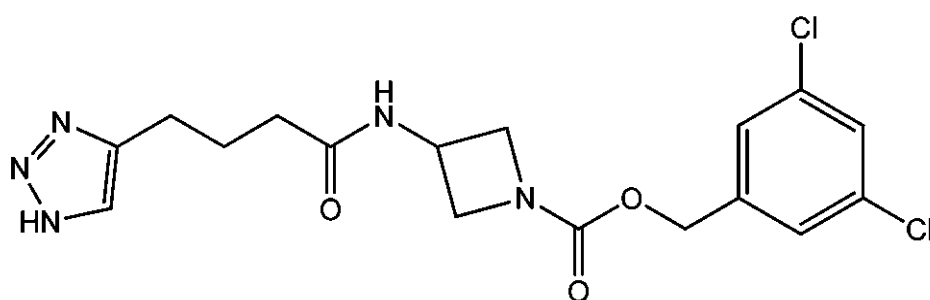
[実施例 50]

10

3, 5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0522】

【化 116】



20

実施例 49 ステップ 1 ~ 3 と同様に、市販されている 3-N-Boc-アミノ-アゼチジンおよび 3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリド (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21(21), 6608-6612; 2011、中間体 33 に従って調製した) から標題化合物を調製した;

LC-MS : Rt : 1.12 分; MS m/z 412 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v01

30

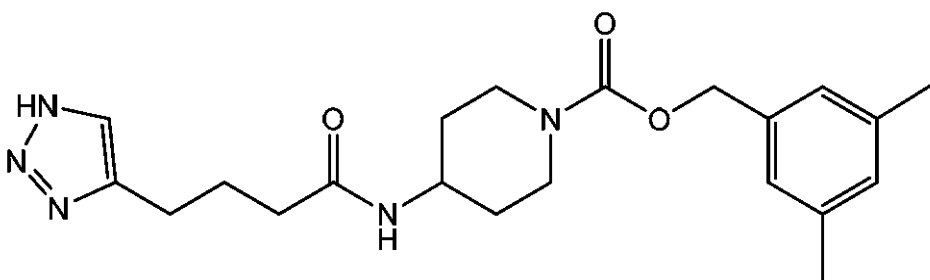
【0523】

[実施例 51]

3, 5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0524】

【化 117】



40

ステップ 1 : 4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンイルクロリド 4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸 (150 mg, 0.967 mmol) の乾燥 DCM (10 mL) 中攪拌溶液/懸濁液に、室温で塩化チオニル (0.847 mL, 11.60 mmol) を加えた。30 分後、多少の固体がまだ残っていた

50

ので、更に塩化チオニル 0.4 ml を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して標題生成物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

【0525】

ステップ 2 : 3, 5-ジメチルベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

(3, 5-ジメチルフェニル)メタノール (1.020 g、7.49 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、室温で CDI (1.214 g、7.49 mmol) を加えた。反応混合物を 50℃ で 20 時間加熱した。tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (1.5 g、7.49 mmol) を加え、反応混合物を 50℃ で 4 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液としてヘキサン中 0~100% EtOAc を用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.47 分; MS m/z 263.3, 264.2; [M-Boc]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0526】

ステップ 3 : 3, 5-ジメチルベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3, 5-ジメチルベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g、3.03 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、室温でジオキサン中 4M HCl (7.59 mL、30.3 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、減圧下濃縮し、DCM に再度溶解し、減圧下濃縮して、粗製の標題化合物を HCl 塩として得た；

LC-MS: Rt 0.74 分; MS m/z 263.2, 264.2; [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0527】

ステップ 4 : 3, 5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸クロリド (168 mg、0.967 mmol) の DCM (5 mL) 中攪拌溶液に、室温で 3, 5-ジメチルベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (318 mg、1.064 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.338 mL、1.934 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄した。層を分離し、有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液として DCM 中 0~10% MeOH を用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS: Rt 1.12 分; MS m/z 400.4, 401.4 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0528】

[実施例 52]

3, 5-ジクロロベンジル (1-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタノイル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

【0529】

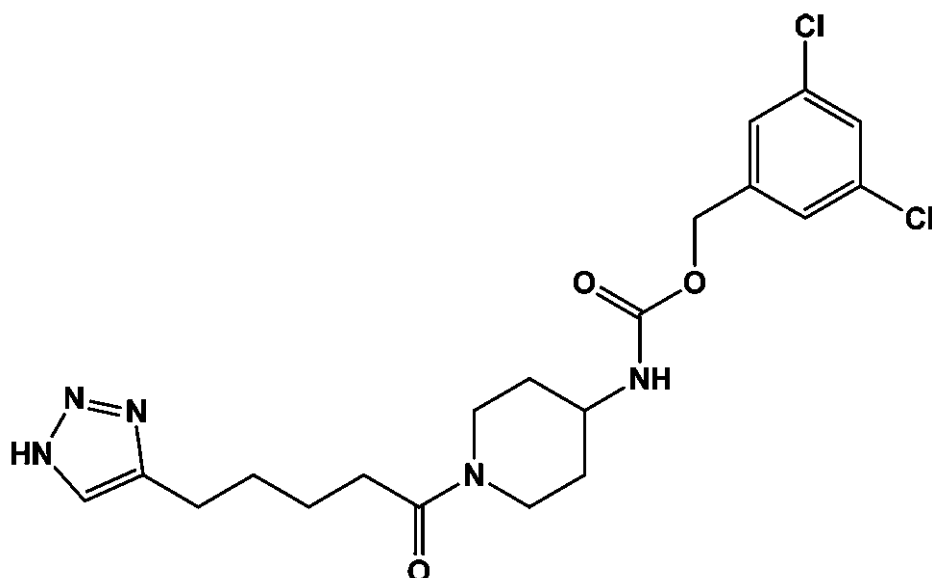
10

20

30

40

【化 1 1 8】



10

ステップ1：tert-ブチル4-(((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.99 mmol)、3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (1.196 g、4.99 mmol) および水酸化ナトリウム (250 ml、499 mmol) を含むDCM (16.64 ml) 中反応混合物を、室温で18時間撹拌した。反応混合物を分離し、有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。更には精製を行わず、物質を粗製物として次のステップに使用した。

LC-MS; Rt 1.63分; MS m/z 329 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 01

【0530】

ステップ2：3,5-ジクロロベンジルピペリジン-4-イルカルバメート

30

tert-ブチル4-(((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.01 g、4.98 mmol) およびジオキサン中4M HCl (1.246 ml、4.98 mmol) を含むジオキサン (16.61 ml) 中反応混合物を、室温で1時間撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。更には精製を行わず、物質を乾燥し、次のステップに使用した。

LC-MS; Rt 1.63分; MS m/z 329 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 01

【0531】

ステップ3：5-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

40

tert-BuOH (100 mL) および水 (100 mL) 中の(アジドメチル)ベンゼン (950 mg、7.13 mmol)、ヘプター6-イン酸 (900 mg、7.13 mmol)、酢酸銅(II) (130 mg、0.713 mmol) およびL-アスコルビン酸ナトリウム (283 mg、1.427 mmol) を含む反応混合物を、室温で18時間撹拌した。反応混合物を6M HClを用いてpH1に酸性化した。混合物をNaClで飽和し、圧力下濃縮して、緑色スラリー液を得た。次いで混合物を酢酸エチルで希釈した。有機物を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LC-MS; Rt 0.94分; MS m/z 259 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 01

50

【0532】

ステップ4：5-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸

5-（1-ベンジル-1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸（1 g、3.86 mmol）を含むエタノール（77 ml）中反応混合物により、緑色溶液を得た。反応溶液を30 bar 圧および70℃で3時間、連続流通式Hキューブシステムに通した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LC-MS：Rt 0.55分；MS m/z 168 [M+H]⁺；方法2分低pH v 01

【0533】

ステップ5：3，5-ジクロロベンジル（1-（5-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ペンタノイル）ピペリジン-4-イル）カルバメート

5-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸（55.8 mg、0.330 mmol）、3，5-ジクロロベンジルピペリジン-4-イルカルバメート（100 mg、0.330 mmol）、TEA（138 μl、0.989 mmol）およびT3P（登録商標）（385 μl、0.660 mmol）を含むDMF（1.1 ml）中反応混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。分取LC-MS（9.5分かけて低pH）を用いて精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、これを酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LC-MS：Rt 3.49分；MS m/z 455 [M+H]⁺；方法8分高pH v 01

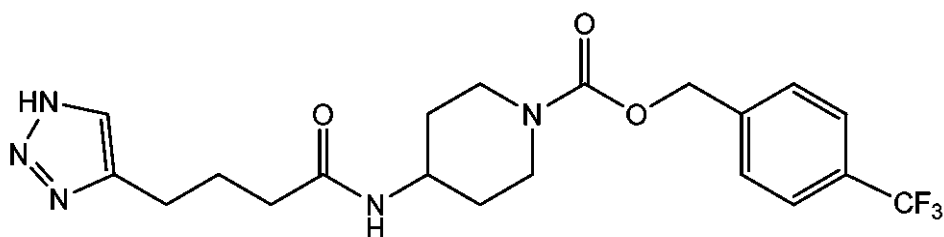
【0534】

[実施例53]

4-（トリフルオロメチル）ベンジル4-（4-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0535】

【化119】



実施例51ステップ2～4と同様に、市販されている（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノールおよびtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートから標題化合物を調製した；

LC-MS：Rt 1.12分；MS m/z 440.4 [M+H]⁺；方法2分低pH v 03

【0536】

[実施例54]

4-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）-N-（1-（3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパノイル）ピペリジン-4-イル）ブタンアミド

【0537】

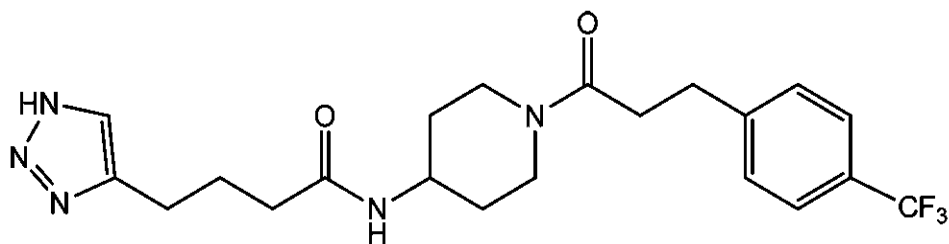
10

20

30

40

【化 1 2 0】



ステップ 1：3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイルクロリド

3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸 (500 mg、2.292 mmol) の塩化チオニル中攪拌溶液を 2 時間還流し、減圧下濃縮して、粗製の標題生成物を得た。

【0538】

ステップ 2：4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(1-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)ブタンアミド

実施例 51 と同様に、3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイルクロリド (ステップ 1) および市販されている tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートから標題化合物を調製した；

LC-MS：Rt 1.05 分；MS m/z 438.4 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v03

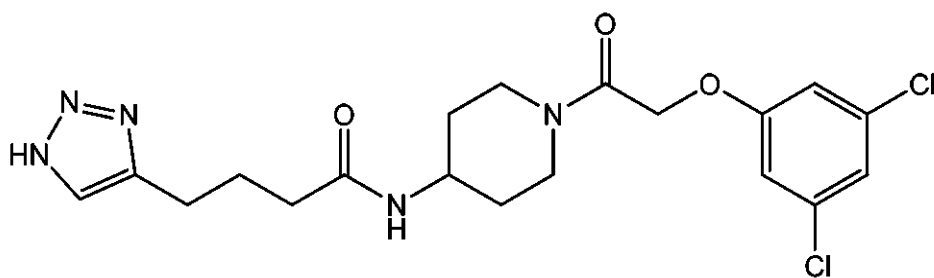
【0539】

[実施例 55]

