

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6883045号
(P6883045)

(45) 発行日 令和3年6月2日 (2021. 6. 2)

(24) 登録日 令和3年5月11日 (2021. 5. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

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

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/30 (2006. 01)

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00 1 0 1

請求項の数 30 (全 199 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-542231 (P2018-542231)
 (86) (22) 出願日 平成29年2月10日 (2017. 2. 10)
 (65) 公表番号 特表2019-511466 (P2019-511466A)
 (43) 公表日 平成31年4月25日 (2019. 4. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/017408
 (87) 国際公開番号 W02017/139603
 (87) 国際公開日 平成29年8月17日 (2017. 8. 17)
 審査請求日 令和2年2月6日 (2020. 2. 6)
 (31) 優先権主張番号 62/336, 102
 (32) 優先日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/294, 940
 (32) 優先日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (73) 特許権者 514200707
 エオラス セラピューティクス, インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0
 0 9, カールスバッド, トリゴ レー
 ン 7 4 4 5
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次

最終頁に続く

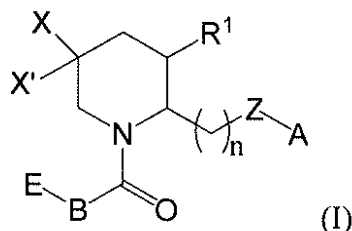
(54) 【発明の名称】 オレキシン受容体調節因子としてのハロ置換ピペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



の化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、ここで：

X は F であり、

X' は F であり、

Z は NR^2 又は O であり、

A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はベンゾオキサゾリルであり、ここで、A は、アルキル、アルコキシ、ハロ、 $-\text{CHF}_2$ 及び $-\text{CF}_3$ からなる群から独立して選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、アルキルは、1 ~ 4 個の炭素原子を有し、そしてここで、アルコキシは、それに結合し

た酸素を有する、1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり；

Bは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、ピラゾリル又はベンゾイミダゾリルであり、ここで、Bは、アルキル、ハロ、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2$ 及び $-CF_3$ からなる群から独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を有し、そしてここで、アルコキシは、それに結合した酸素を有する、1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり；

Eは、フェニル、トリアゾイル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、オキサジアゾリル、ピラジニル又はピリミジニルであり、ここで、Eは、アルキル、ハロ、アルコキシ、 $-CHF_2$ 及び $-CF_3$ からなる群から独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を有し、そしてここで、アルコキシは、それに結合した酸素を有する、1～4個の炭素原子を有するアルキル基であり；

$n = 1$ であり、

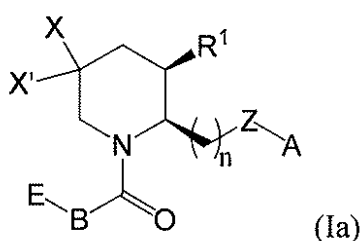
R^1 はアルキルであり、ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を有し；そして

R^2 はH又はアルキルであり、ここで、アルキルは、1～4個の炭素原子を有する、上記化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

下記式(Ia)：

【化2】



の構造を有する化合物である、請求項1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

Aがピリミジニルである、請求項1若しくは2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

Aが、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、メチル、エチル及びメトキシからなるリストから独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項1～3の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

Aが単置換されている、請求項1～4の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

Aが $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ で置換されている、請求項5に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

Bが、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、イソプロポキシ及びメトキシからなる群から独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項1～6の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

Bが単置換されている、請求項1～7の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

Bがメチルで置換されている、請求項8に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

Eが場合により置換されているピリミジニルである、請求項1～9の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

Eが場合により置換されているトリアゾリルである、請求項1～9の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項12】

Eが、1種又はそれ以上の-F、-Cl、-Br、メトキシ、メチル、エチル、-CF₂H又は-CF₃で、場合により置換されている、請求項1～11の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

Eが、1種又はそれ以上のメチル又は-Fで、場合により置換されている、請求項1～12の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項14】

ZがNHである、請求項1～13の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項15】

R¹がメチルである、請求項1～14の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項16】

以下の何れか1個から選択される化合物：

【表 1】

化合物番号	化合物	化合物番号	化合物
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	

10

20

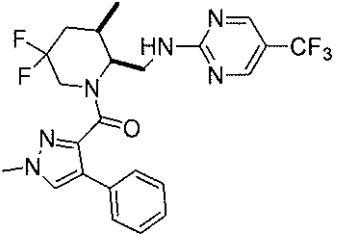
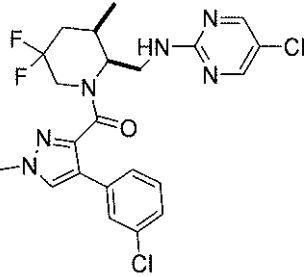
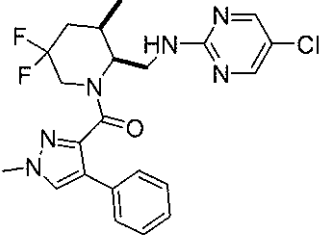
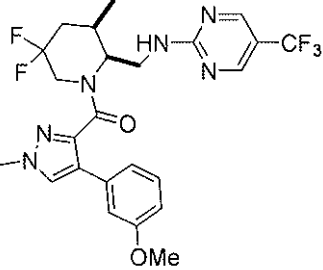
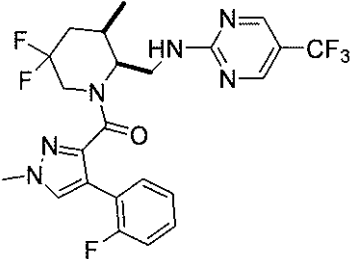
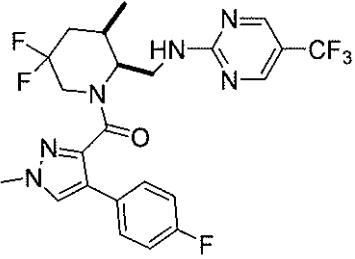
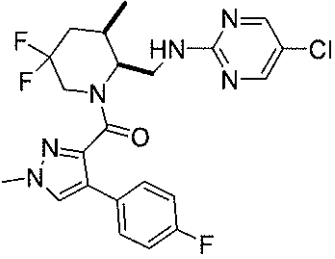
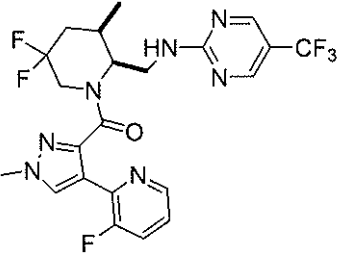
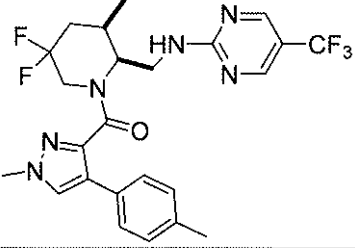
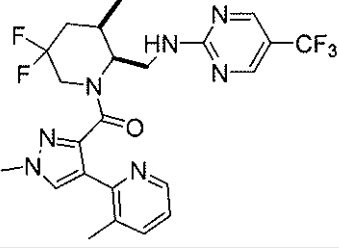
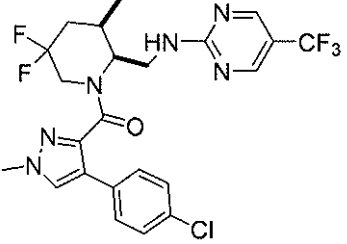
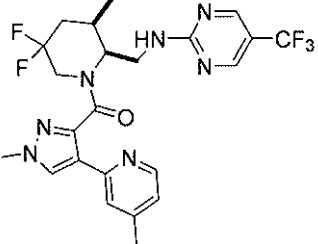
30

40

【表 2】

7		15		
8		16		10
17		24		20
18		25		
19		26		30
20		27		40

【表 3】

21		28	
22		29	
23		30	
31		38	
32		39	
33		40	

10

20

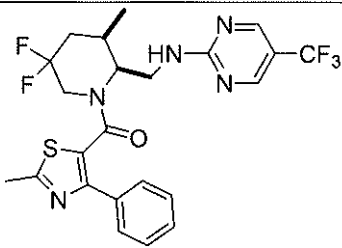
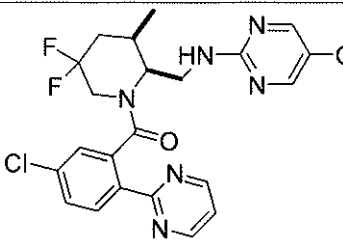
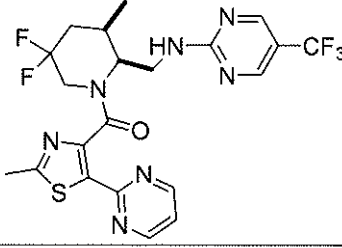
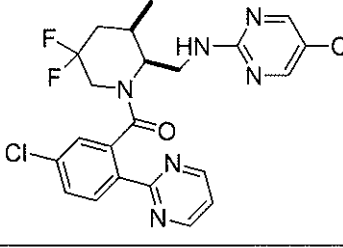
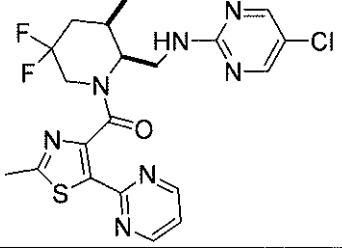
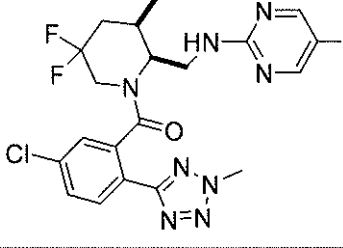
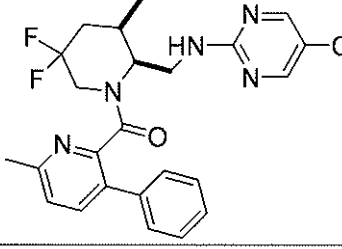
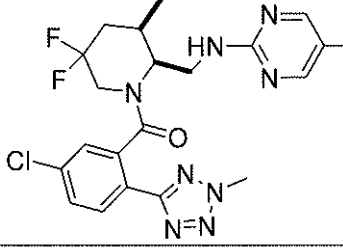
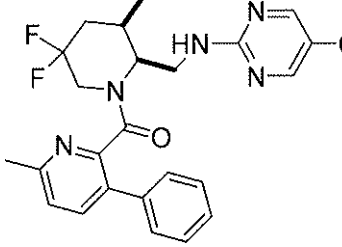
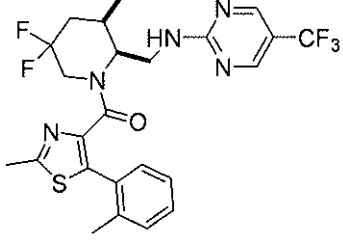
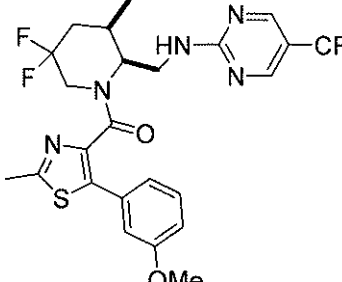
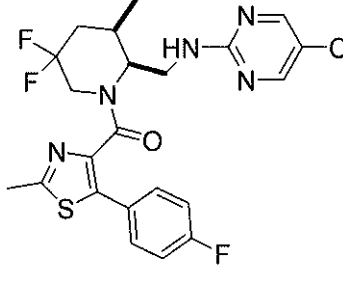
30

40

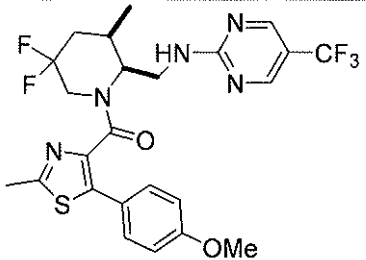
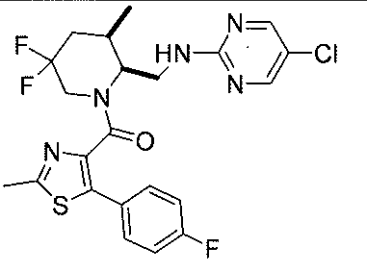
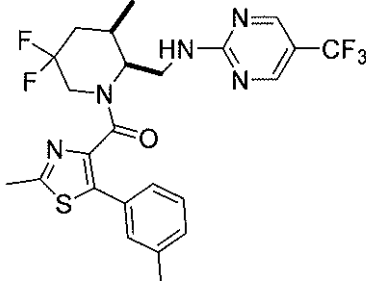
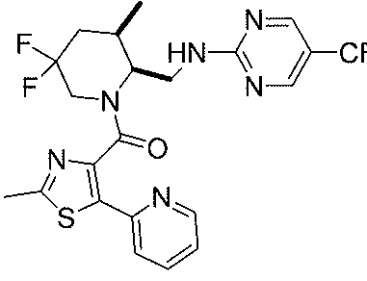
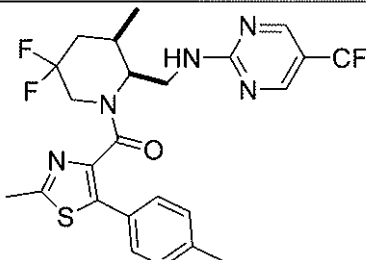
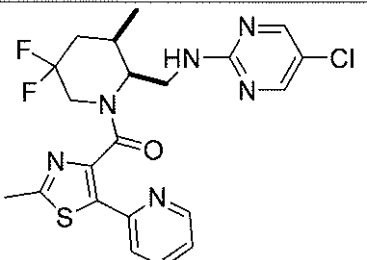
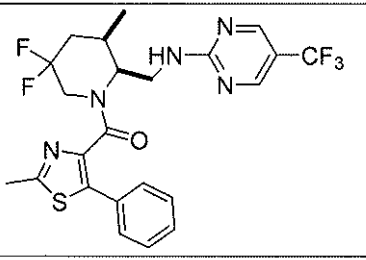
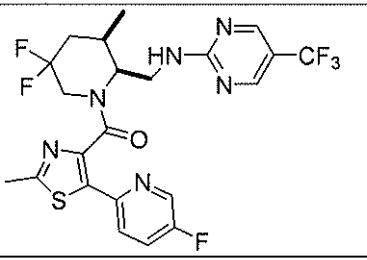
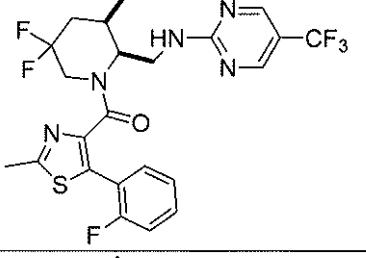
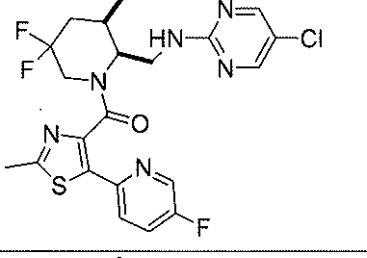
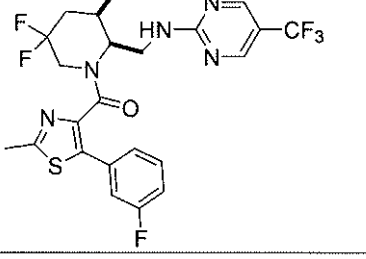
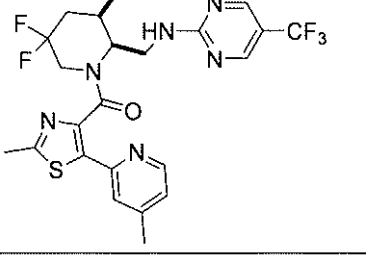
【表 4】

34		41		10
35		42		
36		43		
37		44		20
45		53		
46		54		
47		55		40

【表 5】

48		56		10
49		57		
50		58		20
51		59		
52		60		30
61		68		
				40

【表 6】

62		69		10
63		70		
64		71		20
65		72		
66		73		30
67		74		

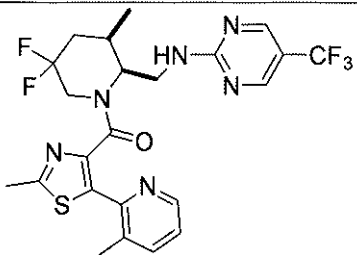
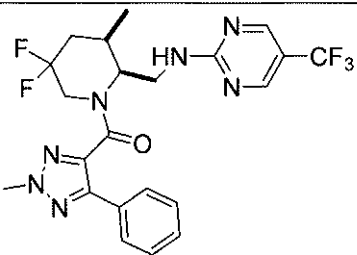
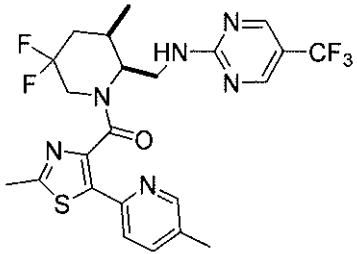
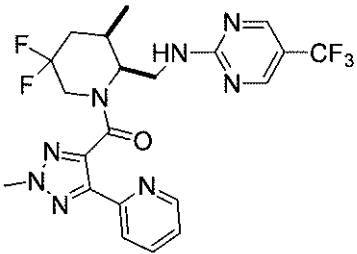
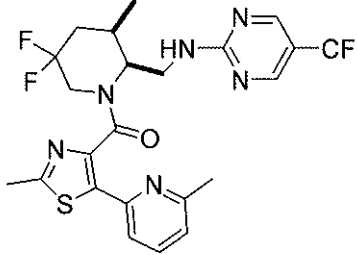
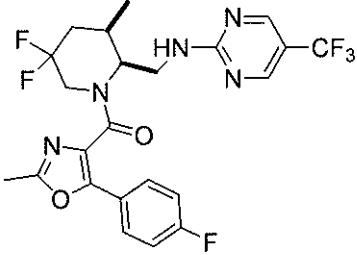
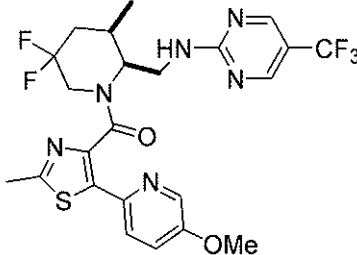
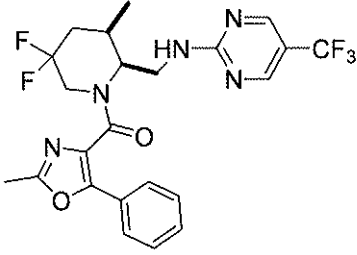
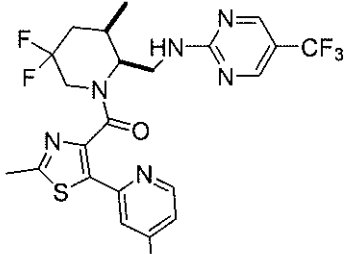
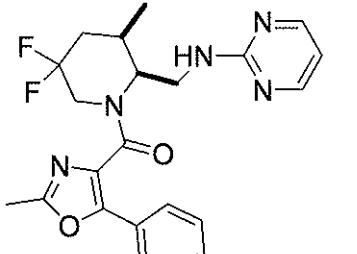
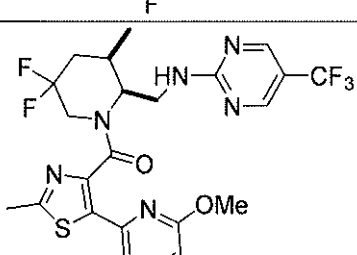
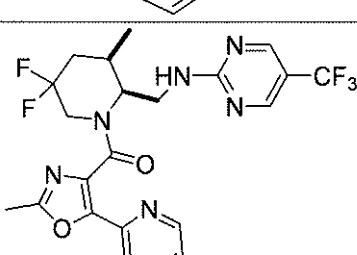
10

20

30

40

【表 7】

75		82		10
76		83		
77		84		
78		85		30
79		86		
80		87		

10

20

30

40

【表 8】

81		88	
89		97	
90		98	
91		99	
92		93	
94		102	

【表 9】

95		103	
96		104	
105		112	
106		113	
107		114	
108		115	

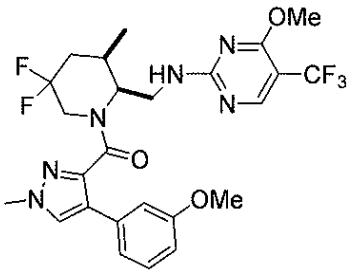
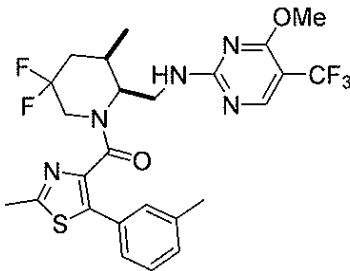
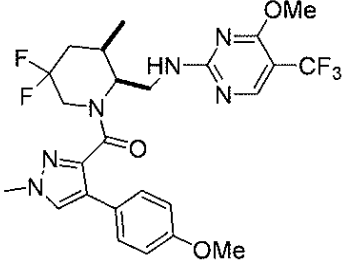
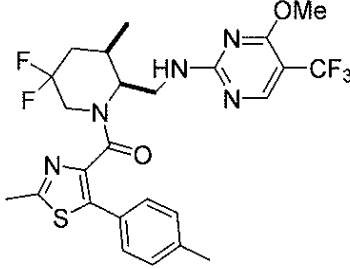
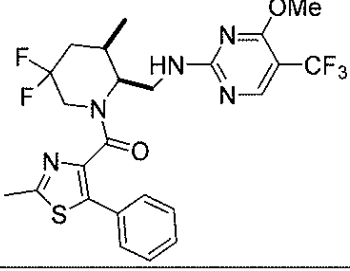
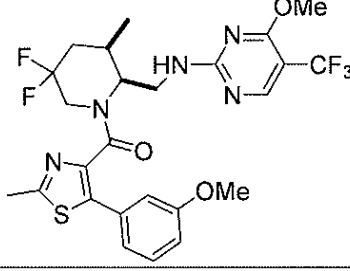
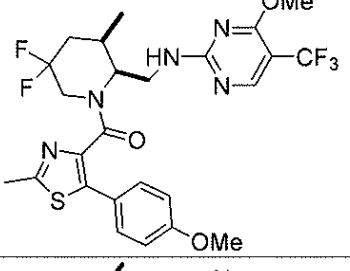
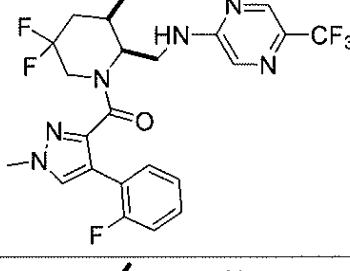
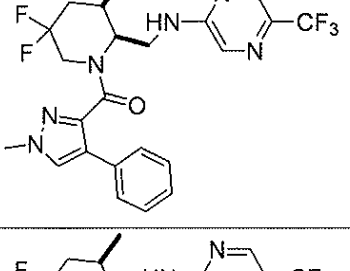
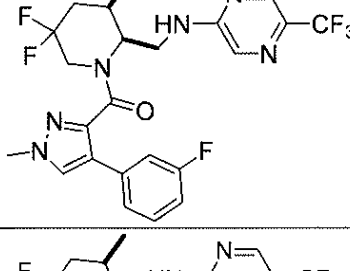
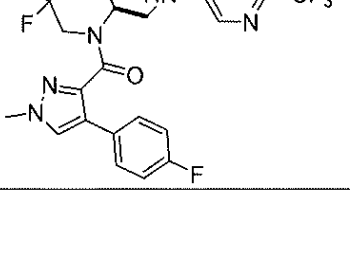
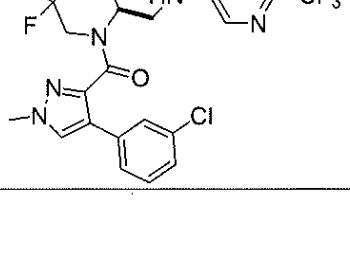
10