N-(1-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

【0540】

【化 1 2 1】



ステップ 1：tert-ブチル(1-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (300 mg、1.498 mmol) および 2-(3,5-ジクロロフェノキシ)酢酸 (331 mg、1.498 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、室温で NMM (0.329 mL、3.00 mmol) および EDC・HCl (287 mg、1.498 mmol) を加えた。反応混合物を 5 時間攪拌し、DCM で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。ヘキサン中 0~50% EtOAc を用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た。

LC-MS：Rt：1.44 分；MS m/z 347.3, 349.3 [M-tBu]⁺；方法 2 分低 pH v03

【0541】

ステップ 2：N-(1-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-

4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド

実施例51ステップ3および4と同様に、tert-ブチル(1-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(ステップ1)から標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.10分; MS m/z 440.3, 442.3 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 0.3

【0542】

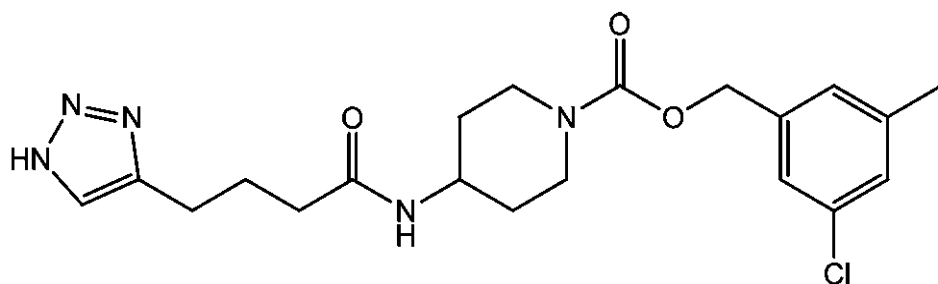
[実施例56]

3-クロロ-5-メチルベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0543】

【化122】



20

ステップ1: (3-クロロ-5-メチルフェニル)メタノール

3-クロロ-5-メチル安息香酸(800mg, 4.69mmol)のTHF(5ml)中攪拌溶液/懸濁液に、窒素下0℃でボランテトラヒドロフラン錯体(THF中1M、23.45ml、23.45mmol)を、温度を約0℃に維持しながら30分かけて滴下添加した。次いで反応混合物を室温に20時間かけて加温した。氷/水浴中で冷却しながら、反応混合物を水で滴下クエンチし、数分後THFを減圧下除去した。水を残渣に加え、泡立ちが止むまで冷却しながら数滴の1M HClを加えた。混合物を水で希釈し、EtOAc中に抽出し、有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液としてヘキサン中0~50% EtOAcを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行い、トルエンと共沸させて、標題生成物を得た。

30

【0544】

ステップ2: 3-クロロ-5-メチルベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例51ステップ2~4と同様に、市販されているtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートおよび(3-クロロ-5-メチルフェニル)メタノール(ステップ1)から標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.15分; MS m/z 420.3, 422.3 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 0.3

【0545】

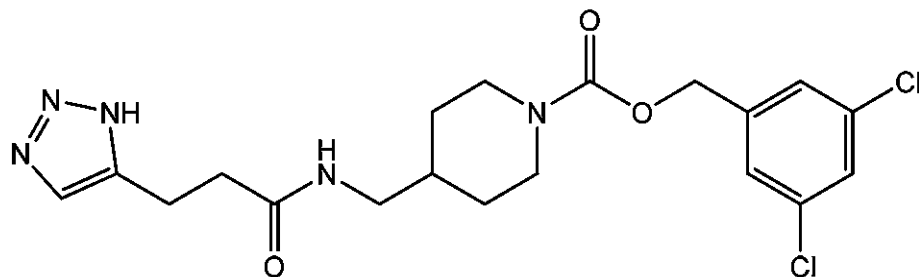
[実施例57]

3,5-ジクロロベンジル4-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0546】

【化 1 2 3】



10

ステップ 1：3-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）プロパン酸

実施例 17、ステップ 3 および 4 と同様に、（アジドメチル）ベンゼンおよびペンター 4-イン酸から標題化合物を調製した；

¹H NMR (400MHz, MeOD) 14.8 (1H, s), 12.2 (1H, s), 7.6 (1H, s), 2.9 (2H, t), 2.6 (2H, t),

【0 5 4 7】

ステップ 2：3，5-ジクロロベンジル 4-（（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-5-イル）プロパンアミド）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 41 ステップ 3 と同様に、3，5-ジクロロベンジル 4-（アミノメチル）ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩（実施例 41、ステップ 2）および 3-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）プロパン酸（ステップ 1）から標題化合物を調製した；

LC-MS；Rt 0.86 分；MS m/z 440 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0 1

【0 5 4 8】

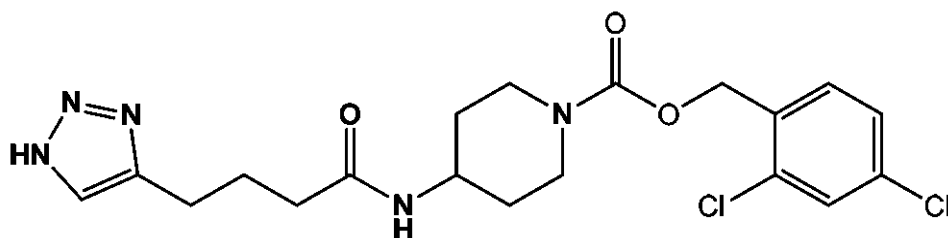
〔実施例 5 8〕

2，4-ジクロロベンジル 4-（4-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0 5 4 9】

【化 1 2 4】

30



ステップ 1：2，4-ジクロロベンジル 4-（4-（1-（（ピバロイルオキシ）メチル）-1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

市販されている（2，4-ジクロロフェニル）メタノール（137 mg、0.774 mmol）の DMF（2 mL）中攪拌溶液に、室温で CDI（125 mg、0.774 mmol）を加えた。反応混合物を 50℃で 20 時間加熱した。（4-（4-オキソ-4-（ピペリジン-4-イルアミノ）ブチル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）メチルピバレート（実施例 37、ステップ 5）（272 mg、0.774 mmol）を加え、反応混合物を 50℃で 10 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。イソヘキサン中 0～100% EtOAc で溶出するシリカ上でのクロマトグラフ

40

50

ィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.41分；MS m/z 554.6、556.6 [M+H]⁺；方法2分低pH v 0.3。

【0550】

ステップ2：2,4-ジクロロベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

2,4-ジクロロベンジル4-(4-(1-(ピバロイルオキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.180mmol)のMeOH(1mL)中攪拌溶液に、室温で1M NaOH(0.397mL、0.397mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。1当量の1M HCl(0.4mL)を加えて反応混合物を中和し、MeOHを減圧下除去した。反応混合物をEtOAcおよび水で希釈し、有機部分を分離し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。ジエチルエーテルで摩砕して、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.17分；MS m/z 440.3、442.3 [M+H]⁺；方法2分低pH v 0.3

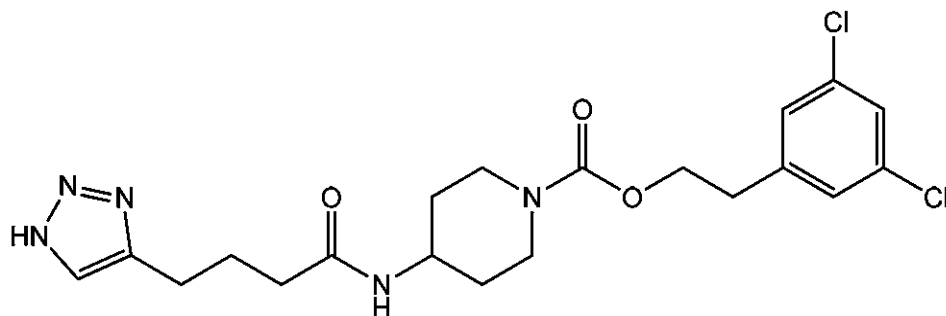
【0551】

[実施例59]

3,5-ジクロロフェネチル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0552】

【化125】



実施例51ステップ2～4と同様に、市販されているtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートおよび2-(3,5-ジクロロフェニル)エタノールから標題化合物を調製した；

LC-MS：Rt 1.24分；MS m/z 454.3、456.3 [M+H]⁺；方法2分低pH v 0.3

【0553】

[実施例60]

3,5-ジクロロベンジル4-(3-(((1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0554】

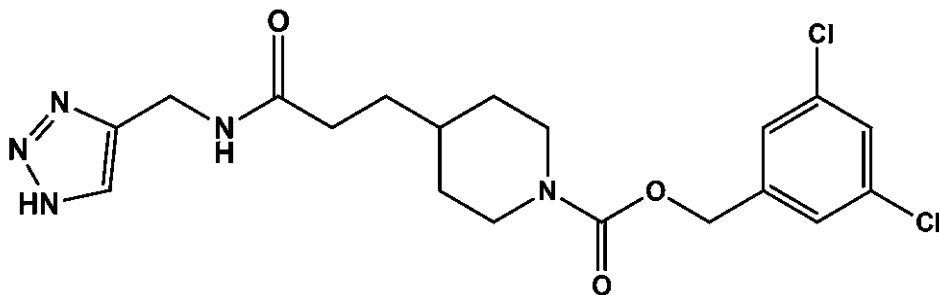
10

20

30

40

【化 1 2 6】



10

ステップ 1: tert-ブチルプロパー-2-イン-1-イルカルバメート

プロパー-2-イン-1-アミン (100 mg、1.816 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (396 mg、1.816 mmol) およびトリエチルアミン (380 μ l、2.72 mmol) を含む THF (6.1 ml) 中反応混合物を、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を少量の水で希釈し、溶媒を真空で除去した。次いで水を酢酸エチルで抽出した。有機物を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.01 分; MS m/z 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2 分低 pH_v 01

【0555】

20

ステップ 2: (1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メタンアミン

tert-ブチルプロパー-2-イン-1-イルカルバメート (219 mg、1.411 mmol)、(アジドメチル) ベンゼン (188 mg、1.411 mmol)、酢酸銅 (I) (25.6 mg、0.141 mmol) および L-アスコルビン酸ナトリウム (55.9 mg、0.282 mmol) を含む tert-ブタノール (20 ml) / 水 (20 ml) 中反応混合物を、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を 6 M HCl を用いて pH 1 に酸性化し、次いで固体の NaCl で飽和した。反応混合物を圧力下濃縮して、緑色水溶液を得た。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機物を除去し、乾燥 (MgSO_4) した。減圧下濃縮して、オレンジ色油状物を得た。油状物を 10 g SCX2 カートリッジ上に装填し、これを水およびメタノールで洗浄した。次いで生成物をメタノール中 2 M アンモニアで溶出した。次いで溶液を濃縮して、標題化合物を得た。

30

LC-MS: Rt 1.10 分; MS m/z 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2 分低 pH_v 01

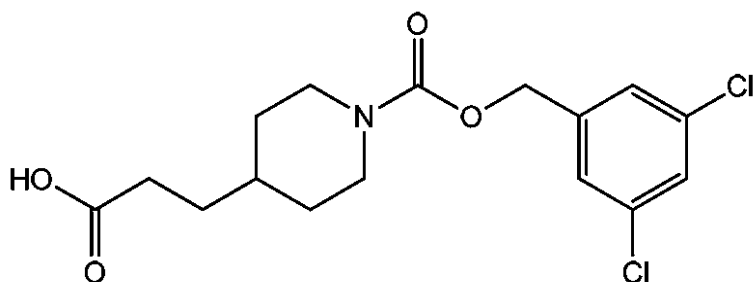
【0556】

ステップ 3: 3-(1-((3, 5-ジクロロベンジル) オキシ) カルボニル) ピペリジン-4-イル) プロパン酸

【0557】

【化 1 2 7】

40



DCM (20 ml) 中の 3-ピペリジン-4-イル-プロピオン酸 (1 g、6.36 mmol) に 2 M NaOH (9.54 ml、19.08 mmol) を加えて、無色 2 相溶

50

液を得た。3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (1.523 g、6.36 mmol) を反応混合物に加え、これを室温で2時間攪拌した。混合物をDCM (2×50 ml) で抽出し、有機物を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、生成物を白色固体として得た。

LC-MS: Rt: 1.39分; MS m/z 360 [M+H]⁺; 方法2分低pH v01

【0558】

ステップ4: 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-((1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メタンアミン (46.2 mg、0.245 mmol)、3-(1-((3, 5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸 (88 mg、0.245 mmol)、HATU (187 mg、0.491 mmol) およびTEA (103 μl、0.736 mmol) を含むDMF (0.8 ml) 中反応混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。分取LC-MSを用いて更に精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、これを酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をMgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.36分; MS m/z 530 [M+H]⁺; 方法2分低pH v01

【0559】

ステップ5: 3, 5-ジクロロベンジル4-(3-((1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル4-(3-((1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (51 mg、0.096 mmol) をエタノール (4 ml) に溶解した。次いで溶液をH-キューブ水素化装置を用い、70℃および30 bar 水素圧で、連続流通式水素化を行った。90分後、溶液を濃縮し、残渣を分取LC-MSを用いて精製した。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。有機物を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.65 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.35 (2H, s), 5.10 (2H, s), 3.45 (2H, s), 4.10 (2H, d), 2.80 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.10 (2H, m).

LC-MS: Rt: 3.87分; MS m/z 440 [M+H]⁺; 方法8分低pH v01

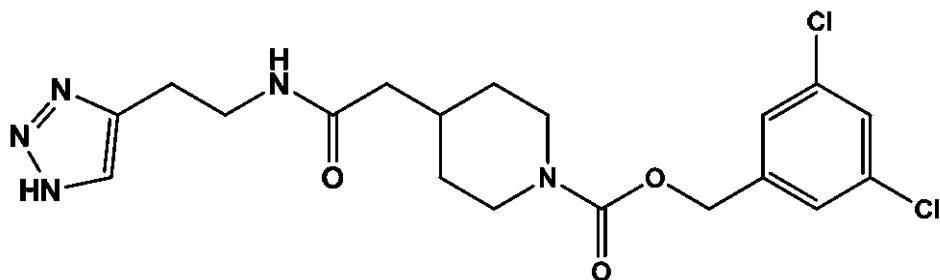
【0560】

[実施例61]

3, 5-ジクロロベンジル4-(2-((2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0561】

【化 1 2 8】



10

ステップ 1: tert-ブチルブター-3-イン-1-イルカルバメート

ブター-3-イン-1-アミン (130 mg、1.881 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (411 mg、1.881 mmol) およびトリエチルアミン (393 μ l、2.82 mmol) を含む THF (6.2 ml) 中反応混合物を、室温で 18 時間撹拌した。少量の水を反応混合物に加え、得られた混合物を減圧下濃縮した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機物を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.9 (1H, s), 3 (2H, q), 2.25 (2H, q), 1.4 (9H, s)

【0562】

ステップ 2: 2-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エタンアミン

20

tert-ブチルブター-3-イン-1-イルカルバメート (306 mg、1.808 mmol)、(アジドメチル)ベンゼン (241 mg、1.808 mmol)、酢酸銅 (I) (32.8 mg、0.181 mmol) および L-アスコルビン酸ナトリウム (71.6 mg、0.362 mmol) を含む tert-ブタノール (25 ml) / 水 (25 ml) 中反応混合物を、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を 6M HCl を用いて pH 1 に酸性化し、次いで固体の NaCl で飽和した。反応混合物を減圧下濃縮した。残った混合物を酢酸エチルで希釈した。有機物を分離し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮して、オレンジ色油状物を得た。油状物を 10 g SCX2 カートリッジ上に装填した。カートリッジを水およびメタノールで洗浄した。次いで生成物をメタノール中 2M アンモニアで溶出した。次いで溶液を圧力下濃縮して、標題化合物を得た。

30

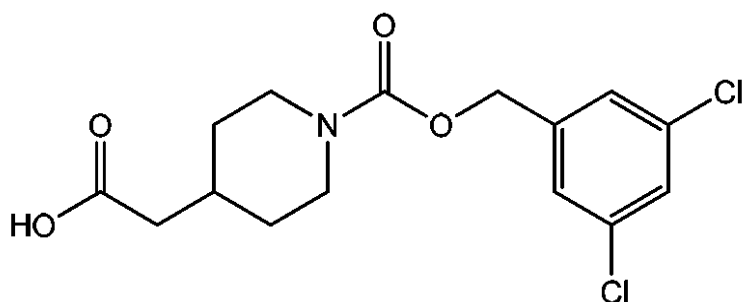
LC-MS: Rt 1.11 分; MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2 分低 pH v 01

【0563】

ステップ 3: 2-(1-((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)酢酸

【0564】

【化 1 2 9】



40

DCM (23 ml) 中の 2-(ピペリジン-4-イル)酢酸 (1 g、6.98 mmol) に、2M NaOH (10.48 ml、20.95 mmol) および 3,5-ジクロロ

50

ベンジルカルボノークロリデート (1.673 g、6.98 mmol) を加えて、白色 2 相混合物を得た。室温で 1 時間激しく攪拌した後、反応混合物を HCl (6 M、3.49 ml) で酸性化し、次いで DCM で抽出した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、圧力下濃縮して、標題化合物を無色油状物として得た。

LC-MS: Rt: 1.34 分; MS m/z 346 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v 0 1

【0565】

ステップ 4: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エタンアミン (59.1 mg、0.292 mmol)、2-(1-((3, 5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (101 mg、0.292 mmol)、HATU (222 mg、0.584 mmol) および TEA (122 μl、0.877 mmol) を含む DMF (0.97 ml) 中反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルで希釈した。有機層を除去し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。分取 LC-MS を用いて更に精製を行った。得られた生成物フラクションを減圧下濃縮して水溶液を得、これを酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.36 分; MS m/z 530 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v 0 1

【0566】

ステップ 5: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

3, 5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (81.5 mg、0.154 mmol) をエタノール (4 ml) に溶解した。次いで溶液を H-キューブ水素化装置を用い、70 °C および 30 bar 水素圧で 2 時間、連続流通式水素化を行った。得られた溶液を減圧下濃縮した。分取 LC-MS を用いて精製を行った。生成物フラクションを集め、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機部分を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.60 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.35 (2H, s), 5.10 (2H, s), 4.10 (2H, d), 3.50 (2H, m), 2.90, (4H, m), 2.10 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.15 (2H, m).

LC-MS: Rt: 3.68 分; MS m/z 440 [M+H]⁺; 方法 8 分低 pH v 0 1

【0567】

[実施例 62]

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0568】

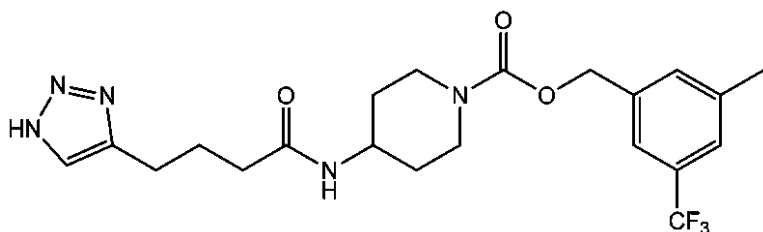
10

20

30

40

【化 1 3 0】



ステップ 1：4-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ブタノイルクロリド
4-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ブタン酸（実施例 17、ステップ
4）（0.088 g、0.57 mmol）の DCM（5 mL）中攪拌懸濁液に、窒素下室
温で塩化チオニル（0.499 mL、6.84 mmol）を加え、反応混合物を室温で 2
時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、粗製の標題生成物を得た。

【0569】

ステップ 2：（3-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール
3-メチル-5-（トリフルオロメチル）安息香酸（1 g、4.90 mmol）の THF（5 mL）中攪拌懸濁液に、窒素下-78℃で THF 中 1 M ボランテトラヒドロフラン
錯体（24.49 mL、24.49 mmol）を 10 分かけて滴下添加した。次いで反応
混合物を 20 時間かけて室温に加温した。氷／水浴中で冷却しながら、泡立ちが止むまで
、反応混合物を MeOH（10 mL）、次いで 1 M HCl で滴下クエンチした。水を加
え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、THF を減圧下除去した。EtOAc を加え、
有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液としてヘキサン中 0～
50% EtOAc を用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生
成物を得た；

LC-MS：Rt 1.21 分；MS m/z 214.1 [M+Na]⁺；方法 2 分低 pH

【0570】

ステップ 3：3-メチル-5-（トリフルオロメチル）ベンジル 4-（（tert-ブ
トキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

（3-メチル-5-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（250 mg、1.315 mmol）の DMF（5 mL）中攪拌溶液に、窒素下室温で CDI（213 mg、1.315 mmol）を加えた。反応混合物を 50℃で 20 時間加熱した。tert-ブ
チルピペリジン-4-イルカルバメート（263 mg、1.315 mmol）を加え、反
応混合物を 50℃で 3 時間攪拌した。室温に冷却しながら、反応混合物を DCM で希釈し
、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、次いで乾燥（MgSO₄）し、濾過
し、減圧下濃縮した。溶出液としてヘキサン中 0～100% EtOAc を用いるシリカ上
でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.53 分；MS m/z 317.2 [M-Boc]⁺；方法 2 分低 pH

【0571】

ステップ 4：3-メチル-5-（トリフルオロメチル）ベンジル 4-アミノピペリジン-
1-カルボキシレート

3-メチル-5-（トリフルオロメチル）ベンジル 4-（（tert-ブトキシカルボ
ニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（237 mg、0.569 mmol）
の DCM（5 mL）中攪拌溶液に、窒素下室温でジオキサン中 4 M HCl（1.423 mL、5.69 mmol）を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減
圧下濃縮して、標題生成物を塩酸塩として得た；

LC-MS：Rt：0.85 分；MS m/z 316.9 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH

10

20

30

40

50

【0572】

ステップ5：3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(201mg、0.570mmol)のDCM(5mL)中攪拌懸濁液に、窒素下室温でヒューニッヒ塩基(0.199mL、1.140mmol)を加えた。DCM(2mL)中の4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタノイルクロリド(99mg、0.570mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、クエン酸の10%溶液および飽和ブライン溶液で洗浄した後、有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液としてDCM中0~10%MeOHを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

10

LC-MS：Rt 1.18分；MS m/z 454.7、455.4 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

【0573】

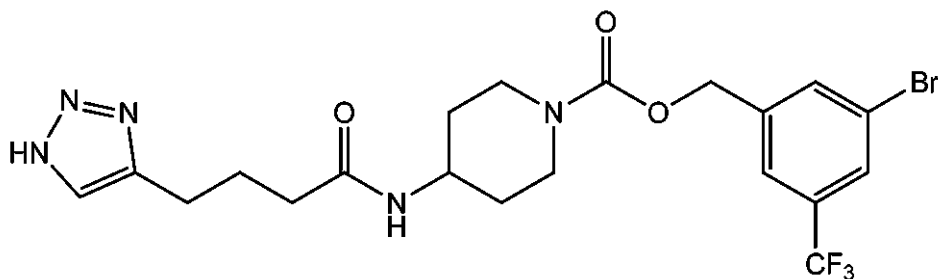
[実施例63]