20

30

40

【表 10】

109		116	
110		117	
111		118	
119		126	
120		127	
121		128	

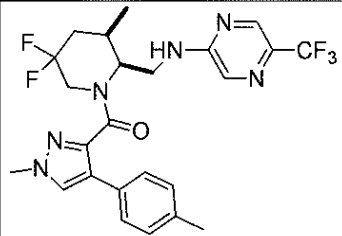
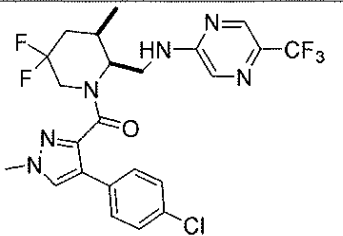
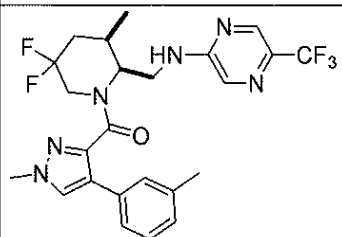
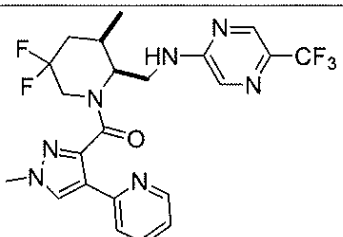
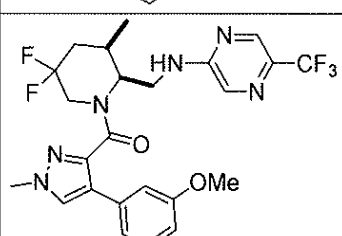
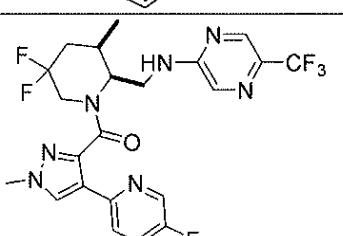
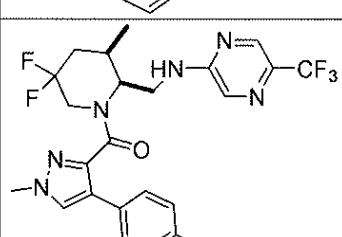
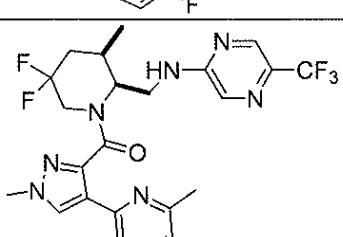
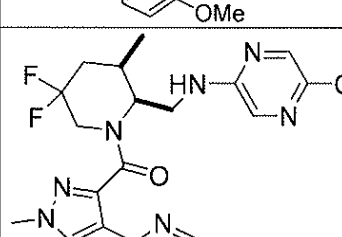
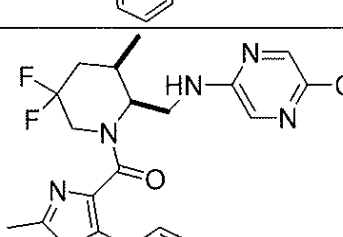
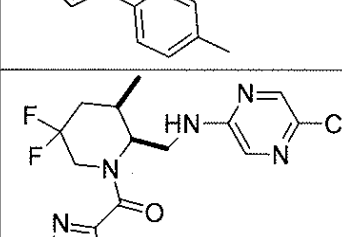
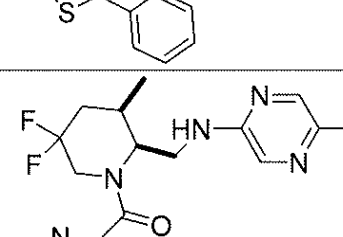
10

20

30

40

【表 1 1】

122		129		10
123		130		
124		131		
125		132		20
133		140		
134		141		40

【表 1 2】

135		142	
136		143	
137		144	
138		145	
139		146	
147		154	

10

20

30

40

【表 1 3】

148		155		
149		156		10
150		157		20
151		158		30
152		159		
153		160		40

【表 1 4】

161		168	
162		169	
163		170	
164		171	
165		172	
166		173	

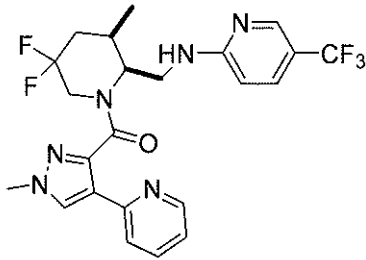
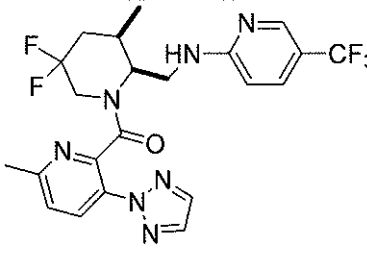
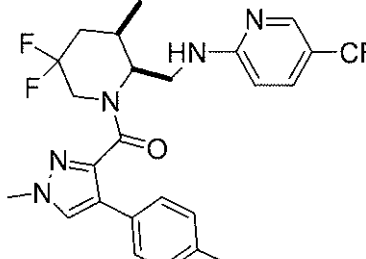
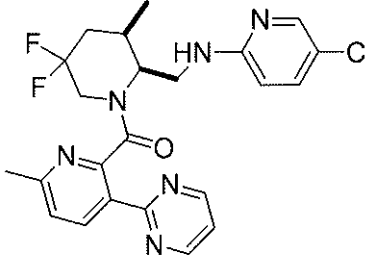
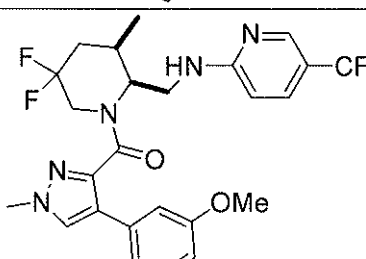
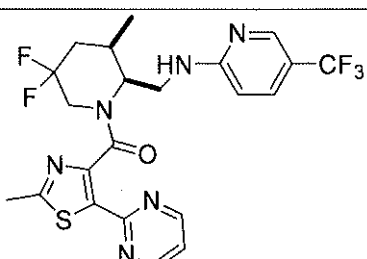
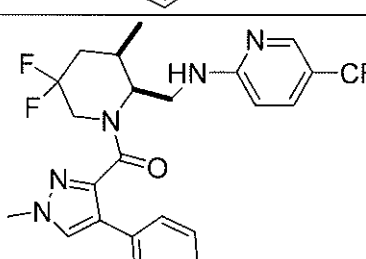
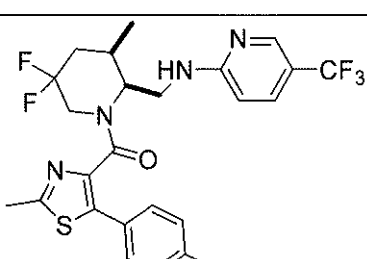
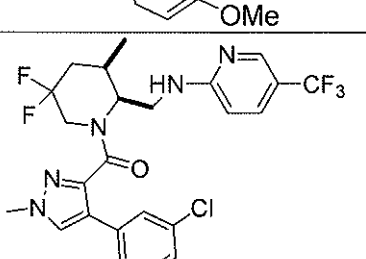
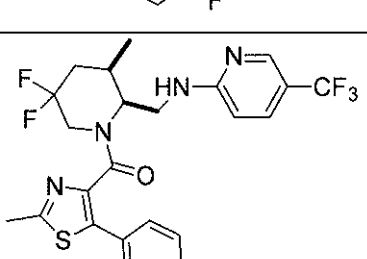
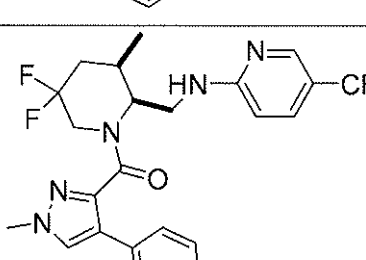
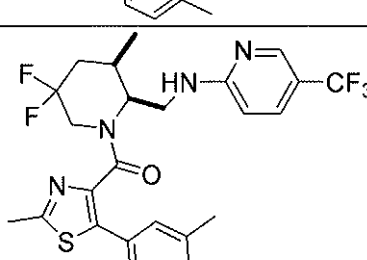
10

20

30

40

【表 15】

167		174		10
175		183		
176		184		
177		185		30
178		186		
179		187		

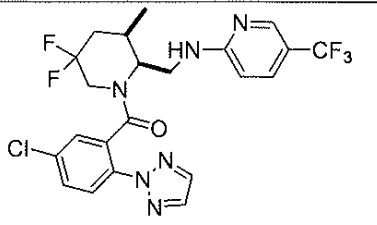
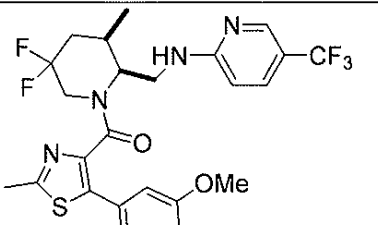
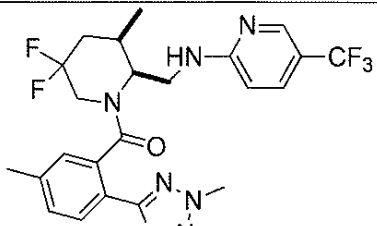
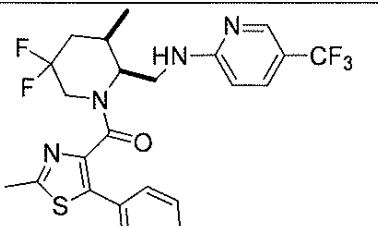
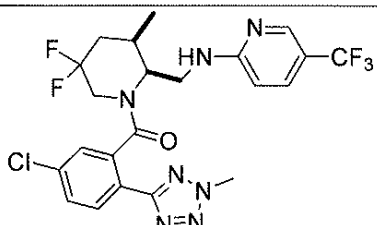
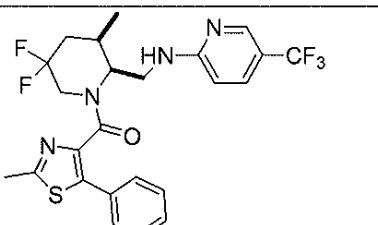
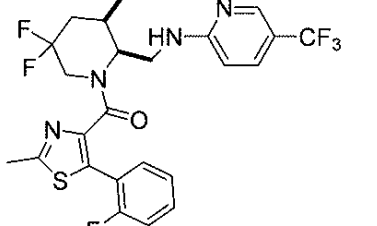
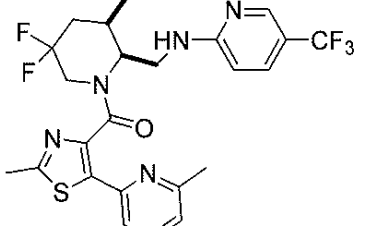
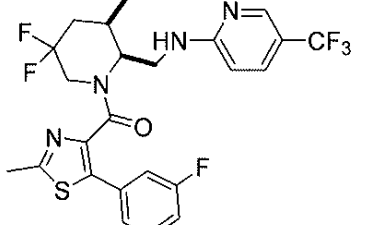
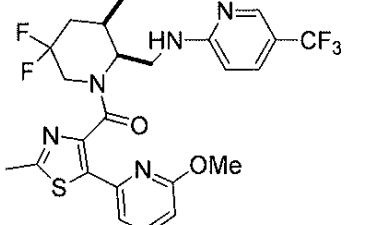
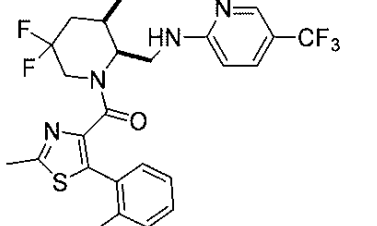
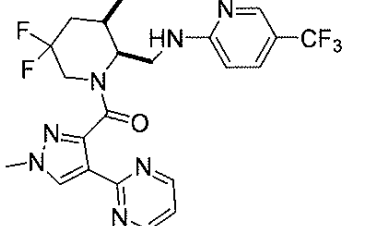
10

20

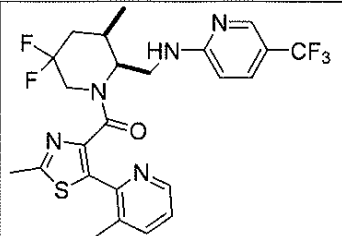
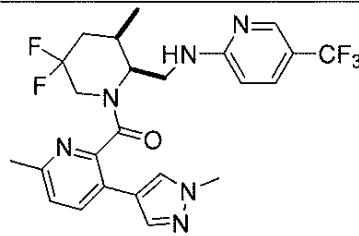
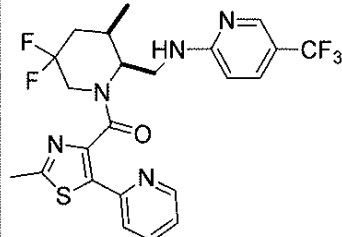
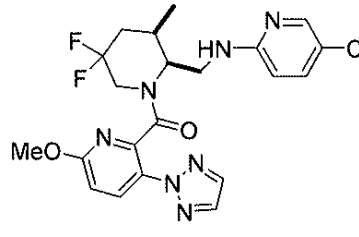
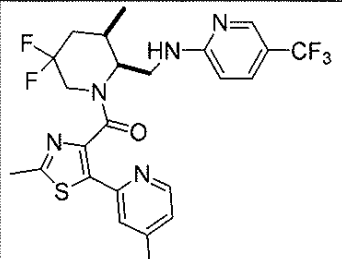
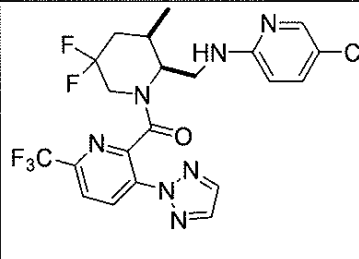
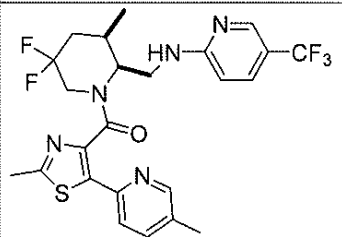
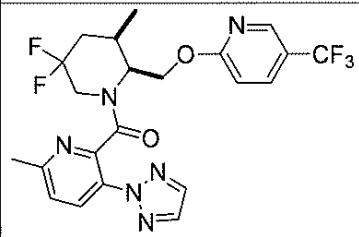
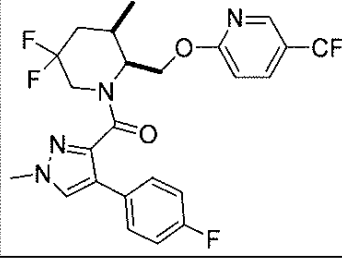
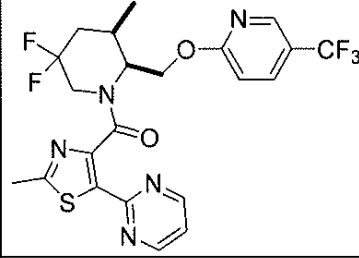
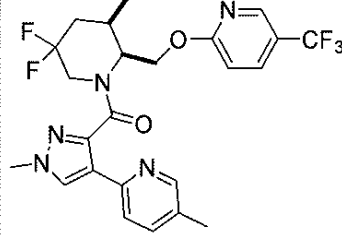
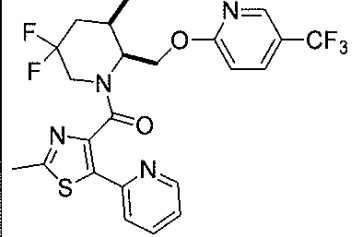
30

40

【表 16】

180		188		10
181		189		
182		190		
191		198		30
192		199		
193		200		
				40

【表 17】

194		201		10
195		202		
196		203		
197		204		30
205		213		
206		214		

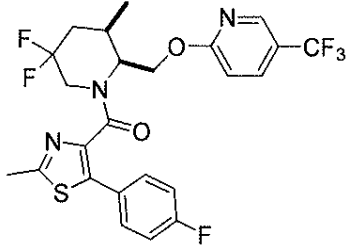
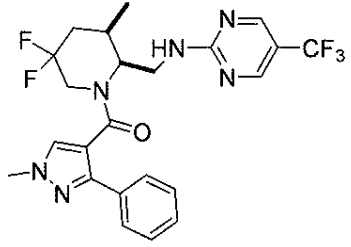
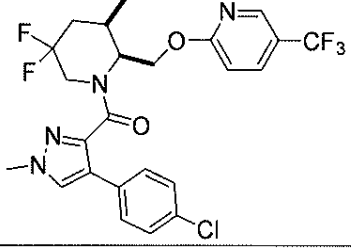
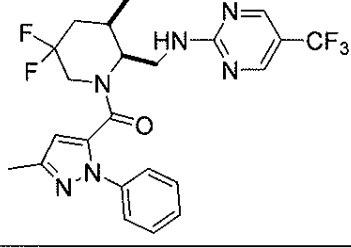
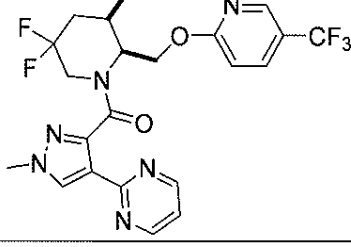
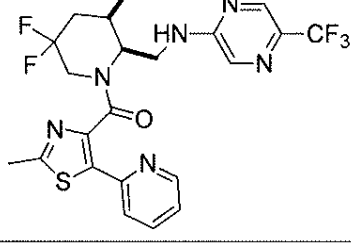
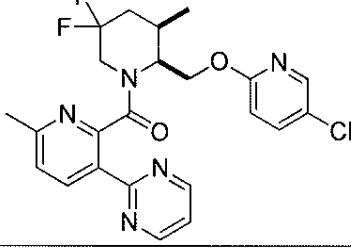
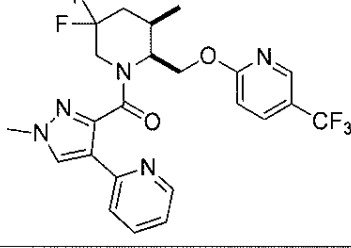
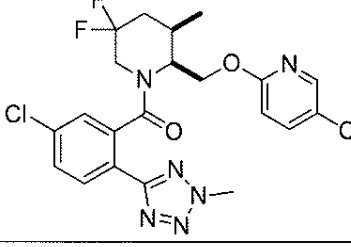
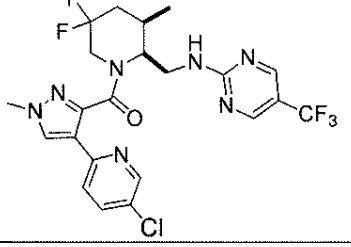
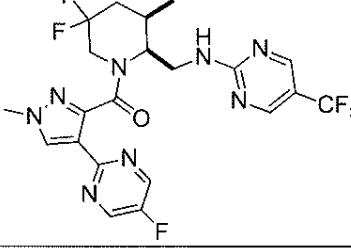
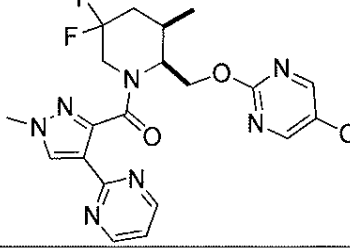
10

20

30

40

【表 18】

207		209		10
208		210		
212		211		
215		220		30
216		221		
217		222		

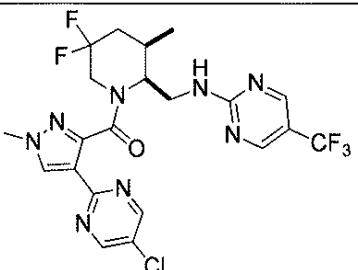
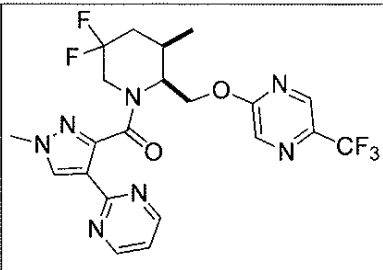
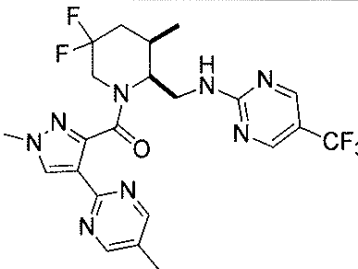
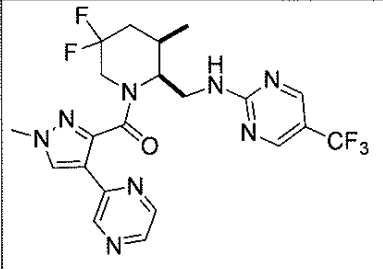
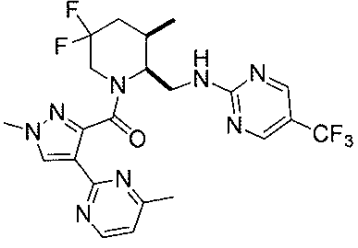
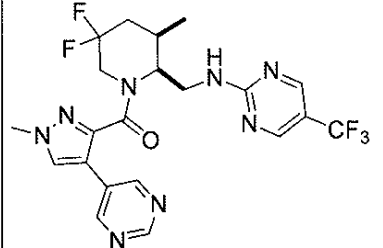
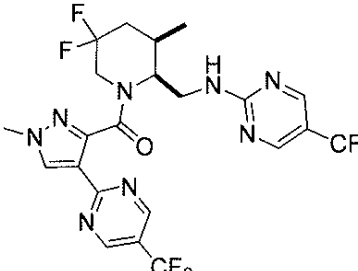
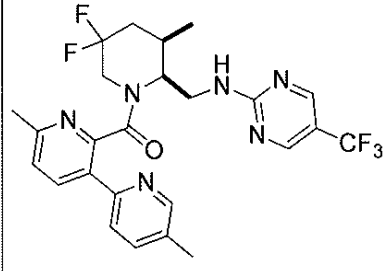
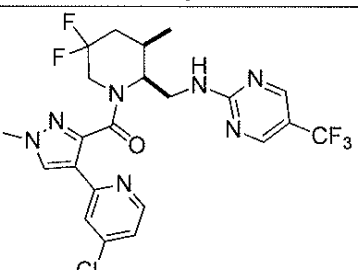
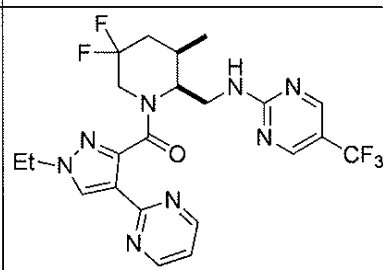
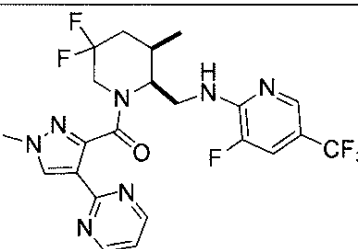
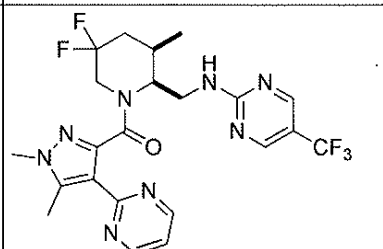
10