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0574】

【化131】

20



ステップ1：(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

30

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(1g、3.72mmol)のTHF(5mL)中攪拌溶液に、窒素下攪拌しながら-78℃でTHF中1Mボランテトラヒドロフラン錯体(18.59mL、18.59mmol)を10分かけて滴下添加し、次いで反応混合物を20時間かけて室温に加温した。反応混合物を氷/水浴中で冷却し、泡立ちが止むまで、MeOH(10mL)で、続いて1M HClで滴下クエンチした。水を加え、室温で30分間攪拌した。THFを減圧下除去し、化合物をEtOAc中に抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液としてヘキサン中0~50%EtOAcを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た。

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 7.83 (s, 1H), 7.83 (s, 1H) 7.69 (s, 1H), 5.54-5.51 (t, 1H), 4.60-4.59 (d, 2H)

40

【0575】

ステップ2：3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(567mg、2.223mmol)のDMF(5mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でCDI(360mg、2.223mmol)を加え、反応混合物を50℃で20時間加熱した。tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(445mg、2.223mmol)を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。室温に冷却しながら、混合物をDCMで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、

50

減圧下濃縮した。溶出液としてヘキサン中0～100% EtOAcを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.59分；MS m/z 427.2 [M-tBu]⁺；方法2分低pH v03

【0576】

ステップ3：3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.208mmol)のDCM(5mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でジオキサン中4M HCl(0.519mL、2.078mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題生成物を塩酸塩として得た；

LC-MS：Rt：0.86分；MS m/z 383.2 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

【0577】

ステップ4：3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(92mg、0.220mmol)のDCM(5mL)中攪拌懸濁液に、窒素下室温でヒューニッヒ塩基(0.077mL、0.441mmol)を加えた。DCM(2mL)中の4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタノイルクロリド(38.2mg、0.220mmol)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、クエン酸の10%溶液、ブラインで洗浄し、次いで有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液として0～10% MeOH/DCMを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題化合物を得た；

LC-MS：Rt 1.25分；MS m/z 520.2 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

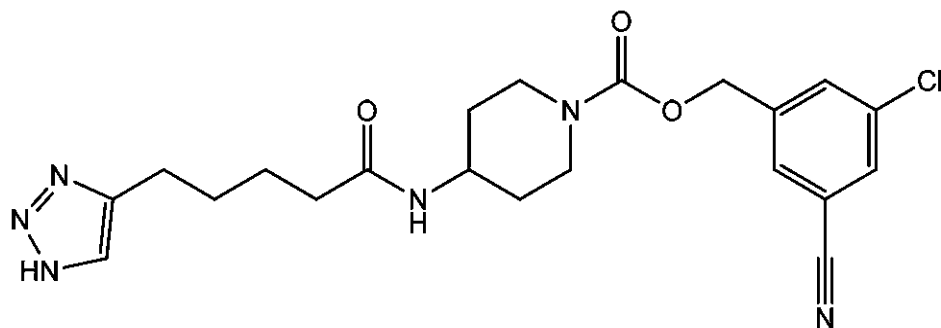
【0578】

[実施例64]

3-クロロ-5-シアノベンジル4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0579】

【化132】



ステップ1：5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタノイルクロリド

5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸(実施例20、ステップ3)(100mg、0.591mmol)のDCM(5mL)中懸濁液に、窒素下室温で塩化チオニル(0.518mL、7.09mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下濃縮して、標題生成物を得た。

【0580】

ステップ 2 : 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (1.045 g、5.22 mmol) の DCM (25 mL) 中溶液に、室温で重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (5.6 mL) を加えた。次いで 3-クロロ-5-シアノベンジルカルボノクロリデート (実施例 36、ステップ 4) (1.2 g、5.22 mmol) を DCM (2 mL) 中で加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。層を分離し、有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題生成物を得た；

LC-MS : Rt 1.38 分 ; MS m/z 294.2 [M-Boc]⁺ + H⁺ ; 方法 2 分低 pH v 0.3

【0581】

ステップ 3 : 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.846 g、4.69 mmol) の EtOAc (30 mL) 中溶液に、窒素下室温でジオキサン中 4M HCl (11.72 mL、46.9 mmol) を加え、懸濁液を 20 時間攪拌した。3 時間後、更にジオキサン中 4M HCl (5 mL) を加えた。固体を濾別し、乾燥して、標題生成物を塩酸塩として得た；

LC-MS : Rt 0.69 分 ; MS m/z 294.2, 296.2 [M+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v 0.3

【0582】

ステップ 4 : 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (195 mg、0.591 mmol) の DCM (5 mL) 中懸濁液に、窒素下室温でヒューニツヒ塩基 (0.206 mL、1.182 mmol) を加えた。次いで DCM (2 mL) 中の 5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタノイルクロリド (111 mg、0.591 mmol) を加え、反応混合物を 20 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、クエン酸の 10% 溶液、ブラインで洗浄し、次いで有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。DCM 中 0~10% MeOH を用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た。

LC-MS : Rt 1.1 分 ; MS m/z 445.3, 447.3 [M+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v 0.3

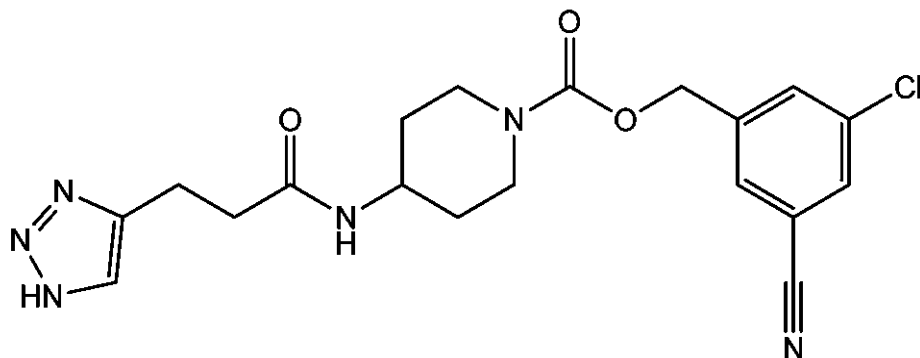
【0583】

[実施例 65]

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0584】

【化 133】



ステップ1：3-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）プロパノイルクロリド
3-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）プロパン酸（実施例19、ステップ2）（100mg、0.709mmol）のDCM（5mL）中溶液に、窒素下室温で塩化チオニル（0.621mL、8.50mmol）を加え、反応混合物を2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、標題生成物を得た。

【0585】

ステップ2：3-クロロ-5-シアノベンジル4-（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）プロパンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート
3-クロロ-5-シアノベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレートHCl塩（実施例64、ステップ3）（234mg、0.709mmol）のDCM（5mL）中懸濁液に、窒素下室温でヒューニツヒ塩基（0.248mL、1.418mmol）を加えた。次いでDCM（2mL）中の3-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）プロパノイルクロリド（113mg、0.709mmol）を加え、混合物を1時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、クエン酸の10%溶液、ブラインで洗浄し、次いで有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液としてDCM中0～10%MeOHを用いるシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

LC-MS：Rt 1.01分；MS m/z 417.2、419.1 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

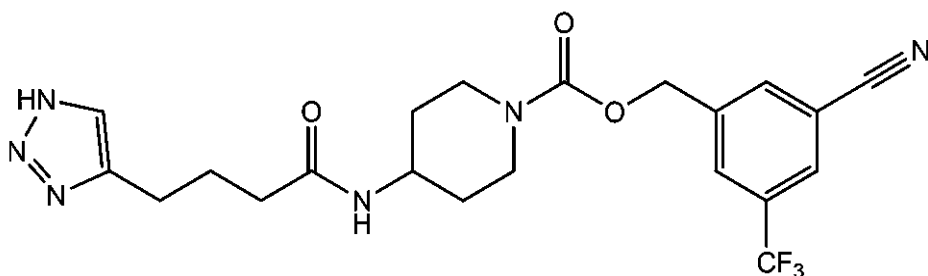
【0586】

【実施例66】

3-シアノ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル4-（4-（1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0587】

【化134】



ステップ1：3-シアノ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（実施例63、ステップ2）（214mg、0.445mmol）、シアン化亜鉛（26.1mg、0.222mmol）およびPd（PPh₃）₄（20.5mg、0.018mmol）をDMF（4mL）に溶解し、バイアルを窒素でフラッシュした。混合物をマイクロ波中150℃で10分間加熱し、次いで冷却し、EtOAc（30mL）で希釈した。これをブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。溶出液として0～50%EtOAc／ヘキサンを用いる4gシリカカラム上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

LC-MS：Rt 1.42分；MS m/z 328.2 [M-BOC+H]⁺；方法2分低pH v03

【0588】

ステップ2：3-シアノ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(119mg、0.278mmol)をDCM(5ml)に溶解し、ジオキサン中4M HCl(0.696ml、2.78mmol)を窒素下室温で攪拌しながら加えた。3時間後、混合物を真空中で濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た。

LC-MS: Rt 0.73分; MS m/z 328.2 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

【0589】

ステップ3: 3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(ステップ2、50mg、0.137mmol)および4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタン酸(実施例17、ステップ4、25.6mg、0.165mmol)をEtOAc(5mL)に懸濁し、トリエチルアミン(0.067mL、0.481mmol)を加えた。室温で5分後、T3P(登録商標)、EtOAc中50%(0.164mL、0.275mmol)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。EtOAc(30mL)を加え、混合物をクエン酸の10%溶液およびブラインで洗浄した。有機物をMgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。0~10% MeOH/DCMで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.09分; MS m/z 465.2 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.58 (1H, s), 5.20 (2H, s), 3.91-2.98 (4H, m), 3.75 (1H, m), 2.62 (2H, t), 2.10 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.74-1.26 (4H, m)

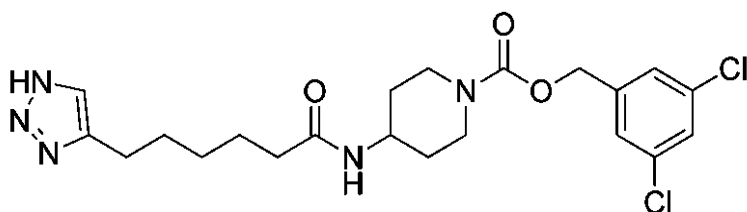
【0590】

[実施例67]

3, 5-ジクロロベンジル4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0591】

[化135]



ステップ1: 6-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサン-1-オール

オクター7-イン-1-オール(0.948g、7.51mmol)をtBuOH(100mL)および水(100mL)に溶解して、無色溶液を得た。(アジドメチル)ベンゼン(1g、7.51mmol)、酢酸銅(II)(0.136g、0.751mmol)およびL-アスコルビン酸ナトリウム(0.298g、1.502mmol)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで6M HClを用いてpH1に酸性化した。混合物を固体のNaClで飽和し、圧力下濃縮して、緑色スラリー液を得た。これをEtOAcで抽出し、有機物を分離し、MgSO₄で脱水し、減圧下濃縮した。得られた油状物をメタノールに溶解し、セライト/木炭と共に攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.9 (1H, s), 7.35 (5H, m), 5.5 (2H, s), 4.4 (1H, t), 4.1 (4H, m), 3.5 (2H, t), 2.6 (2H, t), 1.6 (2H, t), 1.4 (2H, t)

【0592】

ステップ2：6-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサ酸

6-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサン-1-オール(100mg、0.386mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(330mg、1.542mmol)および三塩化ルテニウム(1.6mg、7.7μmol)を水(640μl)、酢酸エチル(320μl)およびアセトニトリル(320μl)に溶解して、褐色懸濁液を得た。反応物を窒素下室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、生成した黒色沈殿物を濾過により除去した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、粗製の標題生成物を得た。

10

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (1H, s), 7.9 (1H, s), 7.4 (5H, m), 5.5 (2H, s), 3.4 (2H, bs), 2.6 (2H, t), 2.2 (2H, t), 1.55 (4H, m)