20

30

40

【表 19】

218		223	
219		224	
225		230	
226		231	
227		232	
228		233	

10

20

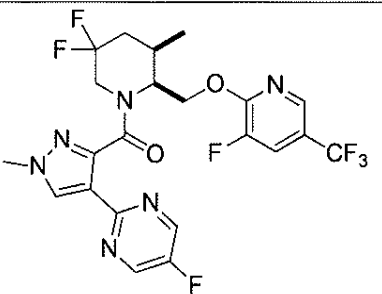
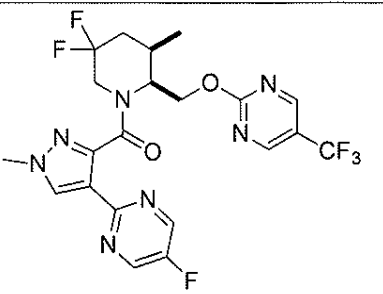
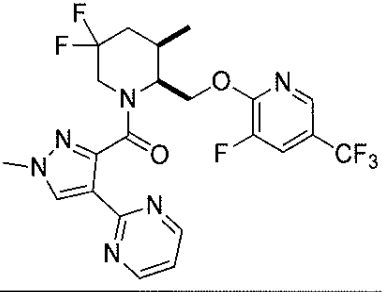
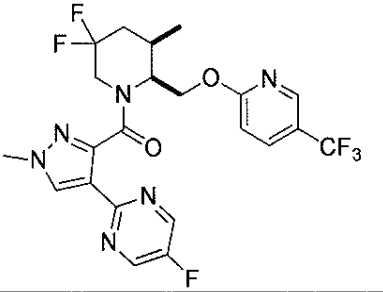
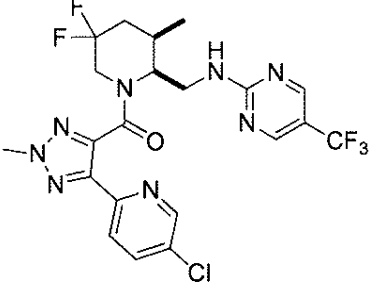
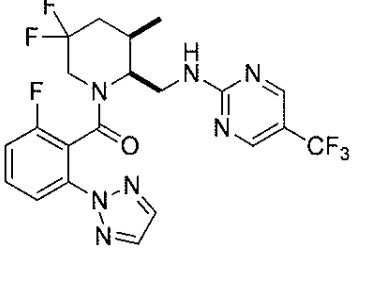
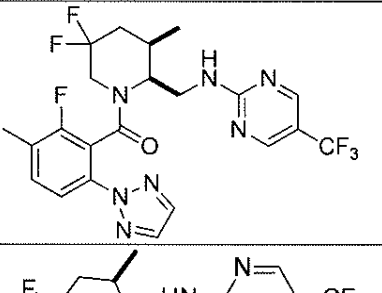
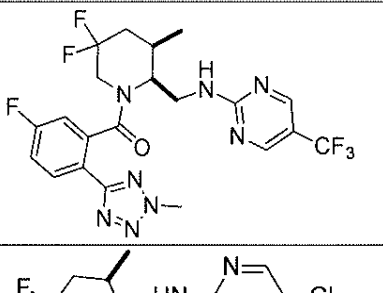
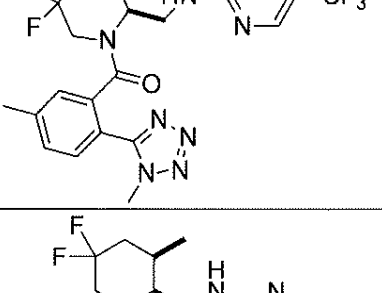
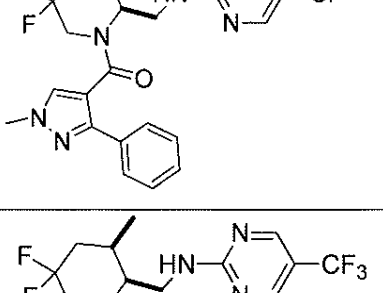
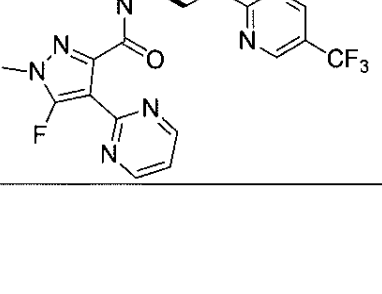
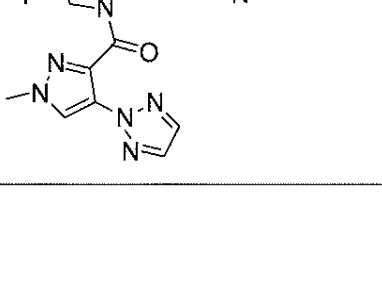
30

40

【表 20】

229		234		10
235		236		
237		238		
239		240		30
241		242		
243		244		
				40

【表 2 1】

245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

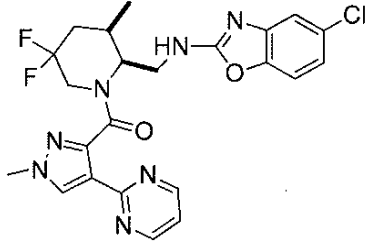
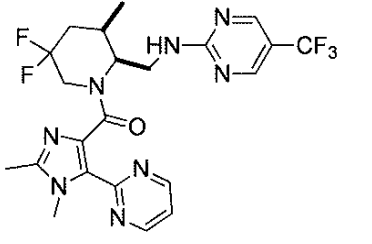
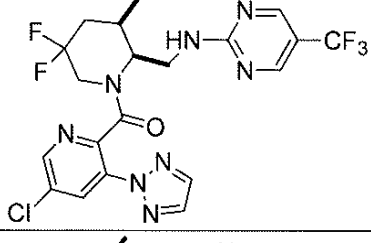
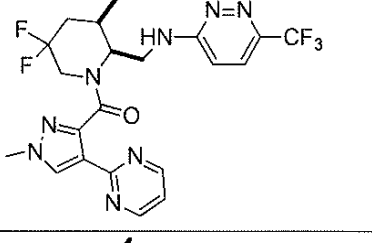
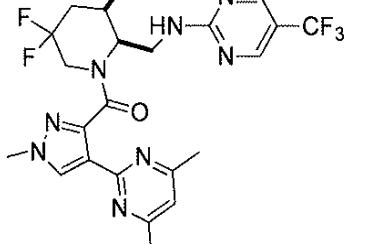
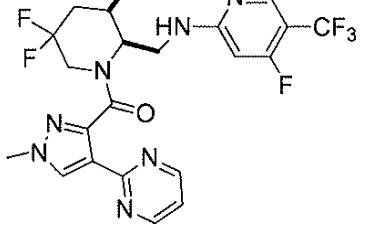
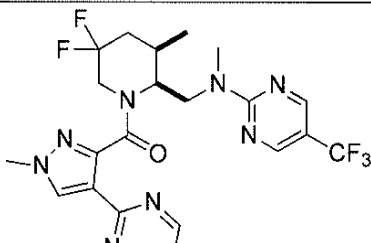
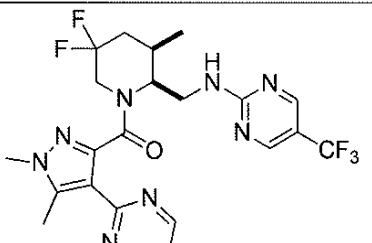
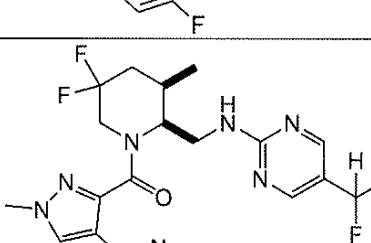
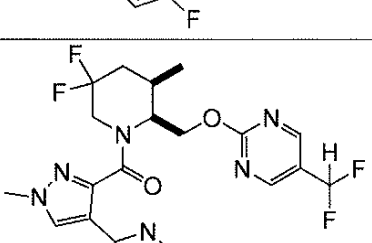
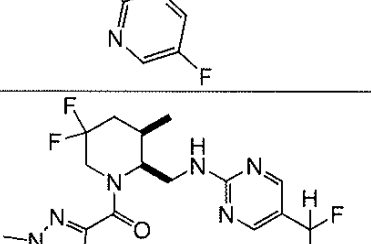
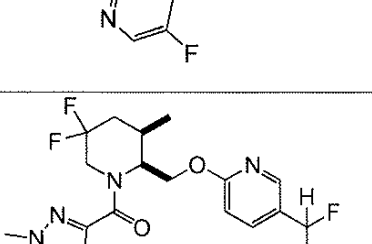
10

20

30

40

【表 2 2】

257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

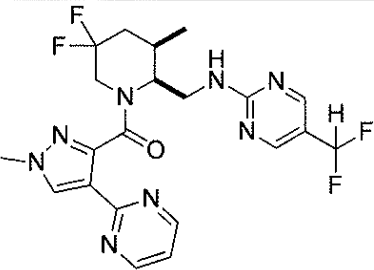
10

20

30

40

【表 2 3】

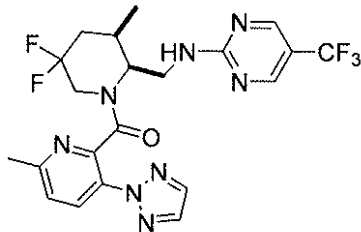
269			
-----	---	--	--

10

及び薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

【化 3】

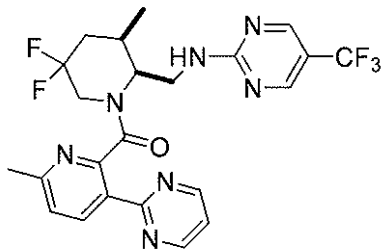


20

である化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 8】

【化 4】

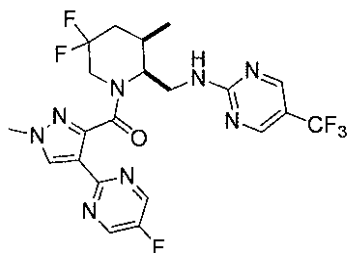


30

((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)(6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノンである化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 9】

【化 5】



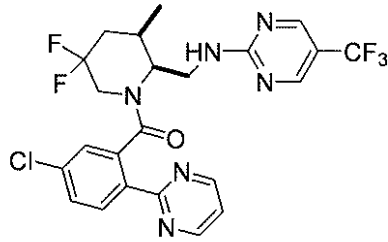
40

((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)(4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノンである化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 0】

50

【化 6】



(5 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メタノンである化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

【請求項 2 1】

(a) 請求項 1 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び (b) 薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

薬剤として使用するための、請求項 2 1 の医薬組成物。

【請求項 2 3】

オレキシン受容体活性により媒介される疾患又は障害の治療において使用するための、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 2 4】

疾患又は障害が、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛、てんかん、行動障害、気分障害、躁鬱病、痴呆、性的障害、及び心理的性機能障害からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

薬物乱用又は依存症が、コカイン、アヘン、アンフェタミン、エタノール、大麻ノマリファナ、又はニコチンの乱用又は依存症から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 2 6】

疾患又は障害が、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、頭痛、片頭痛、胃腸疾患、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌系疾患、癌、高血圧及び腎臓疾患からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

それを必要としている患者の疾患又は障害を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 1 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 8】

疾患又は障害が、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛、てんかん、行動障害、気分障害、躁うつ病、痴呆、性的障害、及び心理的性機能障害からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の使用。 40

【請求項 2 9】

薬物乱用又は依存症が、コカイン、アヘン、アンフェタミン、エタノール、大麻ノマリファナ、又はニコチンの乱用又は依存症から選択される、請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

疾患又は障害が、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、頭痛、 50

片頭痛、胃腸疾患、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌系疾患、癌、高血圧及び腎臓疾患からなる群から選択される、請求項 27 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年2月12日に提出した米国仮特許出願第62/294、940号、及び2016年5月13日に提出した米国仮特許出願第62/336、102号の優先権主張出願であり、これらの出願はその全体を参照としてここに取り込まれる。

10

【0002】

本発明は、国立衛生研究所により授与された認可番号1 P01 DA033622及び1 U01 NS083614による政府の補助によりなされたものである。政府は本発明に対して一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

オレキシンは、種オレキシンA、即ちOR-A及び、オレキシンB、即ちOR-Bを含む類似ペプチドのファミリーである。オレキシンAは33アミノ酸ペプチドであり、オレキシンBは28アミノ酸ペプチドである（非特許文献1）。オレキシンは、視床下部外側のニューロンにおいて産生され、OX₁受容体及びOX₂受容体と称する少なくとも2種の別個のGタンパク質共役受容体に結合する。OX₁受容体はOR-Aに対して選択的であるが、一方、OX₂受容体はOR-A及びOR-Bの両方に結合出来る。オレキシンは摂食を刺激し、睡眠及び覚醒の状態を規制し、薬物乱用及び依存症の神経機構に関与し得ることが見出されている。

20

【0004】

オレキシン受容体は、これに限定する訳ではないが、睡眠/覚醒障害、不安、及び肥満などの様々なオレキシン関連病理又は症状の治療のための薬物候補を開発するためにふさわしい標的である。現在までに、OX₁OX₂又はその両方の調節因子が多数開発されている〔非特許文献2〕。然しながら、報告されたオレキシン受容体調節因子の多くは、例えばアンタゴニストリガンドは、代謝安定性が最適レベルには至っていない。これは、言い換えると、生体内の薬物動態学的実験において、半減期が短く、しかも観測されるクリアランスが高いことである（非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5）所望の医薬特性を有する小分子のオレキシン受容体調節因子への要求は依然として残されている。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Sakurai T. et al., Cell (1998), 92, 573-585

【非特許文献2】J. Med. Chem., 2016, 59(2), 504-530

【非特許文献3】ChemMedChem, 2012, 7, 415-424

40

【非特許文献4】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 3890-3894

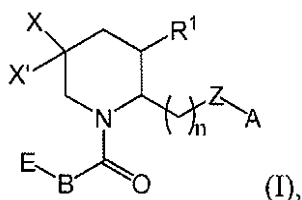
【非特許文献5】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25, 1884-1891

【発明の概要】

【0006】

本発明は下記式(I)の化合物、

【化 1】



又はその薬学的に許容される塩を提供するものであり、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' は H 又は、F 等のハロゲンであり、

Z は NR^2 又は O であり；

A はアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、

ここで、A は、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 CONR^aR^b 、 $-\text{SO}_2$ アルキル及び $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ここで、 R^aR^b は、それぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

B はアリール又はヘテロアリールであり、ここで、B は、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{F}$ 、又は $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ又はイソプロポキシ等（例、メトキシ）のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、ここで、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

E は、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、E は、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{F}$ 、又は $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

$n = 1, 2$ 又は 3 であり、

R^1 は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル等のアルキル（例、メチル）であり、

R^2 は H 又は $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル等のアルキル（例、メチル）である。

【0007】

特定の実施形態において、A はアリール、又はヘテロアリールであり、

ここで、A は、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル及び $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0008】

特定の実施形態において、 n は 1 である。

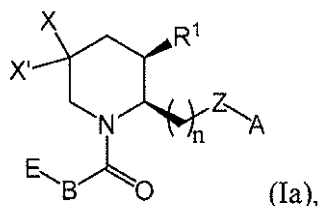
【 0 0 0 9 】

特定の実施形態において、 X' は、F 等のハロゲンである。

【 0 0 1 0 】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (Ia)、

【化 2】



10

又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' は H 又は、F 等のハロゲンであり、

Z は NR^2 又は O であり；

A はアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、ここで、 A は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)$ アルキル、 $-N(R^a)CO_2$ アルキル、 $-N(R^a)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 ONR^aR^b 、 $-SO_2$ アルキル及び $-SO_2NR^aR^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、H 又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

20

B はアリール又はヘテロアリールであり、ここで、 B は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-F$ 、又は $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ又はイソプロポシキ等（例、メトキシ）のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)$ アルキル、 $-N(R^c)CO_2$ アルキル、 $-N(R^c)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2$ アルキル、及び $-SO_2NR^cR^d$ 、ここで、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

30

E は、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、 E は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-F$ 、又は $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-N(R^e)C(O)$ アルキル、 $-N(R^e)CO_2$ アルキル、 $-N(R^e)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^eR^f$ 、 $-SO_2$ アルキル、及び $-SO_2NR^eR^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により、置換されており、

40

$n = 1, 2$ 又は 3 であり、

R^1 は $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、かつ、

R^2 は H 又は $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルである。

【 0 0 1 1 】

特定の実施形態において、 A はアリール、又は、ヘテロアリールであり、ここで、 A は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)$ アルキル、 $-N(R^a)CO_2$ アル

50

キル、 $-N(R^a)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $CONR^aR^b$ 、 $-SO_2$ アルキル及び $-SO_2NR^aR^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0012】

特定の実施形態において、 n は1である。

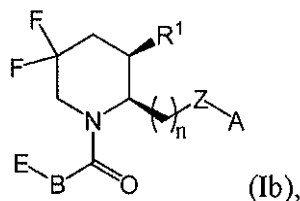
【0013】

特定の実施形態において、 X' は、F等のハロゲンである。

【0014】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は下記式(Ib)、

【化3】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

Z は NR^2 又はOであり、

A はアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、ここで、 A は、 C_1-4 アルキル等(例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$)のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ (例、 $-Cl$)等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)$ アルキル、 $-N(R^a)CO_2$ アルキル、 $-N(R^a)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 ONR^aR^b 、 $-SO_2$ アルキル及び $-SO_2NR^aR^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、出現するH又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

B はアリール又はヘテロアリールであり、ここで、 B は、 C_1-4 アルキル等(例、メチル、エチル、イソプロピル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$)のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ (例、 $-F$ 、又は $-Cl$)等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ又はイソプロポシキ等(例、メトキシ)のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)$ アルキル、 $-N(R^c)CO_2$ アルキル、 $-N(R^c)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2$ アルキル、及び $-SO_2NR^cR^d$ 、ここで、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、出現するH又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

E は、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、 E は、 C_1-4 アルキル等(例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$)のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ (例、 $-F$ 、又は $-Cl$)等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-N(R^e)C(O)$ アルキル、 $-N(R^e)CO_2$ アルキル、 $-N(R^e)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^eR^f$ 、 $-SO_2$ アルキル、及び $-SO_2NR^eR^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して、出現するH又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で置換されており、

$n = 1, 2$ 又は3であり、

R^1 は C_1-4 アルキル等(例、メチル)のアルキルであり、かつ、

R^2 はH又は C_1-4 アルキル等(例、メチル)のアルキルである。

【0015】

特定の実施形態において、 A はアリール、又はヘテロアリールであり、

ここで、Aは、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)$ アルキル、 $-N(R^a)CO_2$ アルキル、 $-N(R^a)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $CONR^aR^b$ 、 $-SO_2$ アルキル及び $-SO_2NR^aR^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

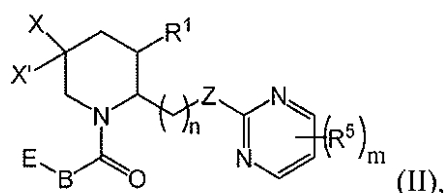
【0016】

特定の実施形態では、nは1である。

【0017】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は下記式(II)、

【化4】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

$m = 1, 2$ 、又は3であり、かつ

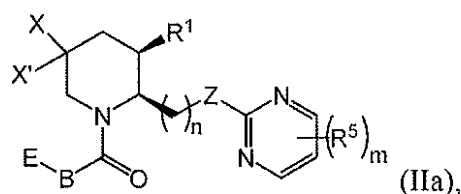
R^5 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-N(R^j)C(O)$ アルキル、 $-N(R^j)CO_2$ アルキル、 $-N(R^j)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^jR^k$ 、 $-SO_2$ アルキル、又は $-SO_2NR^jR^k$ であり、ここで、 R^j 及び R^k は、それぞれ独立して出現し、H又はアルキルであり、かつ、

X、X'、Z、B、E、n、 R^1 及び R^2 は本明細書で定義の通りである。

【0018】

特定の実施形態において、式(II)の化合物は下記式(IIa)、

【化5】

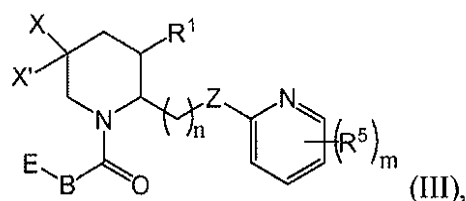


又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来る。特定の実施形態において、X及びX'は両方がFである。

【0019】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は下記式(III)、

【化6】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

$m = 1, 2, 3$ 又は4であり、かつ

R^5 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-N(R^j)C(O)$ アルキル、 $-N(R^j)CO_2$ アルキル、 $-N(R^j)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^jR^k$ 、 $-SO_2$ アルキル、又は $-SO_2NR^jR^k$ であり、ここで、

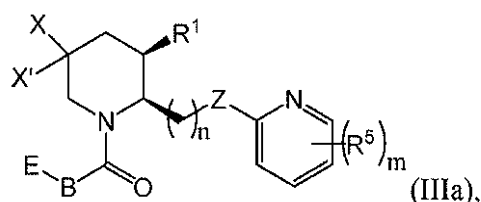
R^j 及び R^k は、それぞれ独立して出現する、 H 又はアルキルであり、かつ、

X 、 X' 、 Z 、 B 、 E 、 n 、 R^1 及び R^2 は本明細書で定義の通りである。

【0020】

特定の実施形態において、式(III)の化合物は下記式(IIIa)、

【化7】



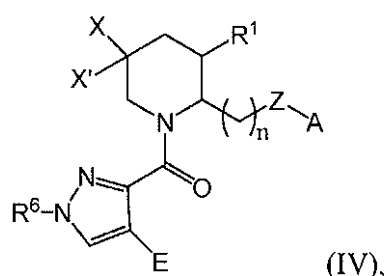
10

又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来る。特定の実施形態において、 X 及び X' は両方が F である。

【0021】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は下記式(IV)、

【化8】



20

又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

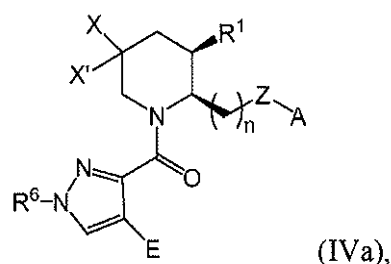
R^6 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^oR^p$ 、 $-N(R^o)C(O)$ アルキル、 $-N(R^o)CO_2$ アルキル、 $-N(R^o)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^oR^p$ 、 $-SO_2$ アルキル又は $-SO_2NR^oR^p$ であり、ここで、 R^o 及び R^p は、それぞれ独立して出現し、 H 又はアルキルであり、かつ、

X 、 X' 、 Z 、 A 、 E 、 n 、 R^1 及び R^2 は本明細書で定義の通りである。

【0022】

特定の実施形態において、式(IV)の化合物は下記式(IVa)、

【化9】



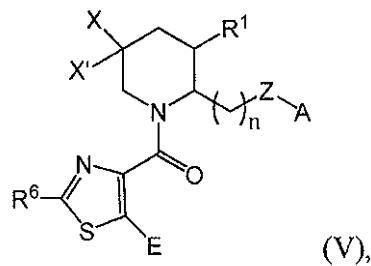
40

又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来る。特定のそのような実施形態において、 X 及び X' は両方が F である。

【0023】

50

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (V) 、
【化 1 0 】



10

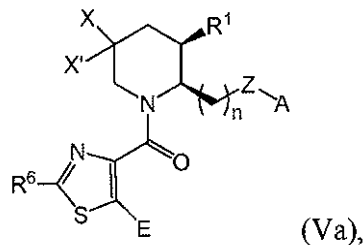
又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^OR^P$ 、 $-N(R^O)C(O)$ アルキル、 $-N(R^P)CO_2$ アルキル、 $-N(R^O)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^OR^P$ 、 $-SO_2$ アルキル、又は $-SO_2NR^OR^P$ であり、ここで、 R^O 及び R^P は、それぞれ独立して出現し、 H 又はアルキルであり、かつ、

X 、 X' 、 Z 、 A 、 E 、 n 、 R^1 及び R^2 は本明細書で定義の通りである。

【 0 0 2 4 】

特定の実施形態において、式 (V) の化合物は下記式 (V a) 、
【化 1 1 】



20

又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来る。特定のそのような実施形態において、 X 及び X' は両方が F である。

30

【 0 0 2 5 】

特定の実施形態において、式 (I) (I a)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)又は(V a)の化合物は、以下の詳細な説明の中で記載し、又は例示する種から選択される化合物である。

【 0 0 2 6 】

特定の実施形態では、本出願は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、若しくは(V a)の少なくとも一種、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載の医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤を更に含む得る。特定の実施形態では、本出願は又、式 (I)、(I a)、(I b)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(V)、若しくは(V a)、又はその薬学的に許容される塩、又は医薬としての使用のための前述の何れかを含む組成物についても記載する。

40

【 0 0 2 7 】

別の態様では、本出願は、オレキシン受容体活性によって媒介される疾患、障害又は病状を治療する方法を、本明細書に記載したような治療を必要とする、被験体に提供するものであり、本明細書に記載した少なくとも1種の化合物又は薬学的に許容されるその塩を用量、頻度及び期間、被験体に有益な効果を提供するような有効量を、患者等の被験体に投与することを含む。オレキシン受容体は、 OX_1 、 OX_2 又はその両方でも良い。

【 0 0 2 8 】

いくつかの態様では、本出願は、治療を必要とする疾患、障害又は病状を治療する方法

50

を、患者等の被験体に提供するものであり、本明細書に記載した少なくとも1種の化合物又は薬学的に許容されるその塩を用量、頻度及び期間に、被験体に有益な効果を提供するような有効量を、患者等の被験体に投与することを含む。

【0029】

特定の実施形態において、本出願は、本明細書に記載した化合物又はその薬学的に許容される塩、又は、オレキシン受容体活性によって規制される疾患、障害及び病状の治療のための医薬の調製における前述のいずれかを含む組成物の使用、及びそのような疾患及び病状の治療のためのそのような化合物及び塩の使用を提供する。

【0030】

特定の実施形態において、本出願は、本明細書に記載した化合物又はその薬学的に許容される塩、又は疾患、障害及び病状の治療のための医薬品の調製における前述のいずれかを含む組成物の使用、及びそのような疾患、障害及び病状の治療のためのそのような化合物及び塩の使用を提供する。

10

【0031】

特定の実施形態では、本出願は、患者などの被験体における疾患、障害又は病状を、オレキシン受容体を調節することを含む、治療の方法を提供し、ここで、オレキシン受容体の調節は、被験体に少なくとも1種の式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)又はその薬学的に許容される塩、又は前述の何れかを含む組成物を、用量、頻度、及び期間で、対象患者に有益な効果を提供するように投与することを含む。

20

【0032】

特定の実施形態では、疾患、障害又は病状とは、摂食障害、肥満、アルコール依存症やアルコール関連障害、薬物乱用や依存症、睡眠障害、精神系疾患や神経系疾患における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、頭痛、片頭痛、疼痛、胃腸疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌関連疾患、癌、高血圧、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害、心理的性機能障害、及び腎疾患である。特定の実施形態では、疾患、障害又は病状は、薬物乱用や依存症、睡眠障害、精神系疾患や神経系疾患における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害及び心理的性機能障害からなる群から選択される。特定の実施形態において、疾患、障害、又は病状は摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、頭痛、片頭痛、胃腸疾患、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌関連疾患、癌、高血圧症、及び腎疾患からなる群から選択される。

30

【0033】

特定の実施形態では、薬物乱用及び依存症には、コカイン、アヘン、アンフェタミン、エタノール、大麻/マリファナ、又はニコチンの乱用又は依存症を含み得る。

【0034】

特定の実施形態では、本出願は、OX₁若しくはOX₂の一方の又は両方の、オレキシン受容体の活性を調節する方法を提供し、オレキシン受容体を含む細胞と、少なくとも1種の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは前述の何れかを含む組成物の有効量とを接触させることを含む。

40

【0035】

特定の実施形態では、本出願は、OX₁若しくはOX₂の一方の又は両方の、オレキシン受容体の活性を調節する方法を記載し、オレキシン受容体を含む細胞と、少なくとも1種の式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、又は(Va)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び/又は少なくとも1種の本明細書に記載したような化合物若しくは医薬組成物の有効量とを接触させることを含む。前述の特定の実施形態において、接触はインビトロ、エ

50

クスビボ、又はインビボ中である。

【 0 0 3 6 】

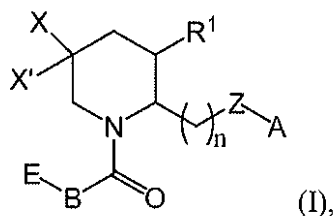
本発明のさらなる実施形態、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から、及び本出願に記載した実施形態の実施を通じて明らかにされよう。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 7 】

本発明は下記式 (I) の化合物、

【化 1 2 】



10

又はその薬学的に許容される塩を提供するものであり、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' は、H 又は、F 等のハロゲンであり、

Z は NR^2 又は O であり；

A は場合により、置換されたアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、

20

B は場合により、置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

E は場合により、置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

n = 1、2 又は 3 であり、

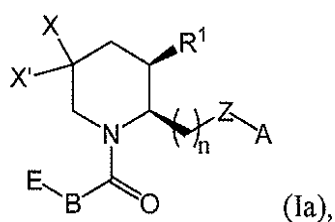
R¹ は C_{1-4} アルキル（例メチル）等のアルキルであり、かつ

R² は H 又は C_{1-4} アルキル（例メチル）等のアルキルである。

【 0 0 3 8 】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (I a)

【化 1 3 】



30

又はその薬学的に許容される塩により、表すことが出来、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' は、H 又は、F 等のハロゲンであり、

Z は NR^2 又は O であり；

A は場合により、置換されたアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、

40

B は場合により、置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

E は場合により、置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

n = 1、2 又は 3 であり、

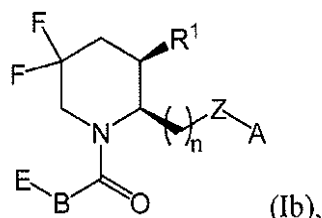
R¹ は C_{1-4} アルキル（例メチル）等のアルキルであり、かつ

R² は H 又は C_{1-4} アルキル（例メチル）等のアルキルである。

【 0 0 3 9 】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (I b)

【化 1 4】



又はその薬学的に許容される塩により、表すことが出来、ここで、

Z は NR^2 又は O であり；

A は場合により、置換されたアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、

B は場合により、置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

E は場合により、置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

$n = 1, 2$ 又は 3 であり、

R^1 は C_{1-4} アルキル（例メチル）等のアルキルであり、かつ

R^2 は H 又は C_{1-4} アルキル（例メチル）等のアルキルである。

【0040】

式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物の特定の実施形態において、A は、 C_{1-4} アルキル等（例、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 CONR^aR^b 、 $-\text{SO}_2$ アルキル及び $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。そのような特定の実施形態において、A は、アリール又はヘテロアリールである。

【0041】

式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物の特定の実施形態において、B は、 C_{1-4} アルキル等（例、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{F}$ 、又は $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ又はイソプロポキシ等（例、メトキシ）のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、ここで、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0042】

式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の化合物の特定の実施形態において、E は、 C_{1-4} アルキル等（例、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{F}$ 、又は $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0043】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (II) 又は (IIa)、

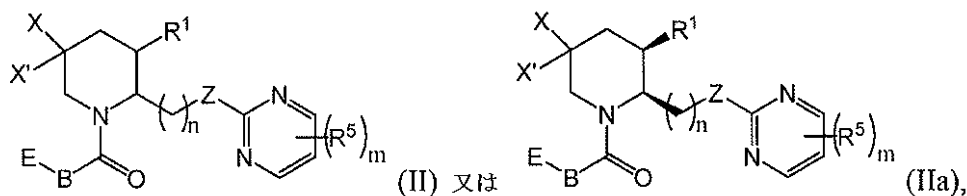
10

20

30

40

【化 1 5】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' は、H 又は、F 等のハロゲンであり、

Z は NR^2 又は O であり、

m は 1、2、又は 3 であり、

B はアリール又はヘテロアリールであり、ここで、B は、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル等（例、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{F}$ 、又は $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ又はイソプロポシキ等（例、メトキシ）のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、ここで、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して出現し、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換され、

E は、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、E は、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-\text{Cl}$ 、又は $-\text{Br}$ （例、 $-\text{F}$ 、又は $-\text{Cl}$ ）等のハロ、 $-\text{OH}$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^e)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである、からなる群から独立して選択される 1 又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

n = 1、2 又は 3 であり、

R^1 は $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、かつ、

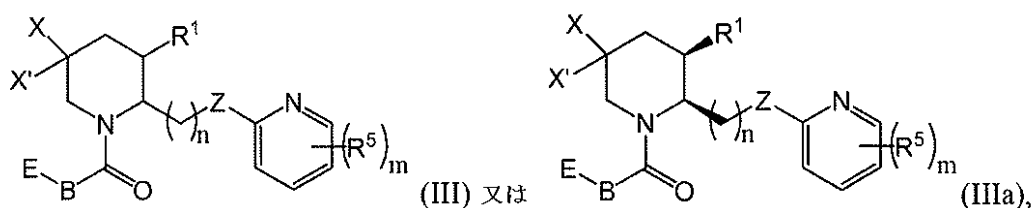
R^2 は H 又は $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、

R^5 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-\text{OH}$ 、アルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^j)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^j)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{CONR}^j\text{R}^k$ 、 $-\text{SO}_2$ アルキル、又は $-\text{SO}_2\text{NR}^j\text{R}^k$ であり、ここで、 R^j 及び R^k は、それぞれ独立して出現する、H 又はアルキルである。

【0044】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (III) 又は (IIIa)、

【化 1 6】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' はH又は、F等のハロゲンであり、

ZはNR²又はOであり、

mは1、2、3又は4であり、

Bはアリール又はヘテロアリールであり、ここで、Bは、C₁~₄アルキル等(例、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂CF₃、-CHF₂、又は-CF₃)のアルキル、シクロアルキル、F、-Cl、又は-Br(例、-F、又は-Cl)等のハロ、-OH、メトキシ又はイソプロポシキ等(例、メトキシ)のアルコキシ、-CN、-NR^cR^d、-N(R^c)C(O)アルキル、-N(R^c)CO₂アルキル、-N(R^c)SO₂アルキル、-C(O)アルキル、-CO₂H、-CO₂アルキル、-CONR^cR^d、-SO₂アルキル、及び-SO₂NR^cR^d、ここで、R^c及びR^dは、それぞれ独立して、H又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換され、

Eは、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、Eは、C₁~₄アルキル等(例、メチル、エチル、-CHF₂、又は-CF₃)のアルキル、シクロアルキル、F、-Cl、又は-Br(例、-F、又は-Cl)等のハロ、-OH、メトキシ等のアルコキシ、-CN、-NR^eR^f、-N(R^e)C(O)アルキル、-N(R^e)CO₂アルキル、-N(R^e)SO₂アルキル、-C(O)アルキル、-CO₂H、-CO₂アルキル、-CONR^eR^f、-SO₂アルキル、及び-SO₂NR^eR^f、ここで、R^e及びR^fはそれぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

n = 1、2又は3であり、

R¹はC₁~₄アルキル等(例、メチル)のアルキルであり、かつ、

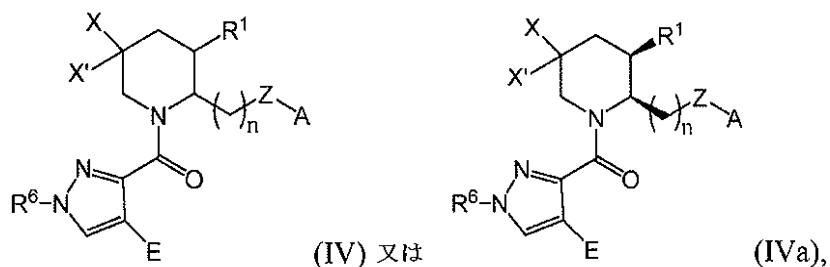
R²はH又はC₁~₄アルキル等(例、メチル)のアルキルであり、

R⁵は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、-OH、アルコキシ、-CN、-NR^jR^k、-N(R^j)C(O)アルキル、-N(R^j)CO₂アルキル、-N(R^j)SO₂アルキル、-C(O)アルキル、-CO₂H、-CO₂アルキル、-CONR^jR^k、-SO₂アルキル、又は-SO₂NR^jR^kであり、ここで、R^j及びR^kは、それぞれ独立して出現する、H又はアルキルである。

【0045】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は下記式(IV)又は(IVa)、

【化17】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

Xは、F等のハロゲンであり、

X' はH又は、F等のハロゲンであり、

ZはNR²又はOであり、

Aはアリール、アロイル、ヘテロアリール又はヘテロアロイルであり、ここで、Aは、C₁~₄アルキル等(例、メチル、エチル、-CHF₂、又は-CF₃)のアルキル、シクロアルキル、F、-Cl、又は-Br(例、-Cl)等のハロ、-OH、メトキシ等のアルコキシ、-CN、-NR^aR^b、-(R^a)C(O)アルキル、-N(R^a)CO₂アルキル、-N(R^a)SO₂アルキル、-C(O)アルキル、-CO₂H、-CO₂アルキル、CONR^aR^b、-SO₂アルキル及び-SO₂NR^aR^b、ここで、R^a及びR^bは、それぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

E は、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、E は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-F$ 、又は $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-N(R^e)C(O)$ アルキル、 $-N(R^e)CO_2$ アルキル、 $-N(R^e)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^eR^f$ 、 $-SO_2$ アルキル、及び $-SO_2NR^eR^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

$n = 1, 2$ 又は 3 であり、

R^1 は $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、かつ、

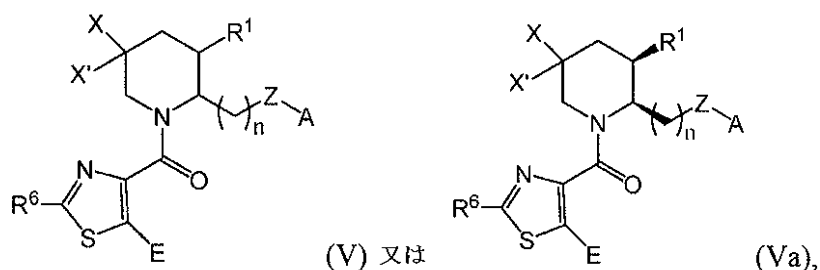
R^2 は H 又は $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^oR^p$ 、 $-N(R^o)C(O)$ アルキル、 $-N(R^o)CO_2$ アルキル、 $-N(R^o)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^oR^p$ 、 $-SO_2$ アルキル又は $-SO_2NR^oR^p$ であり、ここで、 R^o 及び R^p は、それぞれ独立して出現し、H又はアルキルである。

【0046】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は下記式 (V) 又は (Va)、

【化18】



又はその薬学的に許容される塩により表すことが出来、ここで、

X は、F 等のハロゲンであり、

X' は H 又は、F 等のハロゲンであり、

Z は NR^2 又は O であり、

A はアリーール、アロイル、ヘテロアリーール又はヘテロアロイルであり、ここで、A は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)$ アルキル、 $-N(R^a)CO_2$ アルキル、 $-N(R^a)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $CONR^aR^b$ 、 $-SO_2$ アルキル及び $-SO_2NR^aR^b$ 、ここで、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群、から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

E は、アリーール又はヘテロアリーールであり、ここで、E は、 $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル、エチル、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ ）のアルキル、シクロアルキル、F、 $-Cl$ 、又は $-Br$ （例、 $-F$ 、又は $-Cl$ ）等のハロ、 $-OH$ 、メトキシ等のアルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-N(R^e)C(O)$ アルキル、 $-N(R^e)CO_2$ アルキル、 $-N(R^e)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^eR^f$ 、 $-SO_2$ アルキル、及び $-SO_2NR^eR^f$ 、ここで、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して出現する、H又はアルキルである、からなる群から独立して選択される1又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、

$n = 1, 2$ 又は 3 であり、

R^1 は $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、かつ、

R^2 は H 又は $C_1 \sim 4$ アルキル等（例、メチル）のアルキルであり、

R^6 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-CN$ 、 $-NR^OR^P$ 、 $-N(R^O)C(O)$ アルキル、 $-N(R^P)CO_2$ アルキル、 $-N(R^O)SO_2$ アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、 $-CONR^OR^P$ 、 $-SO_2$ アルキル又は $-SO_2NR^OR^P$ であり、ここで、 R^O 及び R^P は、それぞれ独立して出現し、 H 又はアルキルである。

【0047】

特定の実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、更に、以下のように特徴づけられる。

特定の実施形態では、Aはアリール又はヘテロアリールである。

10

特定の実施形態では、nは1である。

特定の実施形態では、 X' はFなどのハロゲンである。

特定の実施形態では、Zは NR^2 である。

特定の実施形態では、 R^2 は水素である。

特定の他の実施形態では、 R^2 はメチルである。

特定の実施形態では、出現するXの各々は $-F$ である。

特定の実施形態では、 R^1 はメチルなどの C_{1-4} アルキルである。

特定の実施形態では、Aは、場合により置換された単環式又は二環式ヘテロアリールである。

【0048】

20

このような特定の実施形態では、Aは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル及びベンゾオキサゾリルからなるリストから選択される。特定の実施形態では、Aはピリジニルである。特定の実施形態では、Aはピリミジニルである。特定の実施形態では、Aはピラジニルである。特定の実施形態では、Aはピリダジニルである。

【0049】

特定の実施形態では、Aは非置換である。他の実施形態では、Aは、1種又はそれ以上の、エチル、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ などのアルキル、メトキシなどのアルコキシ、又は $-Cl$ などのハロで、場合により、置換されている。このような特定の実施形態では、Aは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-CHF_2$ 又は $-CF_3$ 、メチル、エチル及びメトキシからなるリストから独立して、選択される1種又はそれ以上の、置換基で場合により、置換されている。他の実施形態では、Aは、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、メチル、エチル及びメトキシからなるリストから独立して、選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により、置換されている。

30

【0050】

特定の実施形態では、Aは単置換である。そのような特定の実施形態では、Aは $-CF_3$ などの $-CHF_2$ 又は CF_3 で置換される。

【0051】

特定の実施形態では、Bは、フェニルなどのアリールで場合により、置換される。

【0052】

特定の実施形態では、Bは、場合により置換された単環式ヘテロアリール又は二環式ヘテロアリールである。このような特定の実施形態では、Bは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、ピラゾリル及びベンゾイミダゾリルからなるリストから選択され、ピリジニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル又はベンゾイミダゾリル等である。特定の実施形態では、Bはピリジニルである。特定の実施形態において、Bはチオフェニルである。特定の実施形態において、Bはオキサゾリルである。特定の実施形態では、Bはチアゾリルである。特定の実施形態では、Bはピラゾリルである。特定の実施形態では、Bはトリアゾリルである。特定の実施形態において、Bはベンゾイミダゾリルである。

40

【0053】

50

特定の実施形態において、Bは、メチル、エチル、イソプロピル、 CHF_2 、 $-\text{CF}_3$ 、又は CH_2CF_3 等のアルキル、 $-\text{F}$ 又は Cl 等のハロ、メトキシ等のアルコキシ、及び $-\text{CN}$ からなる群から独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換される。特定の実施形態では、Bは、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CF}_3$ 、 CHF_2 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、イソプロポキシ及びメトキシからなるリストから独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換される。他の実施形態では、Bは、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ イソプロポキシ及びメトキシからなるリストから独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換される。特定のそのような実施形態では、Bは、メチル等の1種又はそれ以上のアルキルで場合により置換される。

10

【0054】

特定の実施形態では、Bは単置換される。特定のこのような実施形態では、Bはメチル等のアルキルで置換される。

【0055】

特定の実施形態では、Eは場合により置換されたフェニルである。

【0056】

特定の実施形態では、Eは、場合により置換された単環式ヘテロアリアル、例えばトリアゾイル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、オキサジアゾリル、ピラジニル又はピリミジニルである。特定の実施形態では、Eはトリアゾイルである。特定の実施形態では、Eはテトラゾリルである。特定の実施形態では、Eはピラゾリルである。特定の実施形態では、Eはピリジニルである。特定の実施形態では、Eはオキサジアゾリルである。特定の実施形態では、Eはピリミジニルである。特定の実施形態では、Eはピラジニルである。

20

【0057】

特定の実施形態では、Eは、場合により、メチル、エチル、 $-\text{CHF}_2$ 、又は $-\text{CF}_3$ 等のアルキル、例えば、メチル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{Cl}$ 等のハロ、例えば、 $-\text{F}$ 又は Cl 、及びメトキシ等のアルコキシ、からなる群から、独立して、選択される1種又はそれ以上の置換基で置換される。他の実施形態では、Eは、場合によりメチル、エチル、又は $-\text{CF}_3$ 等のアルキル、例えばメチル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 又は Cl 等のハロ、例えば $-\text{F}$ 又は Cl 、及びメトキシ等のアルコキシからなる群から独立して選択される1種又はそれ以上の置換基で置換される。更にそのような実施形態では、Eは、メチル又はFから選択される1種又はそれ以上の置換基で場合により置換される。

30

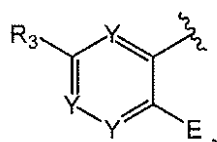
【0058】

特定の実施形態では、Eは単置換されている。他の実施形態では、Eは非置換である。

【0059】

特定の実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)又は(IIIa)の化合物におけるフラグメント-B-Eは

【化19】



40

によって表され、ここで、

Yは、各々独立して出現し、CH又はNを表し、及び

R^3 は C_1 - C_4 アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 又は $-\text{CF}_3$)等のアルキル、シクロアルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 又は Br 等のハロ(例、 $-\text{F}$ 又は Cl)、 $-\text{OH}$ 、メトキシ又はイソプロポキシ等のアルコキシ(例メトキシ)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^g$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル； $-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{CO}_2$ アルキル； $-\text{CONR}^g\text{R}^h$ ； $-\text{SO}_2$

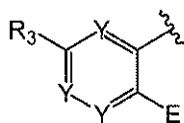
50

アルキル、又は $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ であり、ここで R^g 及び R^h は、それぞれ独立して出現する、 H 又はアルキルである。