【0593】

ステップ3：tert-ブチル4-(6-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサ酸(100mg、0.366mmol)、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(81mg、0.402mmol)、HATU(278mg、0.732mmol)およびトリエチルアミン(153μl、1.098mmol)をDMF(1220μl)に溶解して、オレンジ色溶液を得た。反応混合物を室温で72時間撹拌し、次いで減圧下濃縮して、スラリー液を得た。これを水および酢酸エチルで希釈した。有機物を分離し、水で洗浄し、次いで減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

20

LC-MS: Rt 1.24分; MS m/z 456 [M+H]⁺; 2分低pH v 0.3

【0594】

ステップ4：tert-ブチル4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル4-(6-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(187mg、0.410mmol)をエタノール(10ml)に溶解して、黄色溶液を得た。次いで溶液をH-キューブ水素化装置を用い、70℃および30bar水素圧で2時間、連続流通式水素化を行った。得られた溶液を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

30

LC-MS: Rt 0.96分; MS m/z 366.4 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 0.3

【0595】

ステップ5：N-(ピペリジン-4-イル)-6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド

1,4-ジオキサン(1.2ml)中のtert-ブチル4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(135mg、0.369mmol)をジオキサン中4M HCl(1.8ml、7.39mmol)で処理した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た。

40

LC-MS: Rt 0.3分; MS m/z 265 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 0.3

【0596】

ステップ6：3,5-ジクロロベンジル4-(6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

DCM(50ml)中のN-(ピペリジン-4-イル)-6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ヘキサンアミド(135mg、0.509mmol)を3,5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート(134mg、0.560mmol)および2M水酸化ナトリウム(25ml、50mmol)で処理した。反応混合物を室温で5時間撹拌した。有機物を除去し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を質量感

50

応式分取 LC により精製し、生成物フラクションを濃縮した後、標題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.24 分; MS m/z 468.2 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH
v03

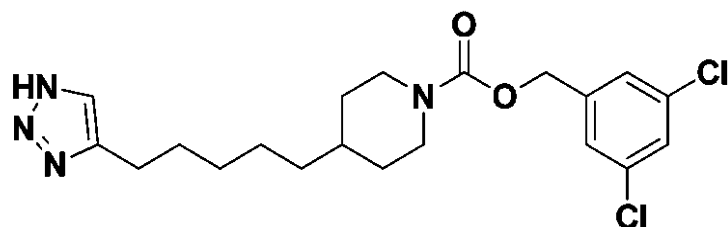
【0597】

[実施例 68]

3,5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0598】

【化 136】



10

ステップ 1: 4-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタン-1-オール 参照: Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Alkynoic Acids in Aqueous Media: A “Click Side Reaction” Thomas L. Mindt* and Roger Schibli; J. Org. Chem. 2007, 72, 10247-10250.

20

t-BuOH (150 ml) および水 (150 ml) 中の 5-ヘキシン-1-オール (1.474 g、15.02 mmol) に、アジ化ベンジル (2 g、15.02 mmol) および酢酸銅 (II) (0.273 g、1.502 mmol) を加えた。緑/青色溶液が生成した。L-アスコルビン酸ナトリウム (0.595 g、3.00 mmol) を加え、得られた白色懸濁液を室温で終夜攪拌した。青色溶液を減圧下濃縮し、次いで固体の NaCl で処理し、EtOAc (2×200 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮して、標題化合物を白色固体として得た;

LCMS: Rt = 0.89 分; MS m/z 233.2 [M+2H]⁺; 方法 2 分低 pH
Hv03

30

【0599】

ステップ 2: 4-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタナール

DCM (20 ml) 中の 4-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタン-1-オール (ステップ 1) (500 mg、2.162 mmol) にデスマーチンペルヨージナン (917 mg、2.162 mmol) を加えた。得られた淡青/緑溶液を室温で攪拌し、その後反応を 2N NaOH 溶液 (50 ml) でクエンチした。混合物を EtOAc (2×100 ml) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮して、標題化合物を褐色油状物として得た;

LCMS: Rt = 0.79 分; MS m/z 230.1 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH
v03

40

【0600】

ステップ 3: (E)-tert-ブチル 4-(5-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタ-1-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

THF (10 ml) 中の ((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル)トリフェニルホスホニウム (US 6100279, pdf 12 頁。実施例 1A、ステップ C に従って調製した) (830 mg、1.413 mmol) に、-78°C でヘキサン中 1.6M n-ブチルリチウム (1.766 mL、2.83 mmol) を滴下添加した。得られたオレンジ色溶液を室温で 30 分間攪拌し、次いで -78°C に再度冷

50

却し、THF (5 ml) 中の 4-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プタナール (ステップ 2) (324 mg、1.413 mmol) で処理した。黄色溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで NH₄Cl 溶液 (50 ml) でクエンチし、EtOAc (2×100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮した。粗製の残渣を DCM (10 ml) 中で 24 g シリカカートリッジ上に装填し、0~100% EtOAc/イソヘキサンで溶出した。生成物フラクションを合わせ、減圧下濃縮して、標題化合物を油状物として得た；

LCMS: Rt = 1.54 分; MS m/z 412.3 [M+2H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0601】

ステップ 4: tert-ブチル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

(E)-tert-ブチル 4-(5-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタ-1-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 3) (380 mg、0.926 mmol) を EtOH (18.5 ml) に溶解し、炭素担持 10% Pd を使い、30 bar および 70 °C で 2 時間、H-キューブ (登録商標) (連続流通式水素化反応器) 中で流通-水素化した。得られた溶液を減圧下濃縮して、標題化合物をゴム状物として得た；

LCMS: Rt = 1.37 分; MS m/z 323.6 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0602】

ステップ 5: 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン

EtOAc (7 ml) 中の tert-ブチル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 4) (300 mg、0.930 mmol) に、ジオキサン中 4N HCl (7 ml、28.0 mmol) を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た；

LCMS: Rt = 0.50 分; MS m/z 223.5 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0603】

ステップ 6: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン (ステップ 5) (81 mg、0.364 mmol)、水酸化ナトリウム (911 μl、1.822 mmol) および 3, 5-ジクロロベンジルカルボノクロリデート (87 mg、0.364 mmol) を含む DCM (1214 μl) 中混合物を、3 時間攪拌した。反応混合物を DCM および水で希釈し、相分離カラムに通した。有機部分を減圧下濃縮して、白色固体を得た。固体をシリカ上に乾燥装填し、DCM 中 0~10% MeOH で溶出した。生成物フラクションを合わせ、減圧下濃縮して、標題化合物を得た；

LCMS: Rt = 1.61 分; MS m/z 425.3/427.3 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

¹H NMR (400Hz, MeOD) δ 7.6 (1H, bs), 7.4 (1H, s), 7.3 (1H, s), 5.1 (2H, s), 4.1 (2H, d), 3.4 (2H, d), 2.8 (1H, m), 2.7 (2H, t), 1.7 (4H, m), 1.5 (1H, m), 1.4 (3H, m), 1.2 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.2 (2H, m),

【0604】

[実施例 69]

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0605】

10

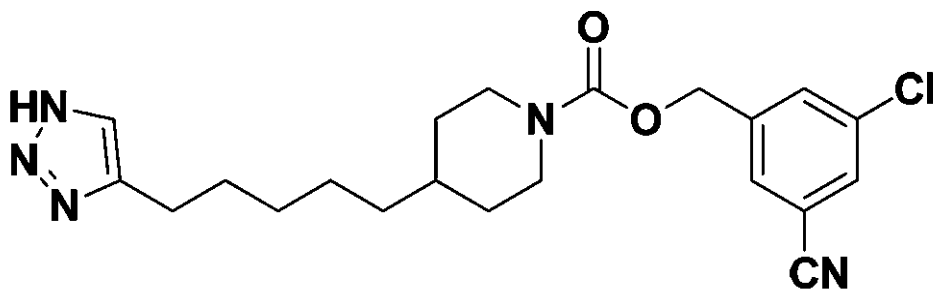
20

30

40

50

【化 1 3 7】



10

実施例 68 と同様の方法により、4-（5-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ペンチル）ピペリジン（実施例 68、ステップ 5）および 3-クロロ-5-シアノベンジルカルボクロリデート（実施例 36、ステップ 4）から標題化合物を調製した；

LCMS：R_t = 1.32 分；MS m/z 416.2 / 418.2 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0.3

¹H NMR (400Hz, MeOD) δ 7.8 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.7 (1H, s), 7.55 (1H, s), 5.1 (2H, s), 4.1 (2H, d), 3.4 (2H, d), 2.8 (1H, m), 2.7 (2H, t), 1.7 (4H, m), 1.5 (1H, m), 1.4 (3H, m), 1.2 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.2 (2H, m),

【0606】

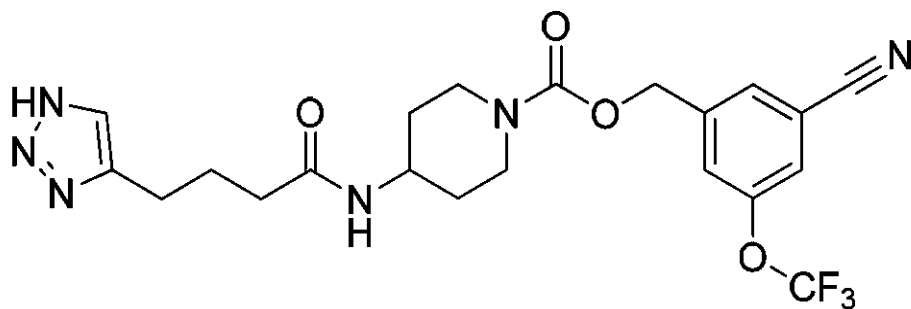
20

[実施例 70]

3-シアノ-5-（トリフルオロメトキシ）ベンジル 4-（4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0607】

【化 1 3 8】



30

ステップ 1：3-ブロモ-5-（トリフルオロメトキシ）ベンジル 4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

市販されている（3-ブロモ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル）メタノール（JRD Fluorochem）（3 g、11.07 mmol）の DMF（10 mL）中攪拌溶液を、室温で CDI（1.795 g、11.07 mmol）で処理し、反応混合物を 50℃ で 20 時間加熱した。tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート（2.217 g、11.07 mmol）を加え、反応混合物を 50℃ で 7 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc（30 mL）で希釈し、重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機部分を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。ヘキサン中 0～50% EtOAc で溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーにより精製を行って、標題生成物を得た；

40

LC-MS：R_t 1.63 分；MS m/z 399.4 [M-BOC+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0.3

【0608】

50

ステップ 2 : 3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (12 ml) 中の 3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 1) (1 g、2.011 mmol)、シアン化亜鉛 (0.118 g、1.005 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.093 g、0.080 mmol) を、窒素下マイクロ波照射を用い 150℃ で 10 分間加熱した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (30 ml) で希釈し、ブライン (1×50 ml) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。0~50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカカラム上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た；

10

LC-MS : Rt 1.45 分 ; MS m/z 344.1 [M-BOC+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v03

【0609】

ステップ 3 : 3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 3) (200 mg、0.527 mmol) を DCM (10 ml) に懸濁し、2 滴の MeOH を加えて溶解させた。マクロ多孔性カルボネート樹脂 (Biotage) (527 mg、1.580 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。樹脂を濾過により除去し、DCM で洗浄した。母液を減圧下濃縮して、標題化合物を油状物として得た；

20

LC-MS : Rt 0.76 分 ; MS m/z 343.7 [M+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v03

【0610】

ステップ 5 : 3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 63、ステップ 4 と同様の方法により、3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 4) および 4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンイルクロリドから標題化合物を調製した；