【0060】

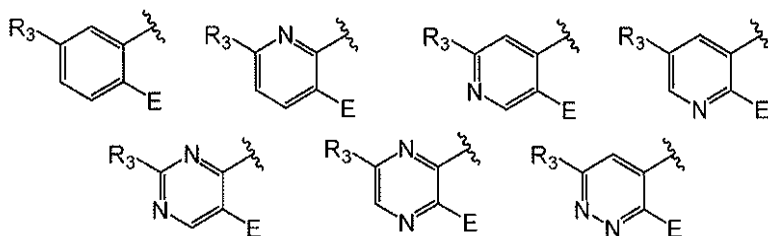
このような特定の実施形態では、

【化20】



の構造は以下から選択される。

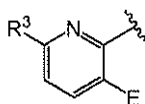
【化21】



【0061】

例えば、特定の実施形態において、フラグメント - B - E は、

【化22】

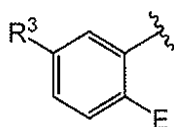


である。このような特定の実施形態では、 R^3 は $-\text{CH}_3$ 若しくは $-\text{CF}_3$ 等のアルキル、又は、メトキシ等のアルコキシである。

【0062】

他の実施形態において、フラグメント - B - E は、

【化23】



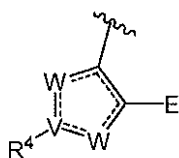
である。

このような特定の実施形態では、 R^3 は $-\text{F}$ 若しくは $-\text{Cl}$ 等のハロ、又は、メチル等のアルキル、又は $-\text{CN}$ である。

【0063】

特定の実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(II I) 又は (II I a) の化合物中のフラグメント - B E は、

【化24】



を有する複素芳香族環を形成し、ここで、

10

20

30

40

【化 2 5】

は、各々独立して出現し、単結合又は二重結合を表し、

Wは、各々独立して出現し、N、S、O、又はCHをそれぞれ表し；

Vは、N又はCを表し、かつ、

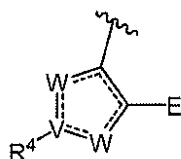
R⁴はC₁～₄アルキル（例、メチル、エチル、イソプロピル、-CH₂CF₃又は-CF₃）等のアルキル、シクロアルキル、-F、-Cl又はBr等のハロ（例、-F又はCl）、-OH、メトキシ又はイソプロポキシ等のアルコキシ（例メトキシ）、-CN、-NRⁱR^j、-N(Rⁱ)C(O)アルキル、-N(Rⁱ)CO₂アルキル、-N(Rⁱ)SO₂アルキル、-C(O)アルキル、-CO₂H、-CO₂アルキル、-CONRⁱR^j、-SO₂アルキル、又は-SO₂NRⁱR^jであり、ここでRⁱ及びR^jは、それぞれ独立して出現する、H又はアルキルである。

10

【0064】

このような特定の実施形態では、

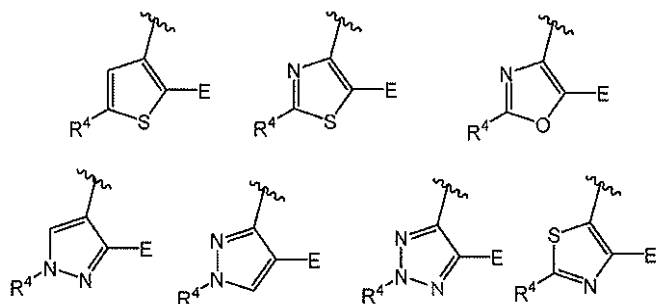
【化 2 6】



20

の構造は以下から選択される。

【化 2 7】

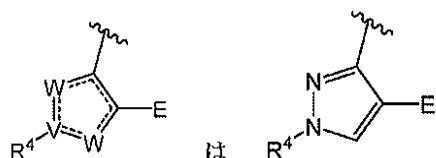


30

【0065】

特定の実施形態では、構造式

【化 2 8】



40

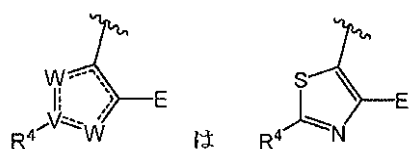
である。

このような特定の実施形態では、R⁴はメチル等のC₁～₄アルキルである。

【0066】

特定の他の実施形態では、構造式

【化 2 9】



50

である。

このような特定の実施形態では、 R^4 はメチル等の C_{1-4} アルキルである。

【0067】

特定の実施形態では、 Z は O である。他の実施形態では Z は NR^2 である。

【0068】

特定の実施形態では、 $n = 1$ である。

【0069】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は表1に提供する化合物及び、薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0070】

【表1】

表1 オレキシンアンタゴニストとしてのハロ置換ピペリジン誘導体

化合物 番号	化合物	化合物 番号	化合物
1		9	
2		10	
3		11	

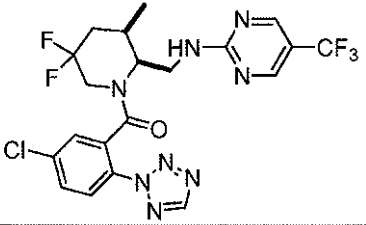
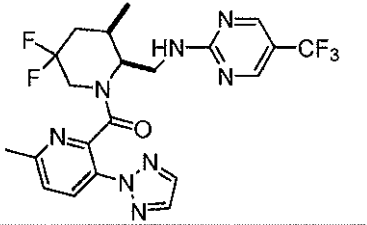
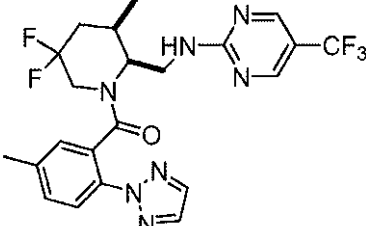
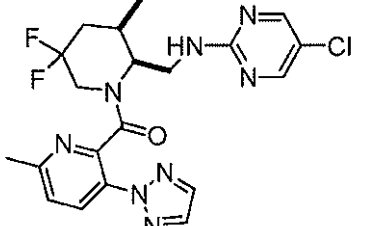
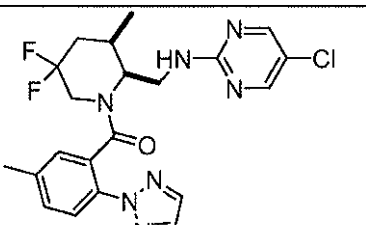
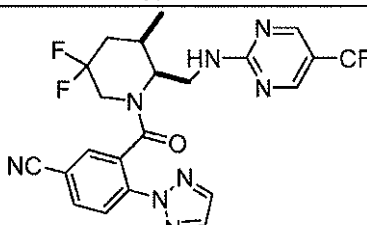
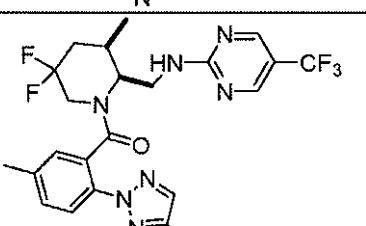
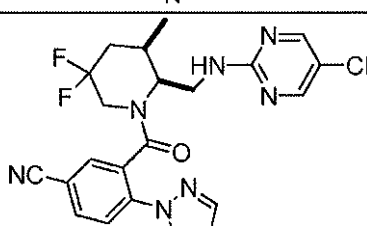
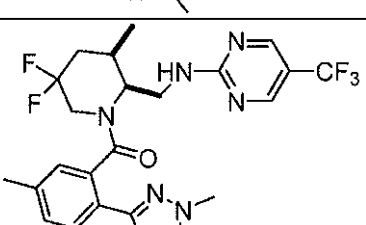
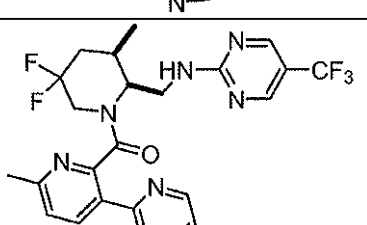
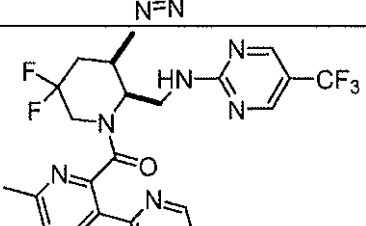
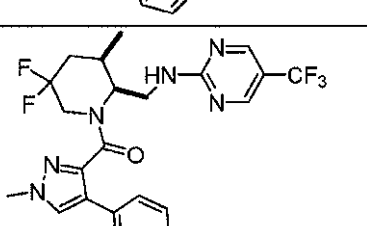
【0071】

10

20

30

【表 2】

4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
17		24	

【 0 0 7 2 】

10

20

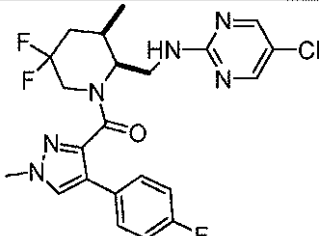
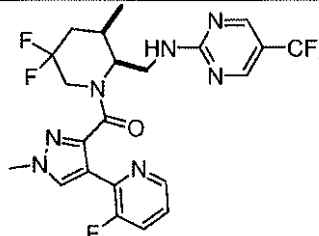
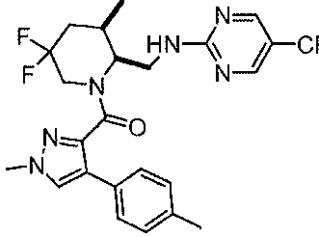
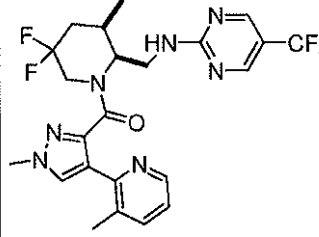
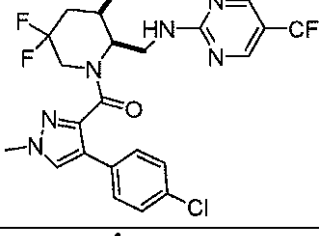
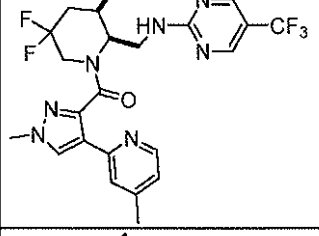
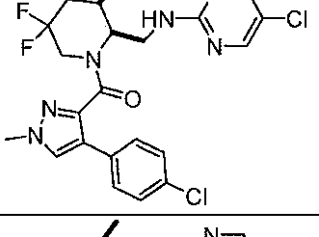
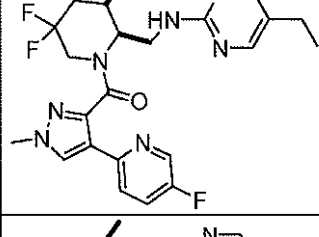
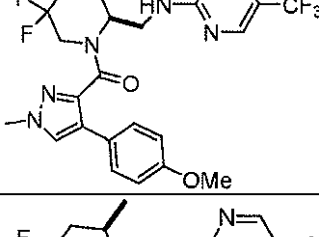
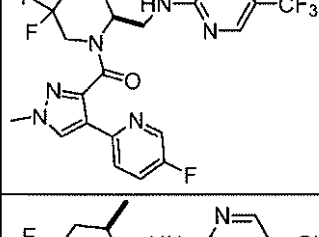
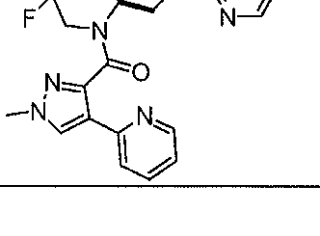
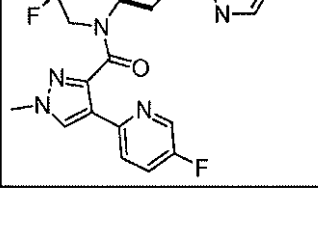
30

40

【 0 0 7 3 】

40

【表 4】

31		38		10 20 30 40
32		39		
33		40		
34		41		
35		42		
36		43		

【 0 0 7 4 】

【表 5】

37		44	
45		53	
46		54	
47		55	
48		56	
49		57	
50		58	

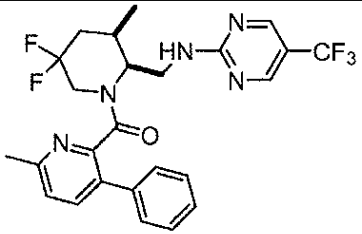
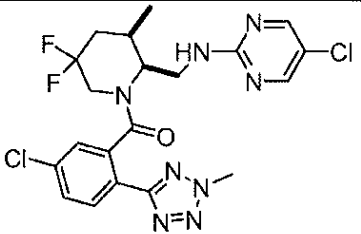
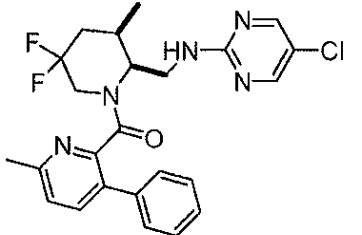
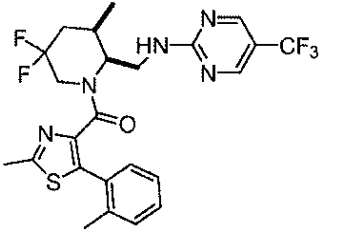
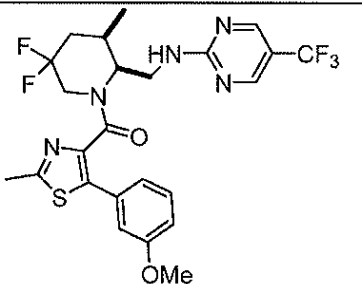
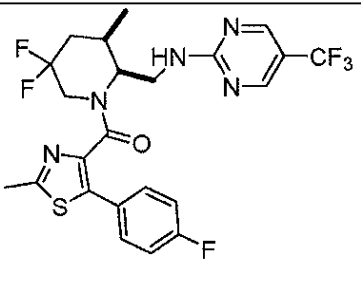
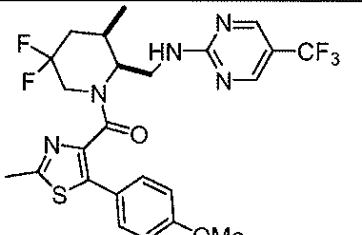
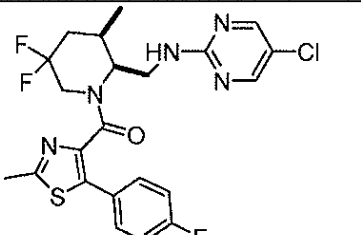
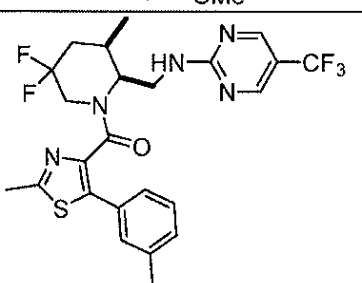
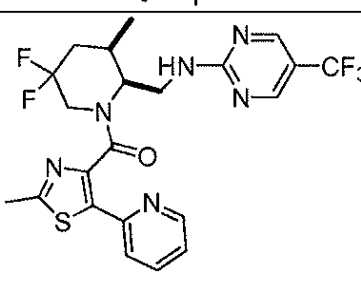
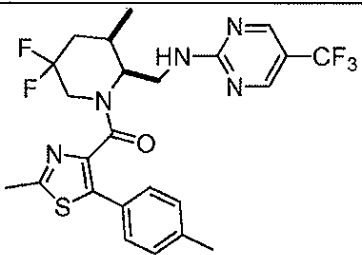
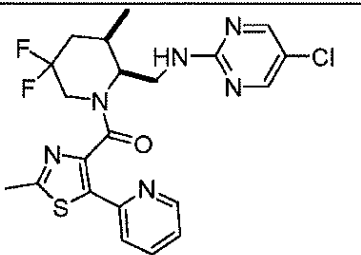
10

20

30

40

【表 6】

51		59		10
52		60		
61		68		20
62		69		
63		70		30
64		71		
				40

【 0 0 7 6 】

【表 7】

65		72	
66		73	
67		74	
75		82	
76		83	
77		84	

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

【 0 0 7 8 】

40

【表 9】

91		99	
92		93	
94		102	
95		103	
96		104	
105		112	

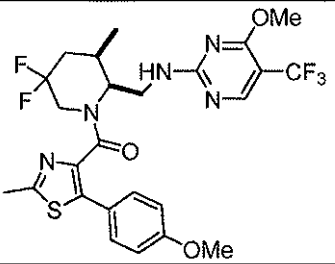
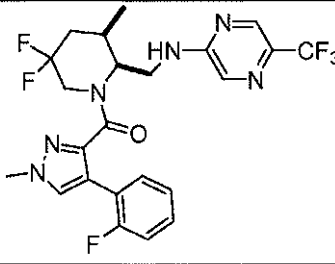
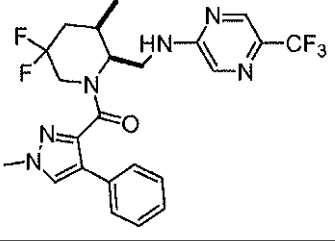
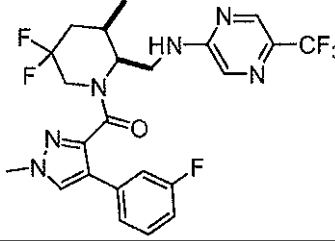
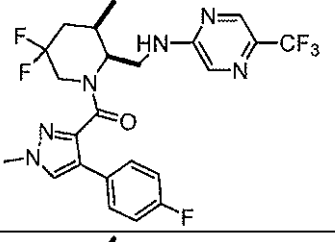
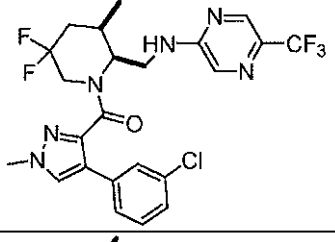
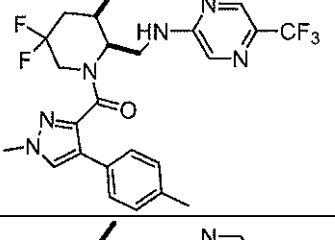
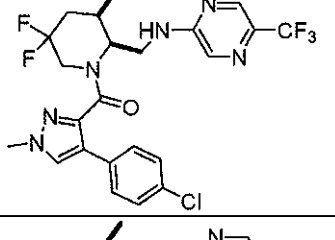
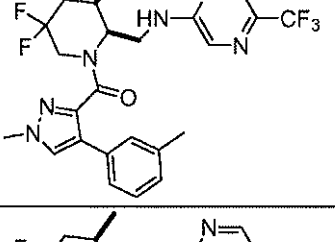
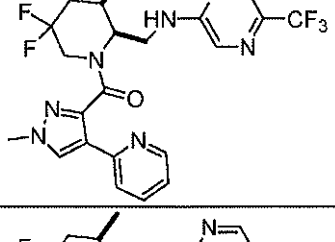
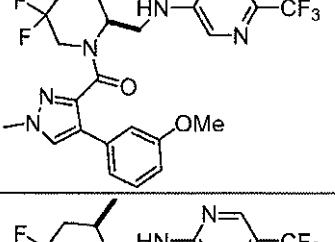
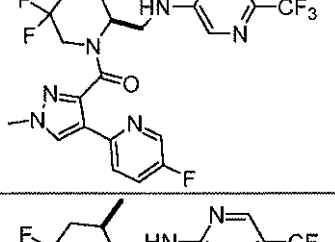
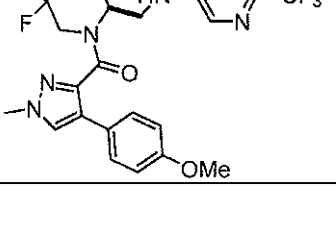
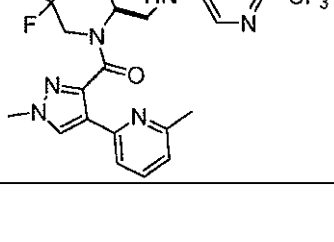
【 0 0 7 9 】

【表 10】

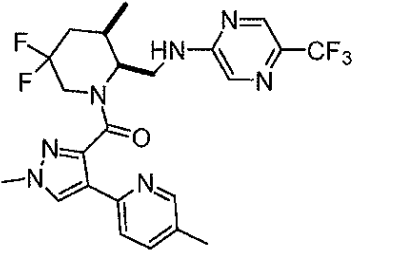
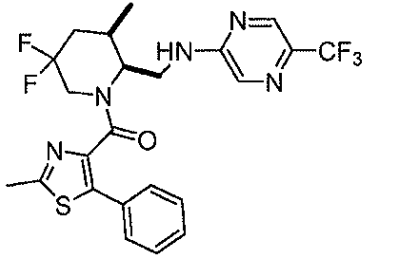
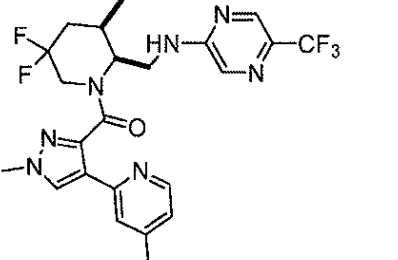
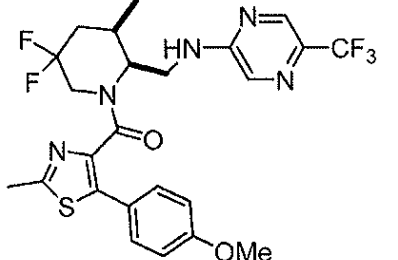
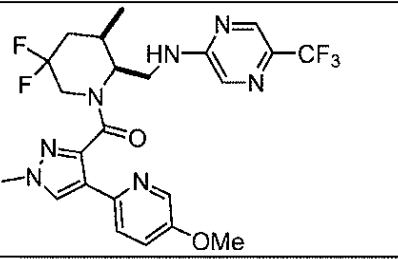
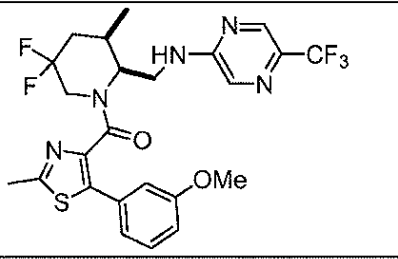
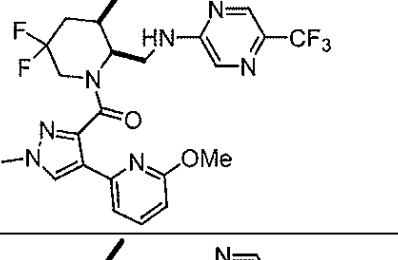
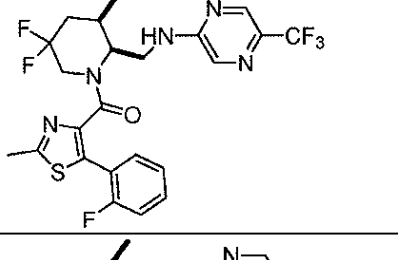
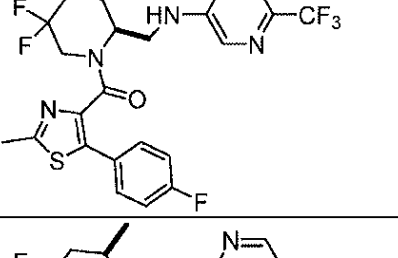
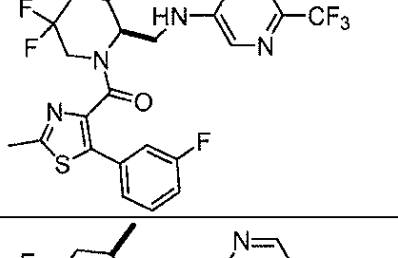
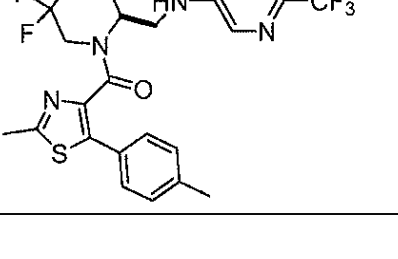
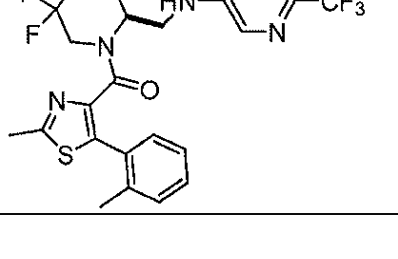
106		113	
107		114	
108		115	
109		116	
110		117	
111		118	