30

LC-MS : Rt 1.13 分 ; MS m/z 481.6 [M+H]⁺ ; 方法 2 分低 pH v03。

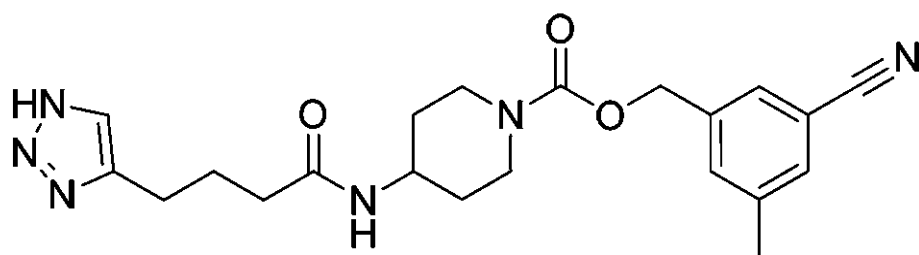
【0611】

[実施例 71]

3-シアノ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0612】

【化139】



40

ステップ 1 : (3-ブロモ-5-メチルフェニル)メタノール

実施例 62、ステップ 2 と同様の方法により、3-ブロモ-5-メチル安息香酸から標題化合物を調製した；

50

TLC: 50% EtOAc / ヘキサン Rf 0.73。

【0613】

ステップ2: 3-ブロモ-5-メチルベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例62、ステップ3と同様の方法により、(3-ブロモ-5-メチルフェニル)メタノール(ステップ1)およびtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートから標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.56分; MS m/z 329.5 [M-BOC+H]⁺; 方法2分低pH v03

【0614】

ステップ3: 3-シアノ-5-メチルベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-メチルベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ2)(250mg、0.585mmol)、シアン化亜鉛(34.3mg、0.293mmol)およびPd(PPh₃)₄(27.0mg、0.023mmol)を窒素下DMF(2ml)に溶解/懸濁した。反応混合物をマイクロ波照射を用い150℃で10分間加熱した。更にシアン化亜鉛(20mg)およびPd(PPh₃)₄(10mg)を加え、マイクロ波照射を用い150℃で10分間加熱を続けた。室温に冷却した後、混合物をEtOAc(30ml)で希釈し、ブライン(1×10ml)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。0~50% EtOAc / イソヘキサンで溶出する4gシリカカラム上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た;

LC-MS: Rt 1.38分; MS m/z 274.3 [M-BOC+H]⁺; 方法2分低pH v03

【0615】

ステップ4: 3-シアノ-5-メチルベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

実施例62、ステップ4と同様の方法により、3-シアノ-5-メチルベンジル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ3)から標題化合物を調製し、塩酸塩で単離した;

LC-MS: Rt 0.67分; MS m/z 274.2; [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

【0616】

ステップ5: 3-シアノ-5-メチルベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート

3-シアノ-5-メチルベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ4)(158mg、0.510mmol)をDCM(10ml)に懸濁し、2滴のMeOHを加えて溶解させた。マクロ多孔性カルボネート樹脂(Biotage)(510mg、1.530mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。樹脂を濾過により除去し、DCMで洗浄した。母液を減圧下濃縮して、標題化合物を油状物として得た;

LC-MS: Rt 0.69分; MS m/z 274.2 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

【0617】

ステップ6: 3-シアノ-5-メチルベンジル4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例63、ステップ4と同様の方法により、3-シアノ-5-メチルベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(ステップ5)および4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタノイルクロリドから標題化合物を調製した;

LC-MS: Rt 1.01分; MS m/z 411.7 [M+H]⁺; 方法2分低pH v03

10

20

30

40

50

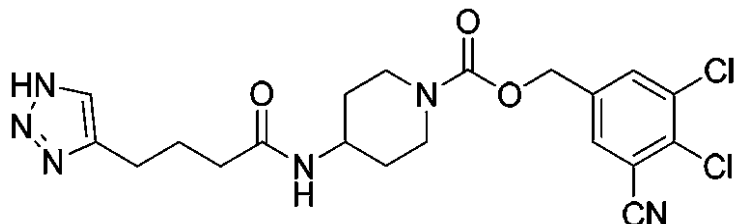
【0618】

[実施例72]

3, 4-ジクロロ-5-シアノベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0619】

【化140】



10

ステップ1: 3-ブロモ-4, 5-ジクロロ安息香酸

市販されているメチル3-ブロモ-4, 5-ジクロロベンゾエート (Fluorochem) (1 g、3.52 mmol) の THF (12 mL) / 水 (4.00 mL) 中攪拌溶液を、LiOH・H₂O (0.325 g、7.75 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (50 mL) および水 (50 mL) で希釈し、水性部分を 1 M HCl で pH 4 に酸性化した。水性部分を EtOAc (50 mL) 中に抽出し、有機抽出物を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を白色固体として得た；

20

LC-MS: Rt 1.41 分; MS m/z 266.9、268.9、270.9 [M-H]⁺; 方法2分低 pH v 0.3

【0620】

ステップ2~7: 3, 4-ジクロロ-5-シアノベンジル4-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

3-ブロモ-5-メチル安息香酸 (ステップ1) を 3-ブロモ-4, 5-ジクロロ安息香酸で置き換えることにより、実施例71 (ステップ1~6) と同様の方法により標題化合物を調製した；

30

LC-MS: Rt 1.13 分; MS m/z 465.2、467.1、468.1 [M+H]⁺; 方法2分低 pH v 0.3

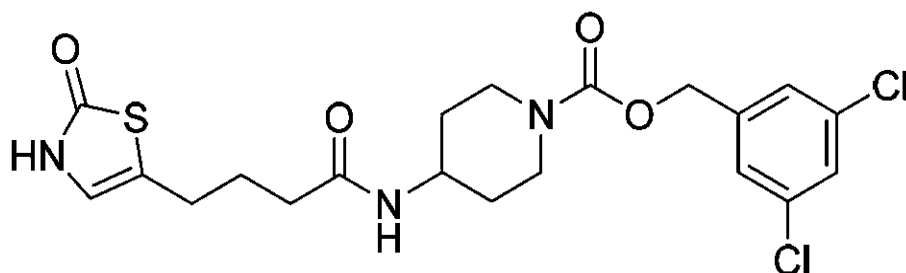
【0621】

[実施例73]

3, 5-ジクロロベンジル4-(4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0622】

【化141】



40

ステップ1: tert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ブタノエート 参照: J.Org.Chem, 2009, 74, 3626-3631

50

D P P E (1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン) (0.084 g、0.21 mmol) およびビス (1, 5-シクロオクタジエン) ジイリジウム (I) クロリド (0.071 g、0.105 mmol) をフラスコに仕込み、フラスコを密封した。フラスコを3回排気して窒素で再充填した。DCM (30 mL) を加え、溶液を氷浴中で0℃に冷却した。tert-ブチルブター3-エノエート (1.140 mL、7.03 mmol) を、続いてピナコールボラン (1.531 mL、10.55 mmol) を加え、混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで室温に加温し、終夜攪拌した。水 (20 mL) を加え、気体の発生が止むまで、混合物を攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、黄色油状物を得た。イソヘキサン中EtOAcで溶出する40 g シリカゲル Redi sep カラムを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色油状物として得た；

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.24 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.25 (12H, s), 0.82 (2H, t)

【0623】

ステップ2: (4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル) トリフルオロボレート
参照: J. Org. Chem, 2009, 74, 3626-3631

フッ化水素カリウムの溶液 (1.357 mL、6.11 mmol) を、0℃でtert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ブタノエート (ステップ1) (550 mg、1.527 mmol) のMeOH (18 mL) 中溶液に加えた。得られた混合物を室温に加温し、10分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、高真空下終夜乾燥した。得られた白色固体をヘキサンで摩砕し、高真空下終夜乾燥した。固体を熱アセトン (3×10 mL) で摩砕した。合わせた洗液を減圧下濃縮して、標題化合物を白色固体として得た；

^1H NMR (400MHz, D_6 -DMSO) δ 2.11 (2H, t), 1.49-1.39 (11H, m), 0.00 (2H, m)

【0624】

ステップ3: tert-ブチル4-(2-メトキシチアゾール-5-イル) ブタノエート
参照: J. Org. chem. 2009, 74, 3626-3631

(4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル) トリフルオロボレート (ステップ2) (103 mg、0.412 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.926 mg、4.12 μmol)、RuPhos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル) (3.68 mg、8.25 μmol)、炭酸カリウム (171 mg、1.237 mmol) および5-ブロモ-2-メトキシチアゾール (80 mg、0.412 mmol) をフラスコに仕込み、フラスコを密封した。フラスコを3回排気して窒素で再充填した。脱気したトルエン (2 mL) および脱気した水 (0.2 mL) を加え、得られた混合物を80℃で終夜加熱した。

得られた混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、シリカのパッドを通して濾過し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。合わせた濾液および洗液を合わせ、減圧下濃縮して、ゴム状物を得た。イソヘキサン中0~50%酢酸エチルで溶出する12 g シリカゲル Redi sep カラムを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色油状物として得た；

LCMS: Rt 1.37分; MS m/z 258.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法2分低pH v 03

【0625】

ステップ4: 4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-イル) ブタン酸

ジオキサン中4M HCl (0.5 mL、2.000 mmol) を、0℃でtert-ブチル4-(2-メトキシチアゾール-5-イル) ブタノエート (ステップ3) (20 mg、0.078 mmol) のジオキサン (0.5 mL) 中溶液に加えた。得られた混合物を室温に加温し、室温で2日間攪拌した。混合物をトルエン (20 mL) で希釈し、減圧下濃縮して、標題化合物を黄色ゴム状物として得た；

LCMS: Rt 0.61分; MS m/z 188.0 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 03。

【0626】

ステップ5: 3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例66ステップ3と同様の方法により、4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロチアゾール-5-イル)ブタン酸(ステップ4)および3, 5-ジクロロベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(実施例17、ステップ2)から標題化合物を調製した;

LCMS: Rt 1.26分; MS m/z 472.3、474.3、476.3 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 03

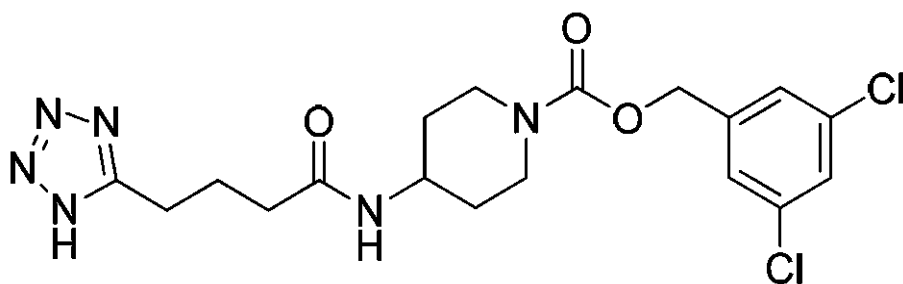
【0627】

[実施例74]

3, 5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0628】

【化142】



20

ステップ1: N-(4-メトキシベンジル)ペンター4-エンアミド

T3P(登録商標)(12.89mL、21.87mmol)を、4-メトキシベンジルアミン(2.86mL、21.87mmol)、ペンター4-エン酸(2.455mL、24.06mmol)およびTEA(12.19mL、87mmol)の酢酸エチル(60mL)中溶液に加えた。得られた混合物を2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)を加え、混合物を30分間攪拌した。層を分離し、水溶液部分を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を2M HCl(50mL)、飽和重炭酸ナトリウム(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を透明油状物として得た;

30

LCMS: Rt 0.99分; MS m/z 220.4 [M+H]⁺; 方法2分低pH v 03

【0629】

ステップ2: N-(4-メトキシベンジル)ペンター4-エンチオアミド

P₂S₅(2.027g、9.12mmol)を、N-(4-メトキシベンジル)ペンター4-エンアミド(ステップ1)(2g、9.12mmol)のTBME(100mL)中溶液に加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。更にP₂S₅(1g、4.55mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。得られた混合物をセライト(登録商標)(濾過材)を通して濾過し、濾過パッドをTBME(100mL)で洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧下濃縮して、油状物を得た。イソヘキサン中0~50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する80gシリカゲルRedi sepカラムを用いるカラムクロマトグラフィーにより油状物を精製して、標題化合物を無色油状物として得た

40

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.34 (1H, s), 7.24 (2H, d), 6.91 (2H, d), 5.80 (1H, s), 5.05 (1H, d), 4.98 (1H, d), 4.69 (2H, d), 3.75 (3H, s), 2.67 (2H, t), 2.44 (2H, m)

50

【0630】

ステップ3：5-（ブター3-エン-1-イル）-1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール

ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート（1027mg、4.46mmol）を、N-（4-メトキシベンジル）ペンター4-エンチオアミド（ステップ2）（700mg、2.97mmol）、TMSN₃（トリメチルシリルアジド）（0.592mL、4.46mmol）およびSMOPEX-301（商標）（トリフェニルホスフィンで官能基化したポリプロピレン繊維）（4462mg、4.46mmol）のTHF（20mL）中混合物に加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。樹脂を濾過により除去し、THF（3×50mL）で洗浄した。合わせた濾液および洗液を減圧下注意深く濃縮して、ゴム状物を得た。イソヘキサン中0～50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する80gシリカゲルRediseppカラムを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色油状物として得た；

10

LCMS：Rt 1.11分；MS m/z 245.1 [M+H]⁺；方法2分低pH v 03

【0631】

ステップ4：4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）ブタン-1-オール 参照：Synlett(13), 1845-1848, 2011

9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（THF中0.5M、6.54mL、3.27mmol）を、N₂下5-（ブター3-エン-1-イル）-1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール（ステップ3）（266mg、1.09mmol）のTHF（3mL）中冷却（0℃）溶液に滴下添加した。溶液を室温に加温し、2時間撹拌した。EtOH（0.191mL、3.27mmol）を、続いて4M NaOH（水溶液）（0.478mL、1.912mmol）を滴下添加した。混合物を0℃に冷却し、H₂O₂（30%溶液、0.557mL、5.45mmol）を注意深く滴下添加した。混合物を室温に加温し、30分間撹拌した。ブライン（20mL）を加え、混合物をエーテル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（20mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、ゴム状物を得た。イソヘキサン中EtOAcで溶出するシリカ（12gシリカRediseppカラム）上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色油状物として得た；

20

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.18 (2H, d), 6.91 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.64 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.61 (2H, m)

【0632】

ステップ5：4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）ブタン酸 参照：Synlett(13), 1845-1848, 2011

NaOCl（520μL、0.839mmol）を、4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）ブタン-1-オール（ステップ4）（110mg、0.419mmol）、KBr（10.00mg、0.084mmol）、TEMPO（（2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-イル）オキシダニル）（13.10mg、0.084mmol）および飽和NaHCO₃（水溶液）（840μL、0.419mmol）を含むアセトニトリル（840μL）および水（2mL）中混合物に注意深く加え、室温で1時間撹拌した。得られた混合物を1M HCl溶液で酸性化し、酢酸エチル（5×20mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を透明ゴム状物として得、これを更には精製せずに使用した。

40

LCMS：Rt 0.89分；MS m/z 275.4 [M-H]⁻；方法2分低pH v 03

【0633】

ステップ6：3, 5-ジクロロベンジル4-（4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

50

実施例 66 ステップ 3 と同様の方法により、4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）ブタン酸（ステップ 5）および 3, 5-ジクロロベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（実施例 17、ステップ 2）から標題化合物を調製した；

LCMS：Rt 1.47 分；MS m/z 561.5、563.5、565.3 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0.3。

【0634】

ステップ 7：3, 5-ジクロロベンジル 4-（4-（1H-テトラゾール-5-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

硝酸セリウムアンモニウム（195 mg、0.356 mmol）を、3, 5-ジクロロベンジル 4-（4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）ブタンアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート（ステップ 6）（50 mg、0.089 mmol）のアセトニトリル（500 μL）と水（50 μL）との混合物中溶液に加え、室温で 30 分間攪拌した。得られた混合物を 0.1 M HCl 溶液で酸性化し、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下濃縮した。水（0.1%ギ酸）中の 30～70% MeCN（0.1%ギ酸）で溶出する分取 HPLC により精製して生成物フラクションを得、これを合わせ、減圧下濃縮した。得られたゴム状物を MeCN（×2）と共沸し、エーテルで摩砕して、標題化合物を灰白色固体として得た；

LCMS：Rt 1.18 分；MS m/z 441.4、443.4、445.4 [M+H]⁺；方法 2 分低 pH v 0.3

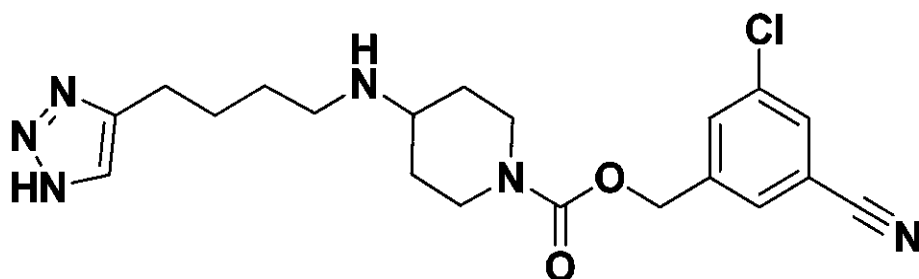
【0635】

[実施例 75]

3-クロロ-5-シアノベンジル 4-（（4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブチル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0636】

【化 143】



ステップ 1：1-（アジドメチル）-4-メトキシベンゼン参照：PCT 国際出願、2011053542 号、Schlegel、Kelly-Ann ら。

DMF（40 mL）中の市販されている 4-メトキシベンジルクロリド（8.52 mL、62.8 mmol）にアジ化ナトリウム（4.08 g、62.8 mmol）を加え、得られた懸濁液を室温で 24 時間攪拌した。得られた混合物をエーテル（400 mL）で希釈し、水（2×200 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄した。有機部分を乾燥（MgSO₄）し、注意深く濃縮して（水浴温度 20℃）、標題化合物を透明油状物として得た；

【0637】

ステップ 2：4-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ブタン-1-オール 参照：J. Org. Chem. 2007, 72, 10247-10250. Thomas L. Mindt* and Roger Schibli

t-BuOH（120 mL）および水（150 mL）中の 5-ヘキシノール（1.203 g、12.26 mmol）に、1-（アジドメチル）-4-メトキシベンゼン（ステッ

ブ 1) (2 g、12.26 mmol) および酢酸銅 (II) (0.223 g、1.226 mmol) を加えた。緑／青色溶液が生成した。L-アスコルビン酸ナトリウム (0.486 g、2.451 mmol) を加え、得られた白色懸濁液を室温で3時間攪拌した。緑／青色溶液が生成し、これを濃縮して半分の量にした。NaCl を加え、得られた沈殿物を EtOAc (2×100 ml) で抽出した。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮した。粗生成物をイソヘキサンで摩砕し、濾過し、乾燥して、標題化合物を黄褐色固体として得た；

LCMS: Rt = 0.90 分; MS m/z 262.5 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0638】

ステップ 3: 4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) ブタナール

DCM (40 ml) 中の 4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) ブタン-1-オール (ステップ 2) (1 g、3.83 mmol) に、デスーマーチンペルヨージナン (1.623 g、3.83 mmol) を加えた。得られた淡青／緑色溶液を室温で2時間攪拌し、次いで 1N NaOH 溶液 (40 ml) でクエンチした。混合物を DCM (2×50 ml) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮して、標題化合物を白色固体として得た；

LCMS: Rt = 0.84 分; MS m/z 260.2 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0639】

ステップ 4: 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-((4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) ブチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

EtOAc 中の 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート HCl 塩 (実施例 64、ステップ 3) (329 mg、0.995 mmol) に NaHCO₃ 溶液を加えた。有機部分を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮して、アミン遊離塩基を白色結晶性固体として得た。これに DCM (10 ml) 中の 4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) ブタナール (ステップ 3) (258 mg、0.995 mmol) を、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (422 mg、1.990 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で5時間攪拌し、その後反応を 2N NaOH 溶液 (20 ml) でクエンチした。水性部分を分離し、DCM (20 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を DCM 中で 20 g シリカカートリッジに導入し、DCM 中 0~10% MeOH (1% 880 アンモニア水溶液を含む 10% MeOH / DCM から希釈した) で溶出した。生成物フラクションを合わせ、減圧下濃縮して、標題化合物をゴム状物として得た；

LCMS: Rt = 0.92 分; MS m/z 537.3 [M+H]⁺; 方法 2 分低 pH v03

【0640】

ステップ 5: 3-クロロ-5-シアノベンジル 4-((4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) ブチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 74、ステップ 7 と同様に、3-クロロ-5-シアノベンジル 4-((4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) ブチル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (ステップ 4) から標題化合物を調製した。残渣を MeOH に溶解し、1% 880 NH₃ / DCM 水溶液を含む 0~20% MeOH で溶出するシリカ上に乾燥装填した。生成物フラクションを合わせ、濃縮した。残渣を MeOH (3 ml) に溶解し、エーテル中 2N HCl (1 ml) で処理した。混合物をヒートガンで加温し、次いで溶液が濁るまでエーテルを加えた。室温に冷却した後、ゴム状物が生成した。MeOH (5 ml) を、続いて酢酸エチル (50 ml) を加えた。得られた白

10

20

30

40

50

色懸濁液を減圧下濃縮し、残渣をEtOAcで摩砕して、固体を得た。灰白色固体を真空下45℃で2時間、続いて真空下100℃で2時間乾燥して、標題化合物を塩酸塩として得た；

LCMS：Rt=0.78分；MS m/z 417.4 [M+H]⁺；方法2分低pH v03

【0641】

生物学的データ：

本発明の化合物は、ATX阻害剤として適切であり、以下のアッセイにおいて試験することができる。

【0642】

試薬—LPC（オレオイル（18：1））を、Avanti Polar Lipids（Alabaster、AL）から購入し、メタノール中に20mMまで溶解した。Amplex Redを、Invitrogen Life Technologies（Paisley、UK）から入手し、DMSO中に10mMまで溶解した。コリンオキシダーゼおよび西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）を、Sigma Aldrich（Dorset、UK）から入手し、HBSS中に、それぞれ、20U/mlおよび200U/mlまで溶解した。すべての試薬を、単回使用アリコートにおいて、−20℃で貯蔵した。すべての実験測定を、使用の直前に作製したアッセイ緩衝液（HBSS、0.01%BSA、実質的に脂肪酸を含まない）中で行った。

【0643】

タンパク質—ヒト胎児腎（HEK）細胞の調製において、組換えヒトATXをNovartis（Basel、CH）で調製し、−80℃で貯蔵される26mg/ml（26μM）原液の単回使用アリコートで貯蔵した。

【0644】

方法—すべての実験測定を、ブラック384ウェルポリスチレン（小容量、丸底、Corning（3676））プレートで行った。PerkinElmer EnVision（Fluorescence Intensity/Absorbance Monochromator）またはTecan Infinite 200 PROシリーズプレートリーダーを使用して、蛍光強度における変化を検出した。