【 0 0 8 0 】

【表 1 1】

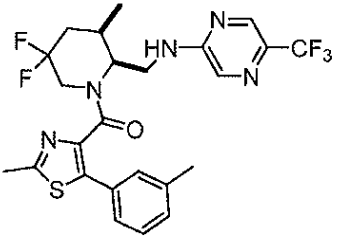
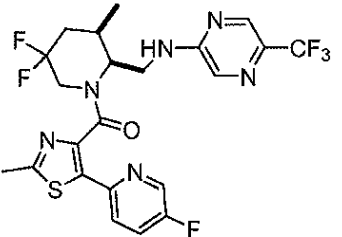
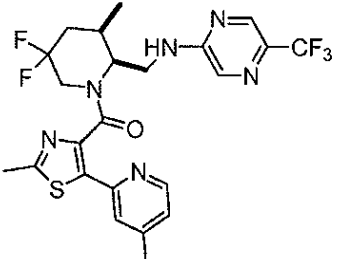
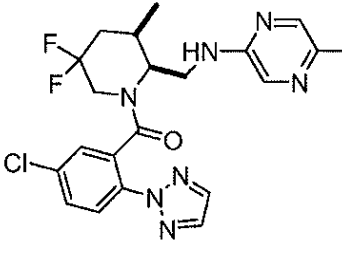
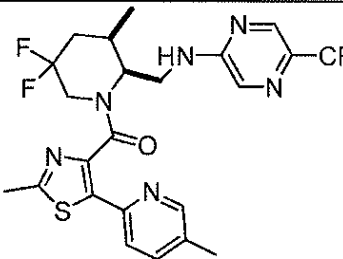
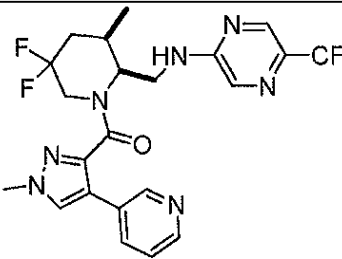
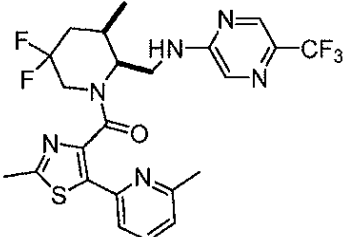
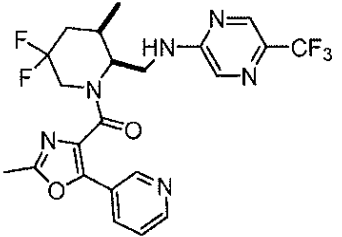
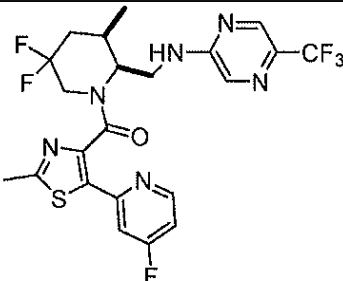
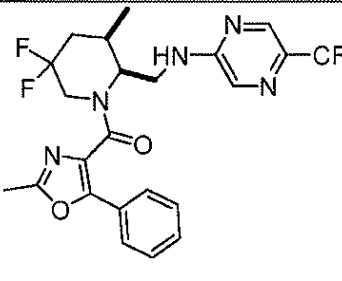
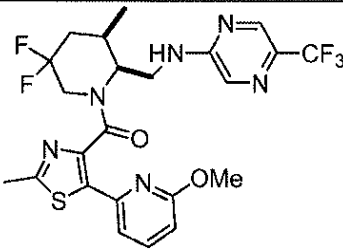
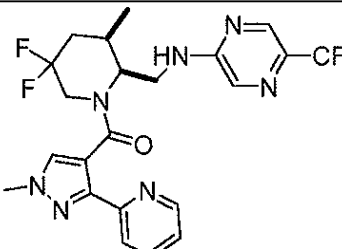
119		126		10
120		127		
121		128		
122		129		30
123		130		
124		131		
125		132		40

【表 1 2】

133		140		10
134		141		
135		142		20
136		143		
137		144		30
138		145		
				40

【 0 0 8 2 】

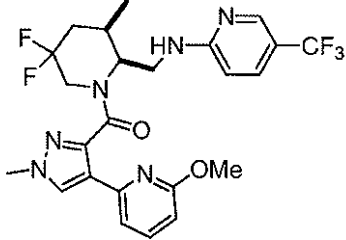
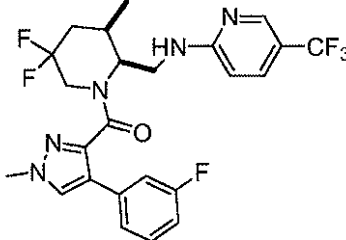
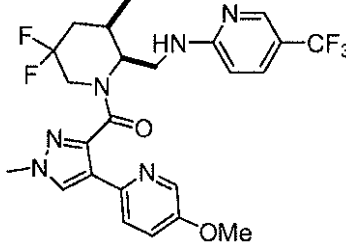
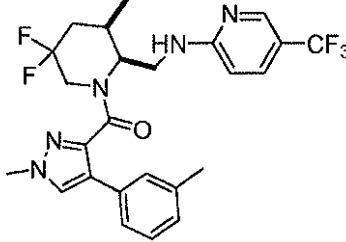
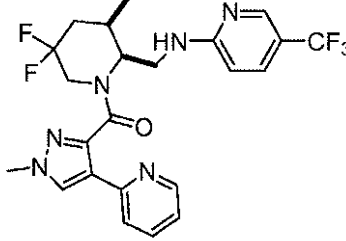
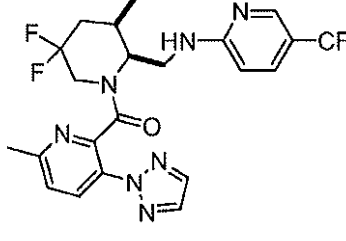
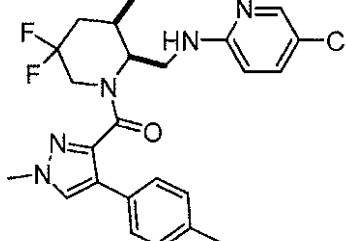
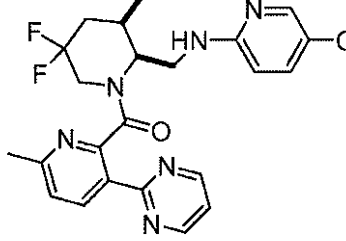
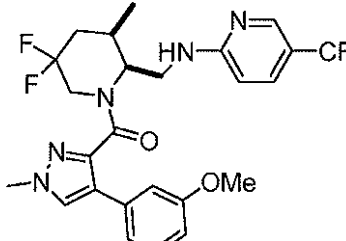
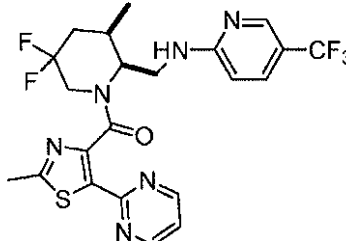
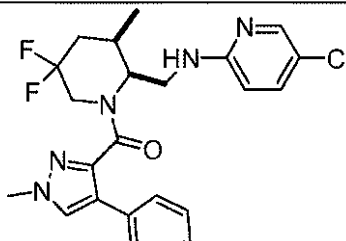
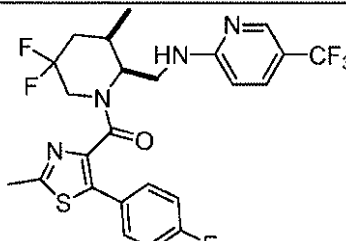
【表 13】

139		146		10
147		154		
148		155		
149		156		20
150		157		
151		158		

【表 1 4】

152		159		10
153		160		
161		168		20
162		169		
163		170		30
164		171		
				40

【表 15】

165		172		10
166		173		
167		174		
175		183		30
176		184		
177		185		

【 0 0 8 5 】

【表 16】

178		186	
179		187	
180		188	
181		189	
182		190	
191		198	

10

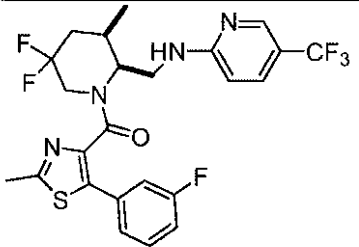
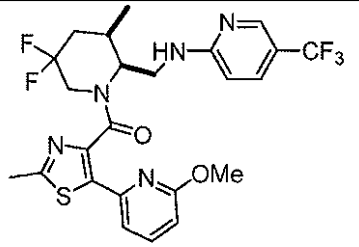
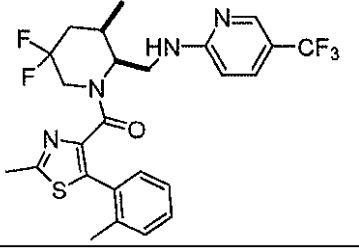
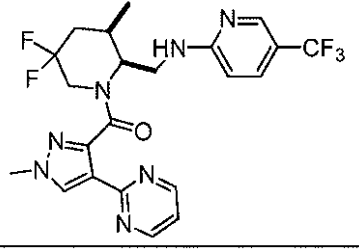
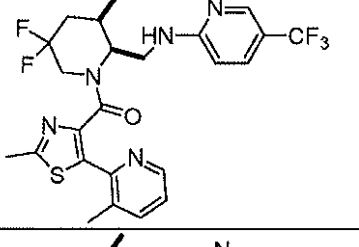
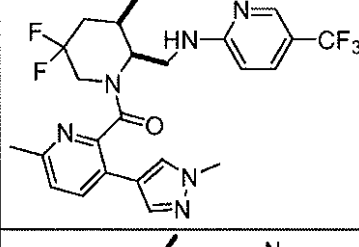
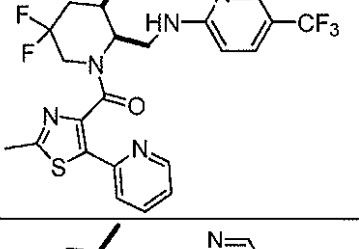
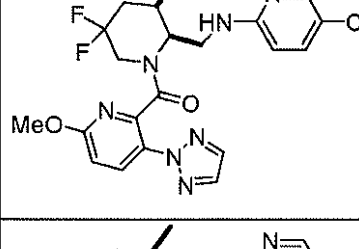
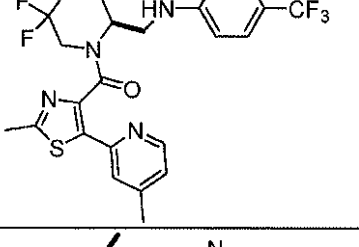
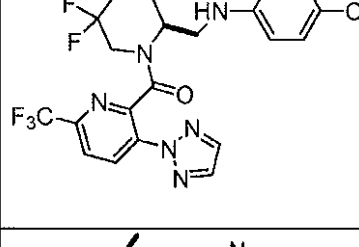
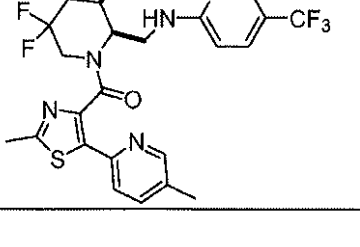
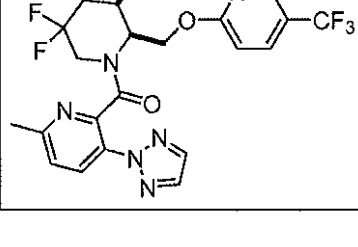
20

30

40

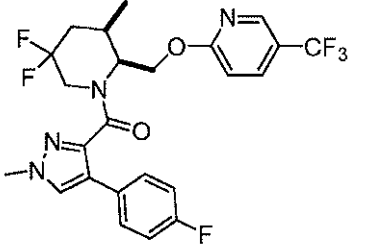
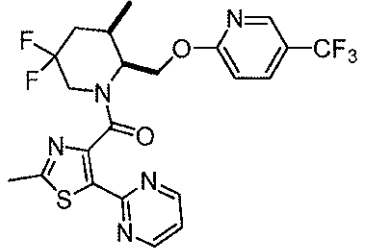
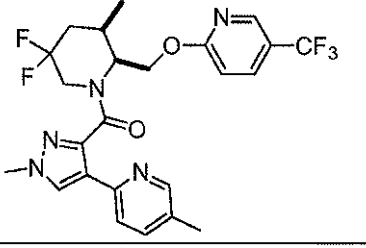
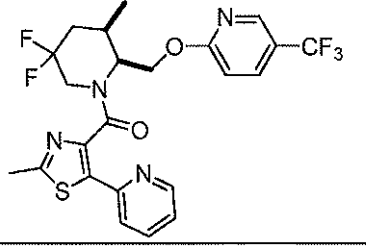
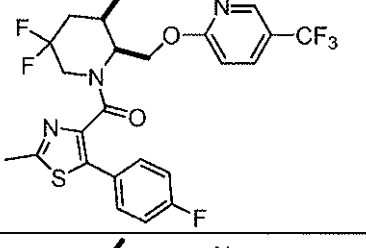
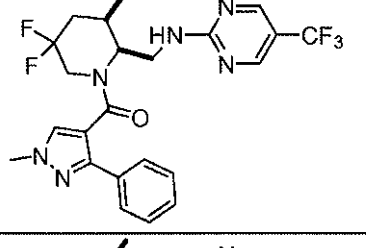
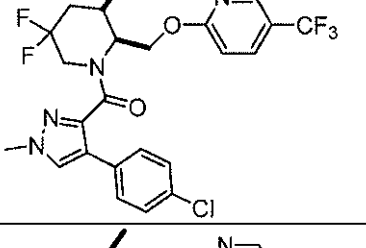
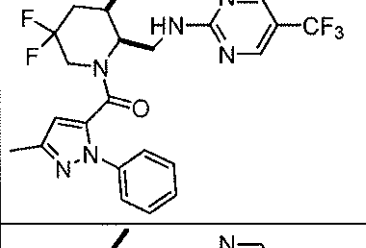
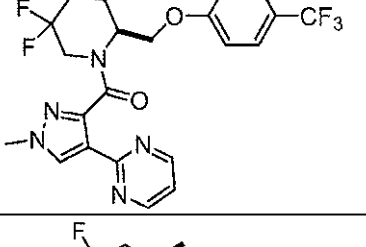
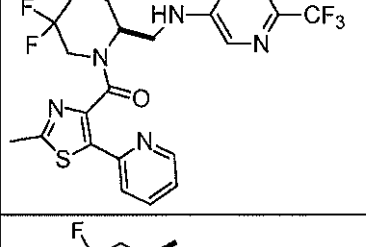
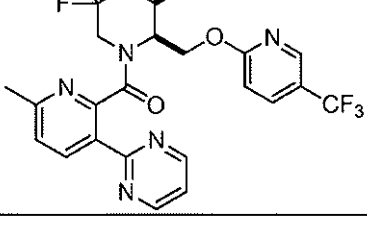
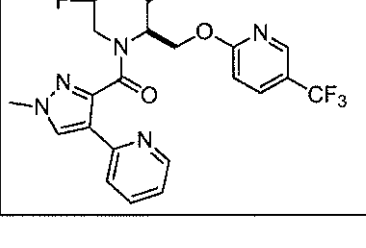
【 0 0 8 6 】

【表 17】

192		199		
193		200		10
194		201		20
195		202		
196		203		30
197		204		40

【 0 0 8 7 】

【表 18】

205		213		10
206		214		
207		209		
208		210		30
212		211		
215		220		

10

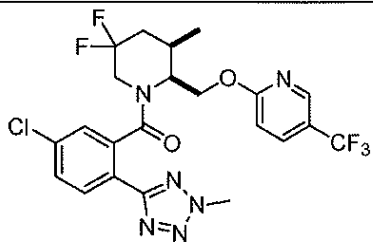
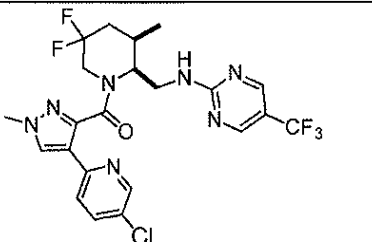
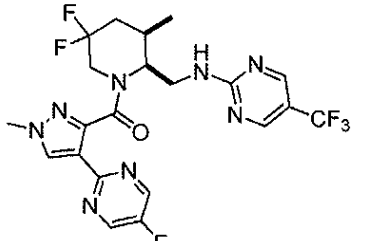
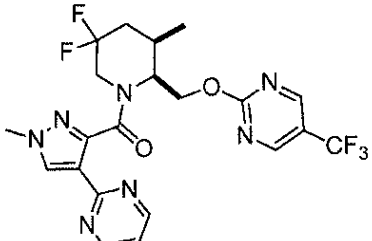
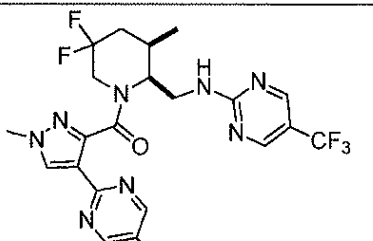
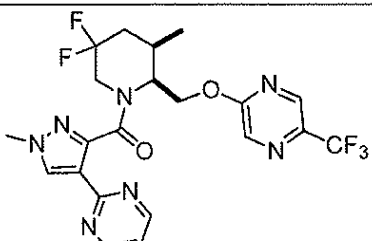
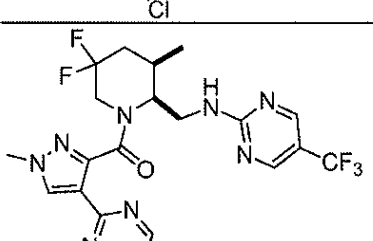
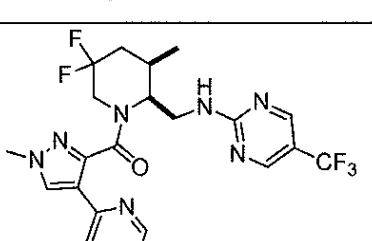
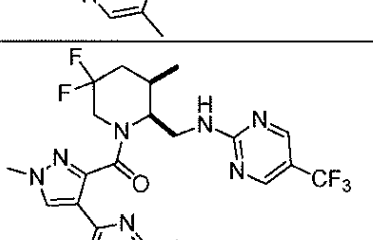
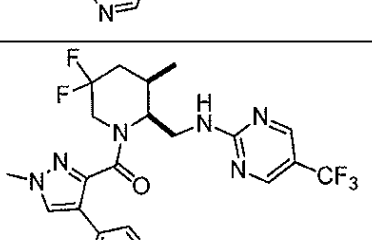
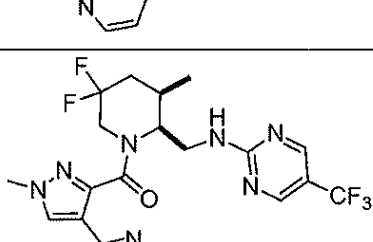
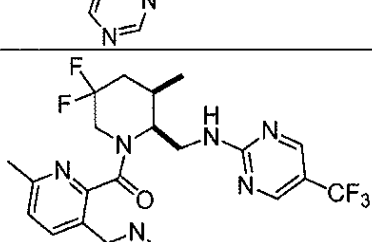
20

30

40

【 0 0 8 8 】

【表 19】

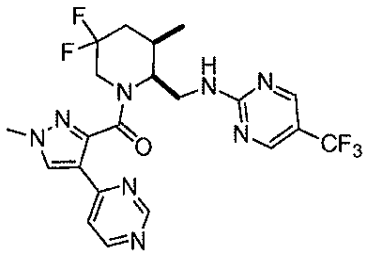
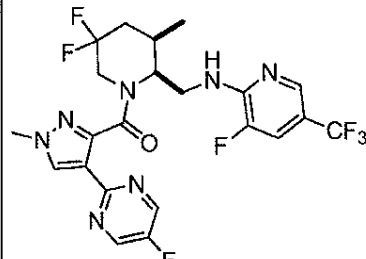
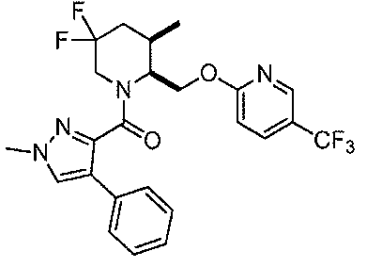
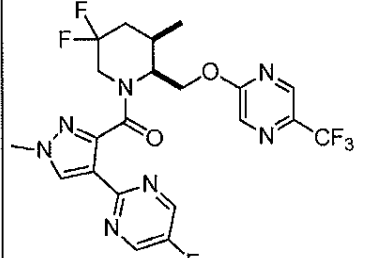
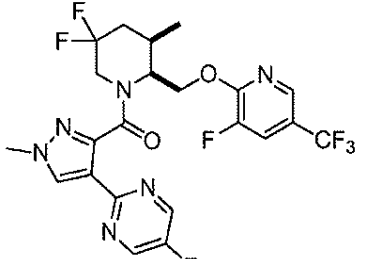
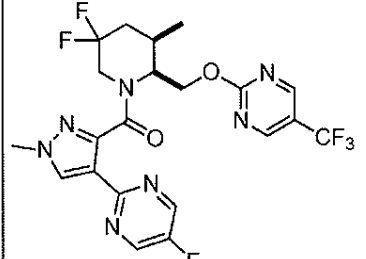
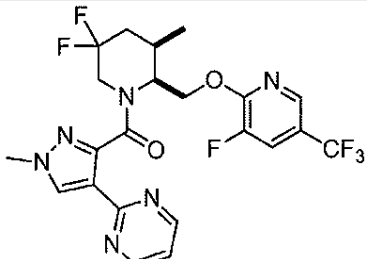
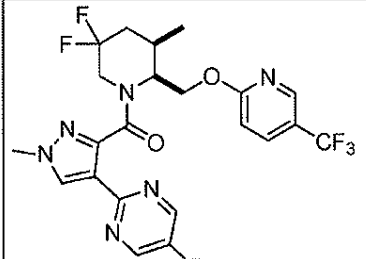
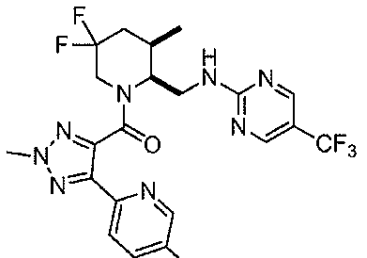
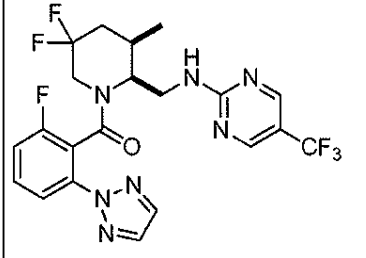
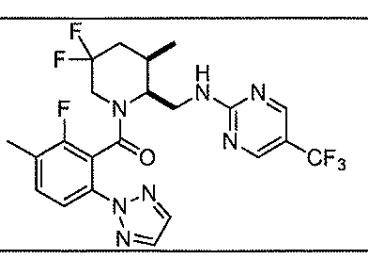
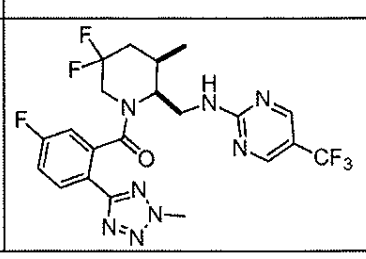
216		221	
217		222	
218		223	
219		224	
225		230	
226		231	