【0645】

ATX阻害の評価—ATX活性を、ATX（10nM）、コリンオキシダーゼ（0.1U/ml）、HRP（100U/ml）、amp lex red（50μM）およびLPC18：1（10μM）を含有する反応物において放出されたコリンを測定することによって決定した。本発明の化合物を、1μMから二連で10段階希釈として調製し、37℃で20分間、ATXとプレインキュベートし、残りの試薬を添加した。遊離したコリンを、37℃で、40分の期間にわたって2分毎に、生成物レスロフィンの蛍光強度（λex 530nm、λem 590nm）における変化から測定した。ATX活性を、通常14から24分の間の、プログレス曲線の直線部の傾きとして測定した。

【0646】

データ分析—傾きデータを、Graphpad prism（Graphpad software、San Diego、CA）にエクスポートし、データを方程式1に適合させた。

【0647】

式1：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$$

【0648】

IC₅₀値は、総活性を50%低減させた化合物の濃度から決定され、n≥2の平均を表す。

【0649】

【表 2 - 1】

表 1: 以下の表は、上記アッセイにおいて測定された例示の化合物についての IC_{50} 値を示す
表 1

実施例 番号	化合物	IC_{50} (μM)
1	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-ヒドロキシ-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.644
2	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-メトキシ-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.248
3	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.445
4	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-ヒドロキシ-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.728
5	3,5-ジクロロベンジル 4-((3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート;	0.313
6	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.062
7	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.028
8	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N,5-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.36
9	(E)-3,5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリルアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.109
10	6-((1-(((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸;	0.543
11	3,5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;	0.051
12	3,5-ジクロロベンジル 2-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;	0.52
13	3,5-ジクロロベンジル 2-(2-(N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;	0.828
14	3,5-ジクロロベンジル 2-(2-((2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタ-1-エン-1-イル)(メチル)アミノ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート;	0.54

10

20

30

【表 2 - 2】

15	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.029
16	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.596
17	3,5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.002
18	3,5-ジクロロベンジル 4-(N-メチル-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.094
19	3,5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.003
20	3,5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.004
21	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.106
22	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.586
23	3,5-ジクロロベンジル 4-(3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.396
24	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.624
25	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(5-ヒドロキシ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.52
26	3,5-ジクロロベンジル 4-(3-(N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート;	0.156
27	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート;	0.375
28	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.786
29	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.541
30	(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;	0.274

10

20

30

【表 2 - 3】

31	(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)エチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド;	0.387
32	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロオキサゾール-5-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.068
33	3,5-ジクロロベンジル 4-((3-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.131
34	3,5-ジクロロベンジル 4-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート;	0.282
35	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.175
36	3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(2-(N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	1.0
37	3-クロロ-5-フルオロベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.055
38	(E)-N-(1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;	0.021
39	(E)-N-(1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリロイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;	0.077
40	8-((1-(((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-8-オキソオクタン酸;	0.135
41	3,5-ジクロロベンジル 4-((4-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.018
42	N-(1-(3-(3,5-ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;	0.119
43	N-(1-(3-(2,4-ジクロロフェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;	0.113
44	3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.008
45	3,5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート;	0.555
46	3,5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼパン-1-カルボキシレート;	0.731

10

20

30

【表 2 - 4】

47	3,5-ジクロロベンジル(8-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルバメート;	3.161
48	3,5-ジクロロベンジル(1-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタノイル)アゼパン-4-イル)カルバメート;	0.791
49	3,5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;	0.048
49a	(S)-または(R)-3,5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;	> 1
49b	(S)-または(R)-3,5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート;	0.263
50	3,5-ジクロロベンジル 3-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)アゼチジン-1-カルボキシレート;	0.012
51	3,5-ジメチルベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.006
52	3,5-ジクロロベンジル(1-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタノイル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;	0.042
53	4-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.04
54	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-(1-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)ブタンアミド;	0.087
55	N-(1-(2-(3,5-ジクロロフェノキシ)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド;	0.154
56	3-クロロ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.01
57	3,5-ジクロロベンジル 4-((3-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)プロパンアミド)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.017
58	2,4-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.206
59	3,5-ジクロロフェネチル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.024
60	3,5-ジクロロベンジル 4-(3-(((1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.007
61	3,5-ジクロロベンジル 4-(2-((2-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.015
62	3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.005

10

20

30

【表 2 - 5】

63	3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.003
64	3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.008
65	3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート;	0.026
66	3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.004
67	3,5-ジクロロベンジル 4-(6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサナムド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.004
68	3,5-ジクロロベンジル 4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル))ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.318
69	3-クロロ-5-シアノベンジル 4-(5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル))ペンチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.069
70	3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.005
71	3-シアノ-5-メチルベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.013
72	3,4-ジクロロ-5-シアノベンジル 4-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.007
73	3,5-ジクロロベンジル 4-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロチアゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.002
74	3,5-ジクロロベンジル 4-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ブタンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.021
75	3-クロロ-5-シアノベンジル 4-((4-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート	0.029

10

20

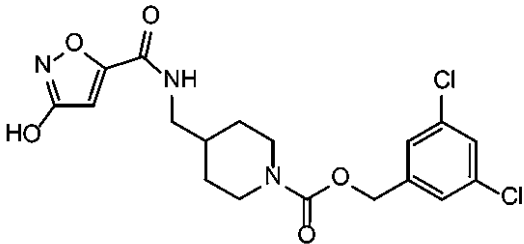
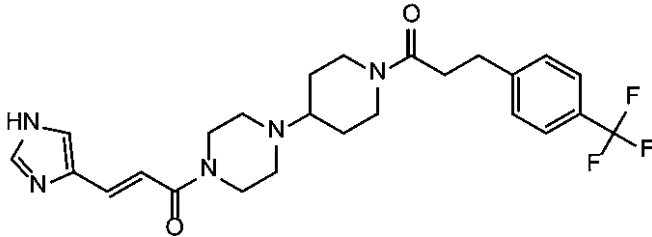
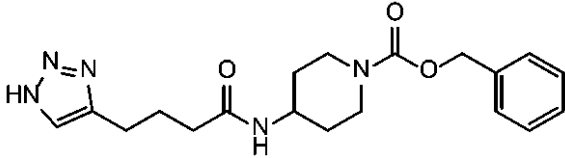
【0650】

以下の3つの化合物を同じアッセイにおいて試験したが、本発明の範囲に該当しない。

30

【0651】

【表 3】

化合物	IC ₅₀ (μ M)
	> 1
	> 5.5
	1.386

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/061047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D403/12	C07D401/06	C07D401/12	C07D413/12
	C07D249/04	C07D451/04	C07D263/38	C07D265/30
	C07D211/34	C07D211/58	A61K31/445	A61K31/4468
				A61K31/454
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 02/080928 A1 (MERCK & CO INC [US]; LIVERTON NIGEL J [US]; BUTCHER JOHN W [US]; MCINT) 17 October 2002 (2002-10-17) cited in the application page 232, line 234; claims 1, 4 page 31, line 5 - line 14 -----			1-4,8-14
A	WO 2010/112116 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; STAEHLE WOLFGANG [DE]; SCHIEMANN KAI [DE]; SCH) 7 October 2010 (2010-10-07) cited in the application the whole document -----			1-15
A	WO 2009/046841 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHIEMANN KAI [DE]; SCHULTZ MELANIE [DE]; BLAU) 16 April 2009 (2009-04-16) cited in the application the whole document -----			1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 4 April 2014			Date of mailing of the international search report 17/06/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Fink, Dieter	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/061047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02080928	A1	17-10-2002	AU 2002338334 B2 14-08-2008
		CA 2443108 A1 17-10-2002	
		EP 1390034 A1 25-02-2004	
		JP 2005511478 A 28-04-2005	
		US 2003119811 A1 26-06-2003	
		WO 02080928 A1 17-10-2002	

WO 2010112116	A1	07-10-2010	AR 076006 A1 11-05-2011
		AU 2010230646 A1 17-11-2011	
		CA 2757413 A1 07-10-2010	
		CN 102365271 A 29-02-2012	
		EA 201101399 A1 30-08-2012	
		EP 2414327 A1 08-02-2012	
		JP 2012522733 A 27-09-2012	
		KR 20120027192 A 21-03-2012	
		SG 174520 A1 28-10-2011	
		US 2012015959 A1 19-01-2012	
		WO 2010112116 A1 07-10-2010	

WO 2009046841	A2	16-04-2009	AR 068657 A1 25-11-2009
		AU 2008310067 A1 16-04-2009	
		CA 2701519 A1 16-04-2009	
		CN 101808988 A 18-08-2010	
		DE 102007047737 A1 30-04-2009	
		DK 2193118 T3 22-10-2012	
		DK 2426106 T3 04-11-2013	
		EA 201000549 A1 29-10-2010	
		EP 2193118 A2 09-06-2010	
		EP 2426106 A1 07-03-2012	
		ES 2392475 T3 11-12-2012	
		ES 2429843 T3 18-11-2013	
		HR P20120802 T1 30-11-2012	
		HR P20130929 T1 08-11-2013	
		JP 2010540579 A 24-12-2010	
		KR 20100075601 A 02-07-2010	
		PT 2193118 E 02-11-2012	
		PT 2426106 E 07-11-2013	
		SI 2193118 T1 31-12-2012	
		SI 2426106 T1 30-10-2013	
		US 2010222341 A1 02-09-2010	
		US 2012316162 A1 13-12-2012	
		WO 2009046841 A2 16-04-2009	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/IB2013/061047

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
2-6(completely); 1, 7-15(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2013/061047

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-6(completely); 1, 7-15(partially)

the compounds of the present general formula (I) wherein A is selected from the group of the five membered heteroaryl groups:

2. claims: 1, 7-15(all partially)

the compounds of the present general formula (I) wherein A is a COOH group;

3. claims: 1, 7-15(all partially)

the compounds of the present general formula (I) wherein A is a (2-hydroxy-3,4-dioxocyclobuten-1-yl)amino group;

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 263/38	(2006.01)	C 0 7 D 263/38	
C 0 7 D 249/04	(2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 6
C 0 7 D 471/08	(2006.01)	C 0 7 D 471/08	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4468	(2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

- (72)発明者 ファーミンガー, ヴィッキー
イギリス国 ホーシャム サセックス アールエイチ 1 2 5 エービー, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ファーマシューティカルズ ユーケー リミテッド
- (72)発明者 ヒューズ, オーウェン
イギリス国 ホーシャム サセックス アールエイチ 1 2 5 エービー, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ファーマシューティカルズ ユーケー リミテッド
- (72)発明者 トムソン, クリストファー
イギリス国 ホーシャム サセックス アールエイチ 1 2 5 エービー, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ファーマシューティカルズ ユーケー リミテッド
- (72)発明者 レグランド, ダレン, マーク
イギリス国 ホーシャム サセックス アールエイチ 1 2 5 エービー, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ファーマシューティカルズ ユーケー リミテッド
- (72)発明者 スタンリー, エミリー
イギリス国 ホーシャム サセックス アールエイチ 1 2 5 エービー, ウィンブルハースト ロード, ノバルティス ファーマシューティカルズ ユーケー リミテッド

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF04 FF16 FF30
4C056 AA01 AA02 AB01 AC02 AC03 AD01 AE01 AE03 BA01 BB14
BC01 EA06 EB01 EC18
4C063 AA01 BB04 BB09 CC22 CC25 CC42 CC47 CC51 CC52 CC54
CC58 CC62 DD02 DD03 DD10 DD19 DD52 EE01
4C065 AA09 BB04 CC01 CC09 DD01 EE02 HH01 HH09 JJ07 KK01
KK08 LL01 PP03 PP09
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC36 BC38 BC60 BC62 BC67 BC69
BC71 BC73 BC82 CB05 GA07 GA09 GA10 GA12 MA01 MA02
MA04 MA05 NA14 ZA08 ZA59 ZA62 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26
ZC35 ZC41