【表 20】

227		232		10
228		233		
229		234		20
235		236		
237		238		30
239		240		
				40

【 0 0 9 0 】

【表 2 1】

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

【表 2 2】

253		254		10
255		256		
257		258		
259		260		30
261		262		
263		264		

【表 2 3】

265		266	
267		268	
269			

10

20

【0093】

特定の実施形態では、本出願は、(a)式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)の化合物、又は、その薬学的に許容される塩、及び、(b)薬学的に許容される賦形剤、を含む、医薬組成物に関する。

30

【0094】

特定の実施形態では、本出願は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は、薬剤として使用するための前述のいずれか1種を含む医薬組成物に関する。

【0095】

特定の実施形態では、本出願は、オレキシン受容体活性によって媒介される疾患、障害又は病状等の治療を必要とする被験体を治療する方法に関し、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)に一致する少なくとも一種の化合物又はその薬学的に許容される塩、又は、前述の何れか一種を含む医薬組成物の有効量を被験体に投与することを含む。

40

【0096】

特定の実施形態では、本出願は、疾患、障害又は病状等の治療を必要とする被験体を治療する方法に関し、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)に一致する少なくとも一種の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は、前述の何れか一種を含む医薬組成物の有効量を被験体に投与することを含む。このような特定の実施形態では、オレキシン受容体活性によって媒介される疾患、障害又は病状とは、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情

50

動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、頭痛、片頭痛、疼痛、胃腸疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌関連疾患、癌、高血圧、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害、性心理障害、及び腎疾患である。このような特定の実施形態では、薬物乱用又は依存症は、コカイン、アヘン、アンフェタミン、エタノール、大麻ノマリファナ、又はニコチンの乱用又は依存症から選択される。

【0097】

特定の実施形態では、本出願は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)の化合物又はその薬学的に許容される塩、又は、前述のいずれか1種の医薬組成物、オレキシン受容体活性によって調節される疾患、障害及び病状の治療のための医薬の調製における使用、及び、そのような疾患及び病状の治療のための、このような化合物の使用に関する。

10

【0098】

特定の実施形態では、本出願は、疾患、障害又は病状等の治療を必要とする被験体を治療する方法に関し、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は、前述の何れか一種を含む医薬組成物を疾患、障害又は病状等の治療のための医薬調製における使用、及び、そのような疾患、障害又は病状等の治療のための化合物の使用に関する。このような特定の実施形態では、疾患、障害又は病状とは、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、頭痛、片頭痛、疼痛、胃腸疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌関連疾患、癌、高血圧、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害、心理的性機能障害、及び腎疾患である。特定のこのような実施形態では、薬物乱用又は依存症は、コカイン、アヘン、アンフェタミン、エタノール、大麻ノマリファナ、又はニコチンの乱用又は依存症から選択される。このような特定の実施形態では、疾患、障害又は病状としては、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン

20

30

【0099】

上述したように、この分野において、より良好な代謝安定性と半減期とを有する化合物が必要とされている。本出願における特定の実施形態では、このような利点を有することが判明した化合物を提供する。

【0100】

特定の実施形態において、本出願は、オレキシン受容体OX₁、OX₂、又はその両方の活性を調節する方法に関し、オレキシン受容体を含む細胞と、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、又は前述のいずれか1種の医薬組成物の少なくとも1種の有効量とを接触させることを含む。このような特定の実施形態では、接触は、インビトロ、エキスピボ、又はインピボである。

40

【0101】

特定の実施形態では、本出願は、それを必要とする被験体(例 患者)の疾患又は障害を治療する方法に関し、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、又は(Va)、又はその薬学的に許容される塩、又は前述のいずれか1種の医薬組成物を投与することを含み、ここで、疾

50

患又は障害は、摂食障害、肥満、アルコール依存症やアルコール関連障害、薬物乱用や依存症、睡眠障害、精神や神経疾患による認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、頭痛、片頭痛、疼痛、胃腸疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌関連疾患、癌、高血圧、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害、心理的性機能障害、及び腎疾患からなる群から選択される。このような特定の実施形態では、疾患、障害又は病状は、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、季節性情動障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害及び心理的性機能障害からなる群から選択される。このような特定の実施形態では、疾患、障害又は病状は、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、頭痛、片頭痛、胃腸疾患、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流、内分泌系疾患、癌、高血圧及び腎疾患からなる群から選択される。

10

【0102】

このような特定の実施形態では、疾患又は障害は、薬物乱用又は依存症、パニック障害、不安、外傷後ストレス障害、疼痛、鬱病、季節性情動障害、摂食障害及び高血圧からなる群から選択される。特定のこのような実施形態では、薬物乱用又は依存症は、コカイン、アヘン、アンフェタミン、エタノール、大麻／マリファナ、又はニコチンの乱用又は依存症から選択される。

20

【0103】

当業者は、本明細書に列挙又は例示された種は網羅的ではなく、しかも、これらの定義された用語の範囲内で追加的な種も選択し得ることを認識するであろう。

【0104】

本出願はまた、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)又は(Va)で表される化合物のうち、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、例えば水和物、好ましくは上記のものであり、本明細書中に例示される特定の化合物及び、そのようなプロドラッグ、塩、又は溶媒和物、例えば水和物、を含む医薬組成物、及びそのような塩又は水和物の使用方法をも含む。

【0105】

本出願はまた、本明細書に記載した化合物の薬学的に活性な代謝産物、及び本明細書の方法におけるその代謝産物の使用にも関する。

30

【0106】

定義

本出願で記載した定義は、本出願全体にわたって使用する用語を明確にすることを意図している。

【0107】

別段の定義をしない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本発明の属する技術分野の当業者が一般に理解するものと同じ意味を有する。本明細書で言及する全ての特許、出願、公開された出願及び他の刊行物は、その刊行物が引用されている方法及び／又は材料を開示及び記載するためにその全体が参考として援用される。この項で記載した定義が、特許、出願、又は参照により本明細書に組み込まれる他の刊行物に記載されている定義に反しているか又は不一致であるならば、この項で記載した定義が、参照により本明細書に組み込まれる定義よりも優先する。本明細書に記載したものと類似又は等価な方法及び材料は何れも、本出願の実施形態の実施又は試験において使用し得るが、ここでは好ましい方法及び材料について記載した。

40

【0108】

より簡潔な説明を提供するために、本明細書に示した定量的表現のいくつかは、用語「約」で制限していない。「約」という用語を明示的に使用しているか否かにかかわらず、本明細書で記載した量の各々は、実際に得られた値を参照することを意味し、これは、得

50

られた値に対する実験的及び／又は測定条件に起因する等価物及び近似を含み、当業者が合理的に推測できる得られた値への近似を指すことも意味する。収率をパーセンテージとして示す場合、このような収率は、特定の化学量論的条件下で得られる同一の実体の最大量に関して得られる収量の実体の質量を指す。パーセンテージとして示す濃度は、別段の指示がない限り、質量比を指す。

【0109】

特記する場合を除き、本実施形態の方法及び技術は、一般に、当技術分野で周知の従来方法に従って、及び本明細書全体を通して引用し、議論されている様々な一般的かつ、より具体的な参考文献に記載されているように実施される。例えば、London, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360 - 361, 1084 - 1085, Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001 を参照のこと。

10

【0110】

本化合物を命名するために本明細書で使用した命名法は、本明細書の実施例に例示したこの命名法は、一般に、商業的に入手可能な ChemBioDraw Ultra software (CambridgeSoft/Perkin Elmer) Version 12.0. を使用して導き出したものである。

20

【0111】

本明細書の説明は、記載した特定の実施形態に限定するものではなく、当然のことながら変更可能であることを理解されたい。又、本明細書で使用した用語は、特定の実施形態を記載するのみの目的で使用したものであり、限定することを意図するものではない、というのは、本出願の範囲は、添付した特許請求の範囲によってのみ限定されるからである。

【0112】

明瞭化のために、実施形態の別個の文脈で説明した本出願の特定の特徴を、単一の実施形態の中に組み合わせ提供してもよいことは理解される。逆に、簡潔化のために、実施形態の単一の文脈で説明される本出願の様々な特徴を、別々に、又は任意の適切な副次的組み合わせで提供してもよい。変数で表記される化学基に関する実施形態の全ての組み合わせは、本出願により、具体的に包含され、あたかも、各々の組み合わせが全て個々にかつ明示的に開示されているかのように本明細書に開示され、そのような組み合わせが、安定な化合物である化合物（すなわち、単離され、特徴づけられ、生物学的活性について試験され得る化合物）を包含する範囲である。更に、そのような変数を記載した実施形態に列挙される化学基のすべての副次的組み合わせも本出願により、具体的に包含され、化学基のそのような副次的組み合わせの各々、及びすべてが本明細書において個々に及び明示的に開示されているかのように本明細書に開示される。

30

【0113】

本明細書に記載した任意の式は、その構造式の化合物ならびにある種の変形又は形態を表すことを意図している。例えば、本明細書に示した式は、ラセミ体、又は1種又はそれ以上のエナンチオマー、ジアステレオマー、又は幾何異性体、又は互変異性体、又はそれらの混合物を含むことを意図している。更に、本明細書に記載の式は、何れもそのような化合物の水和物、溶媒和物、又は多形体、等の溶媒和物又はそれらの混合物なども指すものとする。本明細書中に示す任意の式は、化合物の非晶質及び／又は結晶の物理的形態を指すことを意図している。本明細書に記載の化合物は、分析的に純粋であってもよく、化合物が、混合物の少なくとも50重量%、少なくとも70重量%、少なくとも80重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、又は少なくとも98重量%を構成しても良い。

40

【0114】

50

更に、本出願の実施形態の特徴又は態様がマーカッシュグループに関して記載されている場合、当業者は、本明細書に記載された実施形態は、それによって、マーカッシュグループのメンバーの任意の個々のメンバー又はサブグループに関して記載されていると認識するであろう。例えば、Xが臭素、塩素、及びヨウ素からなる群から選択されると記載されているならば、Xが臭素である請求項、並びに、Xが臭素及び塩素である請求項が完全に記載されていることになる。

【0115】

用語「本明細書」とは、本出願全体を指す。

【0116】

本明細書で使用する時、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。更に、請求項は任意の場合による要素を排除するように作成しても良いことに特に言及しておく。このように、この声明は、クレーム要素の記載に関連して、「専ら」「のみ」などの排他的な用語の使用、又は「否定的な」制限の使用に関して基本的に優先するという役割を意図している。

【0117】

本明細書で使用する時、用語「含む」、「含有する」及び「含む」は、それらがオープンで非限定的であるという意味で使用している。

【0118】

本明細書で使用する「被験体」（治療の被験体において、のように）は、哺乳動物及び非哺乳類の両方を指す。哺乳類には、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、例えば、類人猿及びサル、及び非霊長類、例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、及びヤギを含む。非哺乳類には、例えば、虫、魚及び鳥が含まれる。いくつかの実施形態では、被験体はヒトである。

【0119】

本明細書で使用する用語「実質的に」は、完全に、又は、ほぼ完全に、であることを指す。例えば、ある成分を「実質的に含まない」組成物とはその成分を全く有さないか、又は痕跡量を含むがその組成物に関連する任意の機能的特性がその痕跡量の存在によって影響されないことであり、又は化合物が「実質的に純粋」であるとは、痕跡量の僅かな不純物しか存在しないことである。

【0120】

用語「アシル」は当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-で表される基を指す。

【0121】

用語「アシルアミノ」は当業で認識されており、アシル基で置換したアミノ基を指し、例えば式：ヒドロカルビルC(O)NH-で表しても良い。

【0122】

用語「アシルオキシ」は当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-で表される基を意味する。

【0123】

用語「アルコキシ」は、それに結合した酸素を有するアルキル基、好ましくは低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

【0124】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルで表すことができる。

【0125】

本明細書で使用する「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むことを企図し、後者はアルケニル基の1又はそれ以上の炭素上に存在する水素を置換する置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1又はそれ以上の二重結合に含まれるか

10

20

30

40

50

又は含まれない1個又はそれ以上の炭素上に存在し得る。更に、そのような置換基には、安定性が非常に厳しい場合を除いて、以下に述べるように、アルキル基について考えられる全てのものが含まれる。例えば、1又はそれ以上のアルキル、カルボシクリル、アリー

【0126】

本明細書で使用する用語「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことを企図し、後者はアルキニル基の1又はそれ以上の炭素上の1又はそれ以上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1又はそれ以上の三重結合に含まれるか又は含まれない1又はそれ以上の炭素上に存在し得る。更に、このような置換基には、安定性が非常に厳しい場合を除いて、上述のような、アルキル基について考えられる全てのものが含まれる。例えば、1種又はそれ以上のアルキル、カルボシクリル、アリー

10

【0127】

「アルキル」基又は「アルカン」は、完全に飽和した直鎖又は分枝の非芳香族炭化水素である。通常は、直鎖又は分枝アルキル基は、特に断らない限り、1～約20個の炭素原子、例えば1～12個の炭素原子、好ましくは1～約10個、より好ましくは1～4個を有する。直鎖及び分枝アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ペンチル及びオクチルが挙げられる。 $C_1 \sim C_6$ 直鎖又は分枝アルキル基は、「低級アルキル」基とも称する。

20

【0128】

更に、明細書、実施例及び特許請求の範囲の全体に亘り使用する「アルキル」（又は「低級アルキル」という用語は、「非置換のアルキル」及び「置換アルキル」の両方を含み、後者は、炭化水素主鎖の1個又はそれ以上の炭素上の一個の水素又はそれ以上の水素を置き換えた置換基を有するアルキル部分を指す。このような置換基は、特に明記しない限り、ハロゲン（F、Cl、Br又はI等）、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル又はアシル）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメート等）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含んでも良い。適切であれば、炭化水素鎖上で置換された部分自体を置換しても良いことは、当業者には理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基としては、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホナート及びホスフィナートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホナートを含む）及びシリル基、並びに、エーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、ハロアルキル（ $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 等）、 $-CN$ などの置換及び非置換形態を含み得る。例示的な置換アルキルを以下に記載する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミ

30

40

【0129】

$j > i$ を伴う用語「（原子） $i \sim j$ 」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアルコキシ等の化学的部分と共に使用される場合、 i 個から j 個迄の（ i 個、 j 個を含む）の原子を有する基を意味する。例えば、「 $C_x \sim y$ アルキル」という用語は、鎖中に x 個から y 個迄の炭素を有する直鎖アルキル及び分枝鎖アルキル基を含む置換又は非置換の飽和炭化水素基を意味し、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、又は2、2、2-トリフルオロエチル等のハロアルキルを含む。 C_0 アルキルとは、基が末端位置にある場合は、水素原子、内部にある場合は結合を意味する。同様に、例えば、 C_3 、

50

₆シクロアルキルは、本明細書で定義するように 3 ~ 6 個の炭素環原子を有するシクロアルキルを意味する。用語「C_{2-y}アルケニル」及び「C_{2-y}アルキニル」とは、置換又は非置換の不飽和脂肪族基を指し、長さ及び可能な置換が上記のアルキルに類似しているが、少なくとも 1 個の二重結合又は三重結合をそれぞれ含む。

【0130】

本明細書で使用する「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも 1 個のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0131】

本明細書で使用する「アルキルチオ」という用語は、アルキル基で置換したチオール基を指し、一般式アルキル S - で表し得る。

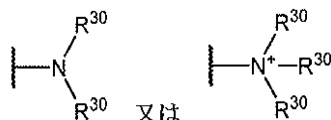
【0132】

本明細書で使用する「ヒドロカルビル」という用語は、= O 又は = S 置換基を有さず、通常は少なくとも 1 個の炭素 - 水素結合と、主に炭素主鎖を有する炭素原子を介して結合している基を指すが、場合によりヘテロ原子を含み得る。したがって、メチル、エトキシエチル、2 - ピリジル、及びトリフルオロメチルのような基は、本出願の目的のためのヒドロカルビルであると考えられるが、アセチル（結合した炭素上に = O 置換基を有する）及びエトキシ（炭素ではなく酸素を通じて結合する、）はそうではない。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロアリール、炭素環式、複素環式、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定する訳ではない。

【0133】

用語「アミン」及び「アミノ」は当業で認識されており、非置換の、及び置換したアミンの両方、並びにその塩、例えば、

【化30】



で表すことができる部分を指し、式中、各 R³⁰ は独立して水素又はヒドロカルビル基を表すか、又は 2 つの R³⁰ はそれらが結合している N 原子と一緒に、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成する。

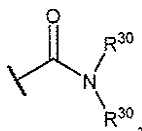
【0134】

用語「アミノアルキル」は、本明細書で使用する場合、アミノ基で置換したアルキル基を指す。

【0135】

本明細書で使用する用語「アミド」は、基

【化31】

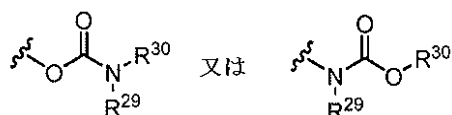


を表し、式中、各 R³⁰ は独立して水素又はヒドロカルビル基を表すか、又は 2 つの R³⁰ は、それらが結合している N 原子と一緒に、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成する。

【0136】

「カルバメート」という用語は当該技術分野で、基

【化 3 2】



として認識されており、式中、 R^{29} 及び R^{30} は独立して水素又はヒドロカルビル基、例えばアルキル基等を表すか、又は R^{29} 及び R^{30} は、介在する原子と一緒になり、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成する。

【0137】

用語「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブromo又はヨードを表す。

10

【0138】

本明細書で使用する「ハロアルキル」という用語は、1 個又はそれ以上のハロ置換基、又は 1 個、2 個、又は 3 個のハロ置換基を有するアルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び $-CH_2CH_2$ が挙げられる。

【0139】

本明細書で使用する「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を指す。例示的なヘテロ原子としては、窒素、酸素及び硫黄が挙げられるが、これらに限定する訳ではない。

20

【0140】

本明細書で使用する用語「ヘテロアルキル」は、炭素原子及び少なくとも 1 個のヘテロ原子の飽和鎖、又は不飽和鎖を指し、ここで、2 個のヘテロ原子は隣接していない。

【0141】

本明細書で使用する用語「アリール」は、環の各原子が炭素である置換又は非置換の単環式芳香族環を含む。好ましくは、環は 5 ~ 7 員環であり、より好ましくは 6 員環である。用語「アリール」は又、2 個以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通している 2 つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、環の少なくとも 1 つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び / 又はヘテロシクリルであっても良い。アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどを含む。

30

【0142】

本明細書で使用する「アラールキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0143】

用語「アロイル」基は、本明細書で使用する場合、環外カルボニル基を介して結合したアリール基、例えばベンゾイル基を指す。

【0144】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、置換又は非置換の単環式芳香族環系、好ましくは 5 ~ 7 員の芳香族環、より好ましくは 5 ~ 6 員環を含み、その環構造は少なくとも 1 個のヘテロ原子、4 個のヘテロ原子、より好ましくは 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む。例えば、5 員ヘテロアリールは、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール又はテトラゾールである。別の例において、6 員ヘテロアリールは、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、又はトリアジンである。「ヘテロアリール」という用語はまた、2 個又はそれ以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通している 2 個又はそれ以上の環式環を有する置換又は非置換の「多環式」環系を含み、環の少なくとも 1 つが複素環式芳香族であるシクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び / 又はヘテロシクリルでも良い。

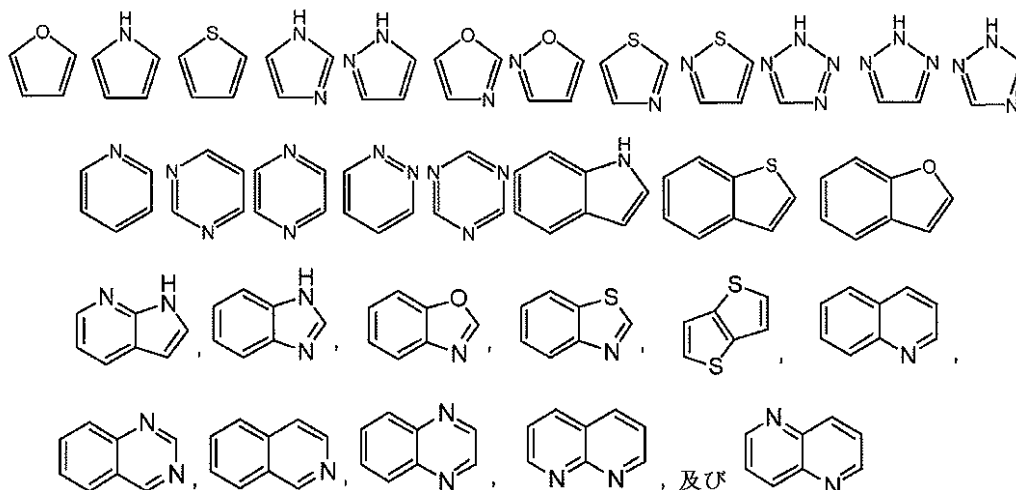
40

【0145】

50

ヘテロアリール基の例示的な例としては、以下の実体でしめす適切に結合された部分の形態が挙げられるが、これらに限定する訳ではない。

【化 3 3】



10

【 0 1 4 6 】

本明細書で使用する「ヘテロアラールキル」又は「ヘタラールキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換したアルキル基を指す。

20

【 0 1 4 7 】

本明細書で使用する用語「ヘテロアロイル」基は、ベンゾイル基に類似し、環外カルボニル基を介して結合したヘテロアリール基を意味するが、ベンゾイル基のフェニル環は、ヘテロアリール基で置換されている。

【 0 1 4 8 】

本明細書で使用する「ヘテロシクリル」、「複素環」及び「複素環式」という用語は、置換又は非置換の非芳香族環構造、好ましくは 3 ~ 10 員環、より好ましくは 3 ~ 7 員環を指し、少なくとも 1 個のヘテロ原子、好ましくは 1 ~ 4 個のヘテロ原子、より好ましくは 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む。用語「ヘテロシクリル」及び「複素環式」には、2 個又はそれ以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通である 2 個又はそれ以上の環式環を有する置換又は非置換の多環式環系をも含み、少なくとも一個の環は複素環であり、その他の環式環は、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び / 又はヘテロシクリルでも良い。ヘテロシクリル基には、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが含まれる。

30

【 0 1 4 9 】

本明細書で使用する「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、場合により置換される複素環基で置換されたアルキル基を指す。

【 0 1 5 0 】

本明細書で使用する「炭素環」及び「炭素環式」という用語は、環の各原子が炭素である飽和又は不飽和環を指す。炭素環という用語は、芳香族炭素環及び非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、すべての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環と、少なくとも 1 個の二重結合を含むシクロアルケン環の両方を含む。「炭素環」は、5 ~ 7 員単環及び 8 ~ 12 員二環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択してもよい。炭素環は、2 つの環の間で 1 個、2 個又は 3 個以上の原子を共有する二環式分子を含む。用語「縮合炭素環」は、各環が 2 つの隣接する原子を他の環と共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環及び芳香族環から選択し得る。例示的な実施形態において、芳香族環、例えばフェニルは、飽和又は不飽和環、例えばシクロヘキサン、シクロペンタン又はシクロヘキセンと縮合し得る。原子価が許す限り、飽和、不飽和及び芳香族の二環式環は如何なる組み合わせでも炭素環の定義に含まれる。例示的な「炭素環」は、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘ

40

50

プタン、1、5 - シクロオクタジエン、1、2、3、4 - テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクト-3-エン、ナフタレン及びアダマンタンを含む。例示的な縮合炭素環は、デカリン、ナフタレン、1、2、3、4 - テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、4、5、6、7 - テトラヒドロ-1H-インデン及びビシクロ[4.1.0]エンを含む。「炭素環」は、水素原子を担持できる任意の1又はそれ以上の位置で置換し得る。

【0151】

本明細書で使用する「シクロアルキル」基は、完全に飽和した環状炭化水素を指す。「シクロアルキル」は、単環及び二環を含む。典型的には、特に断らない限り、単環式シクロアルキル基は、3個から約10個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第二の環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択し得る。シクロアルキルは、2個の環の間で1個、2個又は3個以上の原子を共有する二環式分子を含む。「縮合シクロアルキル」という用語は、各環が2つの隣接する原子を他の環と共有する二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第二の環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択し得る。

10

【0152】

本明細書で使用する「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換したアルキル基を指す。

【0153】

本明細書で使用する「シクロアルケニル」基は、1個又はそれ以上の二重結合を含む環状炭化水素を指す。「シクロアルキニル」基は、1個又はそれ以上の三重結合を含む環状炭化水素である。

20

【0154】

本明細書で使用する「ポリシクリル」、「多環」及び「多環式」という用語は、2個又はそれ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリーール、ヘテロアリーール及び/又はヘテロシクリル）を指し、そこでは2個又はそれ以上の原子が2つの隣接する環に共通しており、例えば、環は「縮合環」である。多環の各環は、置換されていても置換されていなくても良い。特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3～10個、好ましくは5～7個の原子を含む。

【0155】

用語「カーボネート」は当該技術分野で認識されており、基 - $\text{OCO}_2 - \text{R}^{30}$ を指し、ここで、 R^{30} はヒドロカルビル基を表す。

30

【0156】

本明細書で使用する「カルボキシ」という用語は、式 CO_2H で表される基を指す。

【0157】

本明細書で使用する「エステル」という用語は、基 - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ を指し、ここで R^{30} がヒドロカルビル基を表す。

【0158】

本明細書で使用する「エーテル」という用語は、酸素を介して別のヒドロカルビル基に結合したヒドロカルビル基を指す。従って、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル - O - であってもよい。エーテルは、対称でも非対称でもよい。エーテルの例としては、複素環 - O - 複素環及びアリーール - O - 複素環が挙げられるが、これに限定する訳ではない。エーテルには、一般式アルキル - O - アルキルで表し得る「アルコキシアルキル」基を含む。

40

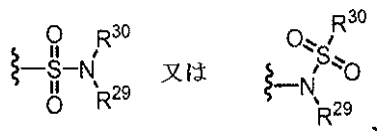
【0159】

「硫酸塩」という用語は当該技術分野で認識されており、 OSO_3H 基又はその薬学的に許容される塩を指す。

【0160】

「スルホンアミド」という用語は当業で認識されており、一般式

【化 3 4】



で表される基を指し、ここで R^{29} 及び R^{30} は、独立して、水素、又はアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、又は R^{29} 及び R^{30} は、介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成する。

【0161】

10

用語「スルホキシド」は当業で認識されており、基 $S(O) - R^{30}$ を指し、 R^{30} はヒドロカルビルを表す。

【0162】

用語「スルホネート」は当業で認識されており、基 SO_3H 、又はその薬学的に許容される塩を指す。

【0163】

用語「スルホン」は当該技術分野で認識されており、基 $S(O)_2 - R^{30}$ を指し、 R^{30} はヒドロカルビルを表す。

【0164】

本明細書で使用する用語「チオアルキル」は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

20

【0165】

本明細書で使用する「チオエステル」という用語は、基 $-C(O)SR^{30}$ 又は $SC(O)R^{30}$ を意味し、ここで R^{30} はヒドロカルビルを表す。

【0166】

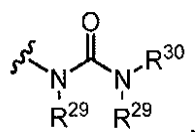
本明細書で使用する「チオエーテル」という用語は、酸素を硫黄で置き換えたエーテルに相当する。

【0167】

「尿素」という用語は当該分野で認識されており、一般式

【化 3 5】

30



で表され、 R^{29} 及び R^{30} は、独立して、水素又は、アルキルなどのヒドロカルビルを表すか、又は R^{29} が存在する場合、 R^{30} 及び介在する原子と一緒にあって、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成する。

【0168】

用語「置換された」は、本明細書で使用する場合、主鎖の 1 個又はそれ以上の炭素上にある 1 個又はそれ以上の水素を置換する置換基を有する部分を指す。「置換」又は「~で置換された」とは、そのような置換が置換された原子と置換基とが許容される原子価に一致するという暗黙の条件を含み、しかもその置換によって安定した、例えば自発的に転位、環化、脱離などの変換が起こらない、化合物をもたらすことが理解されよう。本明細書で 사용되는場合、用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容可能な置換基を含むことを企図している。広範な態様において、許容される置換基は、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基を含む。許容される置換基は、適切な有機化合物について、1 個又はそれ以上であり、同じでも異なっても良い。本出願の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基及び / 又はヘテロ原子の原子価を満足する本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換

40

50

基を有し得る。いくつかの実施形態では、「置換された」とは、特定の基又は部分が1個、2個又は3個の置換基を有することを意味する。他の実施形態では、「置換された」とは、特定の基又は部分が1個又は2個の置換基を有することを意味する。更に他の実施形態では、「置換された」は、特定の基又は部分が1つの置換基を有することを指す。

【0169】

置換基は、本明細書に記載した任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシル）、チオカルボニル（例えばチオエステル、チオアセテート又はチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族もしくはヘテロ芳香族部分である。適切な場合、置換基自体が置換され得ることは、当業者には理解されよう。

【0170】

本明細書における化学部分への言及は、「非置換の」と具体的に言及しない限り、置換した変異体を含むものと理解される。例えば、「アリアル」基又は部分への言及は、置換したもの及び非置換の変異体の両方を暗黙的に含む。「非置換の」という用語は、特定の基が置換基を有しないことを意味する。

【0171】

用語「場合により置換された」は、本明細書で使用される場合、置換が場合によるものであり、従って、指定した原子又は部分が置換されない可能性があることを意味する。

【0172】

本明細書中で言及する二置換基は何れも、2つ以上の可能性が許容される場合の様々な取り付け可能性を包含することを意味する。例えば、二置換基 - A B -、ここで、A B、は、本明細書においては、Aが第1の置換されたメンバーに結合し、かつBが第2の置換されたメンバーに結合しているような置換基を指し、及び、又、Aが第2の置換されたメンバーに結合し、かつBが第1の置換されたメンバーに結合しているような置換基をも指す。

【0173】

本明細書で使用する「保護基」は、分子内の反応性官能基に結合すると、官能基の反応性を遮蔽し、低減し、又は防止する原子群を指す。通常、保護基は、合成の過程で所望により選択的に除去し得る。保護基の例としては、Greene and Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、第3版、1999、John Wiley & Sons、NY、及び、Harrisonら、Compendium of Synthetic Organic Methods、Vols. 1 - 8、1971 - 1996、John Wiley & Sons、NYに見出さる。代表的な窒素保護基としては、これらに限定する訳ではないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（CBZ）、tert-ブトキシカルボニル（Boc）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロ-ベラトリロキシカルボニル（「NVOC」）などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、これらに限定する訳ではないが、ヒドロキシル基がアシル化（エステル化）又はベンジル及びトリチルエーテルのようにアルキル化されているもの、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例、TMS又はTIPS基）、グリコールエーテル、例えばエチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体及びアリルエーテルが挙げられる。

【0174】

本明細書において使用される「薬学的に許容し得る」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症を伴うことな

10

20

30

40

50

く、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合う、化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【0175】

「薬学的に許容し得る塩」は、本明細書に表した化合物の遊離酸又は塩基の塩を意味し、非毒性で、生物学的耐用性があり、又は、若しくは、被験者に投与するのに生物学的に適したものを企図している。一般的には、S. M. Berge, 「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci.、1977、66、1-19を参照のこと。薬学的に許容される好ましい塩は、薬理学的に有効であり、過度の毒性、刺激又はアレルギー反応を伴うことなく被験者の組織との接触に適したものである。本明細書に記載した化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、両方の型の官能基、又は各型の2個以上を有していてもよく、これにより多数の無機又は有機塩基、及び無機又は有機酸と反応し薬学的に許容し得る塩を形成する。

10

【0176】

本明細書に記載したアミンのような塩基性基を含む化合物の場合、薬学的に許容し得る塩は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法で、調製してもよく、例えば、遊離塩基を無機酸と、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、リン酸等と、又は有機酸と、例えば、酢酸、酢酸フェニル、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ビルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、グルクロン酸又はガラクトン酸などのピラノシジル酸、マンデル酸、クエン酸又は酒石酸などの - ヒドロキシ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、又は桂皮酸などの芳香族酸、ラウリルスルホン酸、p - トルエンサルホン酸、メタンスルホン酸又はエタンスルホン酸などのサルホン酸、又は本明細書の例として挙げた酸の任意の相溶性混合物、及び、この技術における通常レベルの技術に照らして、均等物若しくは許容可能な代替物と見なし得る、任意の他の酸及びそれらの混合物を挙げられる。

20

【0177】

本明細書に記載したカルボン酸基などの酸性基を含む化合物の場合、塩基付加塩の調製は、当該技術分野で利用可能な任意の適切な方法で、例えば、そのような化合物を十分量の所望の塩基と、そのまま又は適切な不活性溶媒中で処理する。薬学的に許容し得る塩基付加塩の例としては、これらに限定する訳ではないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、亜鉛若しくはマグネシウム塩、又は他の金属塩、アルキル、ジアルキル、トリアルキル若しくはテトラアルキルアンモニウム塩などの有機アミノ塩が挙げられる。

30

【0178】

薬学的に許容し得る塩の他の例としては、これらに限定する訳ではないが、カンシル酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1、4 - 二酸塩、ヘキシン - 1、6 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、サルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンサルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、フェニルアセテート、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩及びマンデル酸塩が挙げられる。他の薬学的に許容し得る適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Science、17th Edition、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985.に見られる。

40

50

【0179】

中性形態の化合物は、好ましくは、その塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を従来の方法で単離することによって再生される。その化合物の親形態は、様々な塩形態とは極性溶媒への溶解性など、特定の物理的性質が異なるが、その他の点では、その塩は本出願の目的における化合物の親形態と同等である。

【0180】

用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、本出願の治療的に活性な薬剤、例えば本明細書に記載の化合物に変換される化合物を包含することを意図する。プロドラッグを製造するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解され所望の分子を生じる1種又はそれ以上の選択された部分を含ませることである。特定の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、芳香環上のニトロ基を有するプロドラッグは、レダクターゼにより還元され、インビボで対応する活性化合物の所望のアミノ基を生成し得る。別の例では、親化合物中のヒドロキシル、カーボネート又はカルボン酸等の官能基は、エステラーゼにより切断され得るエステルとして提示される。更に、親化合物中のアミン基は、これに限定する訳ではないが、カルバメート、N-アルキル化又はN-アシル化された形態で提示される (Simplicioら、「Prodrugs for Amines」、Molecules、(2008)、13:519-547)。特定の実施形態では、上に再提示した製剤中の、本明細書に記載した化合物のいくつか又はすべてを、対応する適切なプロドラッグと置き換えることができる。

【0181】

「薬学的に許容し得るプロドラッグ」とは、非毒性で、生物学的に耐用性があり、かつ、或いは、生物学的に被験体への投与に適したプロドラッグである。適切なプロドラッグ誘導体を選択し、及び調製するための例示的な手順は、例えば、“Design of Prodrugs”、ed. H. Bundgaard、Elsevier、1985に記載されている。

【0182】

「薬学的に活性な代謝産物」又は「代謝産物」は、本明細書に記載の化合物、例えば式(I)、(Ia)又は(Ib)の化合物又はその塩の、生理学的条件下、例えば特定の酵素経路による、代謝/生化学的に変性した薬理学的に活性な生成物を指す。例えば、酸化的代謝産物は、ピリジン環のピリジン-N酸化物への酸化などの代謝の間の親化合物の酸化によって形成される。別の例において、酸化的代謝産物は、メトキシ基の脱メチル化によってヒドロキシル基を生じることによって形成される。

【0183】

化合物のプロドラッグ及び活性代謝産物は、当技術分野で既知又は入手可能な日常的な技術を用いて決定することができる。例えば、Bertoliniら、J. Med. Chem. 1997、40、2011-2016; Shanら、J. Pharm. Sci. 1997、86(7)、765-767; Bagshawe、Drug Dev. Res. 1995、34、220-230; Bodor、Adv. Drug Res. 1984、13、255-331; Bundgaard、Design of Prodrugs (Elsevier Press、1985);そしてLarsen、Design and Application of Prodrugs、Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al.、eds.、Harwood Academic Publishers、1991)。

【0184】

本明細書に開示している式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)及び、(Va)の化合物は、様々な「溶媒和物」又は「水和物」として存在しても良い。「水和物」は、水分子と共に組成物中に存在する化合物である。組成物は、一水和物又は二水和物などの化学量論的量の水を含んでも良く、又は水をランダムな量で含んでいても良い。「溶媒和物」は、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテルなどのような水以外の溶媒が

水と置き換っている以外は同様の組成物である。例えば、メタノール又はエタノールは、「アルコール」を形成しても良く、これはやはり化学量論的でも非化学量論的でも良い。このような溶媒和物又は水和物の混合物も調製しても良い。そのような溶媒和物又は水和物の供給源は、結晶化の溶媒、調製又は結晶化の溶媒に固有のもの、又はそのような溶媒として偶発的に得たものでも良い。

【0185】

薬学的に許容し得る塩及びプロドラッグを含む、本出願の化合物は、種々の多形体、擬似多形体、又は非晶質状態で存在する。用語「多形体」は、本明細書中で使用する場合、同じ化合物の異なる結晶形及び類似化合物の水和物、溶媒和物又は塩などの疑似多形を含む他の固体状態の分子形態を指す。異なる結晶多形は、結晶化プロセスの温度、圧力又は変動の変化の結果として、格子内の分子の異なる充填によって、異なる結晶構造を有する。多形体は、X線回折特性、安定性、融点、溶解度、又は特定の溶媒における溶解速度などの物理的性質が互いに異なる。したがって、結晶多形形態は、製薬産業における適切な剤形の開発における重要な観点である。

【0186】

本出願は、更に、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、又は(Va)に一致する単離した化合物を包含する。用語「単離した化合物」とは式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、若しくは(Va)の化合物、又は式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、若しくは(Va)の化合物の混合物の調製物を意味し、この単離された化合物は、その化合物又は化合物(複数)の合成に際し使用された試薬及び/又は生成した副生物から分離される。「単離された」は、調製物が技術的に純粋(均質)であることではなく、治療的に使用できる形態で混ぜ合わせるのに十分に純粋であることを意味する。好ましくは、「単離した化合物」は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、若しくは(Va)の化合物、又は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、若しくは(Va)に一致する化合物の混合物の調製物を意味し、これは、指定された化合物、又は式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、若しくは(Va)に一致する混合物を全体量に対して少なくとも10重量%の量で含有する。好ましくは、調製物は、総重量の少なくとも50重量%の量で、より好ましくは全重量の少なくとも80重量%で、最も好ましくは少なくとも90重量%、少なくとも95重量%又は少なくとも98重量%の量の指定された化合物又は化合物の混合物を含有する。

【0187】

本出願の化合物及び中間体は、その反応混合物から単離し、次いで、濾過、液液抽出、固相抽出、蒸留、再結晶又はフラッシュカラムクロマトグラフィー、又はHPLCを含むクロマトグラフィーなどの標準的技術によって精製することができる。

【0188】

記載した化合物における異性及び互変異性
互変異性

本出願において、本明細書に記載の化合物又はその塩は、互変異性の現象を示し得て、それにより、2種の化合物が、2個の原子間で水素原子を交換することによって、共有結合を形成しているその何れかに、容易に相互変換することが出来る。互変異性化合物は互いの移動平衡状態で存在するので、それらは同じ化合物の異なる異性体形態と見なし得る。本明細書内の式の図面は、可能な互変異性体の1種のみを表していても良いことを理解されたい。然しながら、本出願は任意の互変異性体を包含し、かつ単に式の図面内で利用されるいずれか一つの互変異性体に限定されるものではないことも理解されたい。本明細書内の式の図は、可能な互変異性体の1種のみを表していても良く、しかも本明細書は、

本明細書において、単に図式的に示すと都合がよかった化合物図面の形式ではなく、可能な互変異性体のすべてを包含することを理解されたい。例えば、互変異性は、波線で示されるように結合したピラゾリル基によって示されてもよい。両方の置換基が4 - ピラゾリル基と呼ばれるが、異なる窒素原子が各構造中の水素原子を有することは明らかである。
【化 3 6】

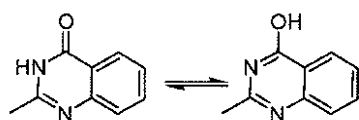


【 0 1 8 9 】

10

このような互変異性は、3 - メチル、5 - メチル又は3、5 - ジメチルピラゾールなどの置換ピラゾールでも起こり得る。互変異性の別の例としては、アミド - イミド互変異性（環式の場合はラクタム - ラクチド）が挙げられ、環窒素原子に隣接する環酸素原子を有する複素環化合物に見られる。例えば、平衡

【化 3 7】



20

は互変異性の一例である。従って一つの互変異性として本明細書で描画する構造はその他の互変異性も含むことを企図している。

【 0 1 9 0 】

光学異性

本出願の化合物が1種又はそれ以上のキラル中心を含む場合、化合物は純粋なエナンチオマー又はジアステレオマーの形態で存在してもよく、又はラセミ混合物として単離しても良いことが理解される。したがって、本出願は、本出願の化合物のあり得る任意のエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、その純粋な形態又はその混合物、及びその塩を含む。

【 0 1 9 1 】

30

キラル中心の存在から生じる異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる一对の重ね合わせ不可能な異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは、光学的に活性であり、すなわち、直線偏光された光の平面を回転させることができる。単一のエナンチオマーは、Cahn - Ingold - Prelog システムに従って指定される。置換基の優先順位は、原子量に基づいてランク付けされ、原子量が高いほどより高い優先順位を有するという系統的手順によって決定される。4 個の基の優先順位を一度決定すると、分子は、最も低い順位の基が観察者から離れるように指向される。次に、他の基の降順順位が時計回りに進むならば、分子は (R) と指定され、他のグループの降順順位が反時計回りに進むならば、分子は (S) と指定される。スキーム 14 の例では、Cahn - Ingold - Prelog ランキングは A > B > C > D である。最下位のランク D の原子は観察者から離れている。

40

【化 3 8】



【 0 1 9 2 】

50

特定の実施形態において、治療用調製物は、化合物（例えば、式（I）、（Ia）又は（Ib）の）のエナンチオマーを主に提供するように濃縮されてもよい。エナンチオマー豊富化（*enantiomerically enriched* 以下単に *ee*）混合物は、例えば、1種のエナンチオマーを、少なくとも60モル%、より好ましくは少なくとも75、90、95、又は99モル%を含み得る。

【0193】

ある実施形態では、本発明の化合物は、30% *ee*、40% *ee*、50% *ee*、60% *ee*、70% *ee*、80% *ee*、90% *ee* 以上、若しくは95% *ee* 又はそれさえも超える *ee* を有し得る。特定の実施形態では、1種のエナンチオマーの豊富化化合物は、他のエナンチオマーを実質的に含まず、ここで、実質的に含まないとは、例えば組成物又は化合物混合物中のその他のエナンチオマーの量と比較して、当該物質が、10%未満、5%未満、又は4%未満、又は3%未満、又は2%未満、又は1%未満、であることを意味する。例えば、組成物又は化合物混合物が第1のエナンチオマーを98グラム及び第2のエナンチオマーを2グラムを含有する場合、これは第1のエナンチオマーを98モル%及び第2のエナンチオマーをわずか2%含んでいると言えよう。

10

【0194】

特定の実施形態では、本出願の化合物は、2つ以上の立体中心を有することができる。特定のこのような実施形態では、本発明の化合物は、1種の以上のジアステレオマー豊富化し得る。例えば、本出願の化合物は、30% *de*、40% *de*、50% *de*、60% *de*、70% *de*、80% *de*、90% *de*、又は95% 以上、又は95% *ee* 又はそれさえも超える *de* を有し得る。

20

【0195】

単離した光学異性体は、これに限定する訳ではないが、普通の及び逆相クロマトグラフィー及び結晶化等の周知のキラル分離技術により、ラセミ混合物から精製し得る。このような一つの方法によれば、本出願の化合物又はそのキラル中間体のラセミ混合物を、キラル塩を用いて分離するか、又はキラルセルODカラム上で実施する。カラムは製造業者の指示に従って操作する。

【0196】

単離した光学異性体（エナンチオマー純粋化合物）は、合成におけるキラルな中間体又は触媒の使用により、調製してもよい。当技術分野で周知のように、キラルな合成中間体を使用したときは、ラセミ化しなくても、光学的中心（キラル中心）は、残りの調製手順全体を通して保持することができる。キラルな触媒を使用して、キラルな触媒により触媒される反応の生成物に、少なくともある程度のエナンチオマー純度を付与しても良い。そして、ある場合には、キラルアジュバントを用いて形成された塩又は錯体の選択的結晶化等の物理的プロセスにより、少なくともある程度のエナンチオマー豊富化化合物を得ても良い。

30

【0197】

本出願における種々の化合物は、特定の幾何学的形態又は立体異性形態で存在し得る。本出願は、互変異性体、シス異性体及びトランス異性体、R及びSエナンチオマー、ジアステレオマー、（D）異性体、（L）異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物すべてを、この出願の範囲内に包含されるものとみなす。全ての互変異性体は、本出願に包含される。追加的不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基内に存在してもよい。このような異性体及びその混合物はすべて、立体化学又は異性体を具体的に示していない限り、この出願に含まれるものと企図している。

40

【0198】

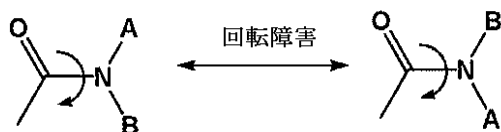
回転異性

アミド結合（以下に説明する）の周りで回転が制限されるという化学的性質（すなわち、C-N結合に対し幾分かの二重結合特性を与える共鳴）のために、別個の回転異性体を観察することが可能であり、場合によっては、その種を単離することさえも可能である（下記参照）と理解される。立体的なバルク又はアミド窒素上の置換基を含む特定の構造要素

50

は、化合物が単一の安定した回転異性体として単離され、永続的に存在する程度まで、その回転異性体の安定性を増強し得ることが更に理解される。従って、本出願は、癌又は他の増殖性疾患状態の治療において生物学的に活性である式(Ⅰ)の安定となり得る回転異性体の何れをも含む。

【化39】



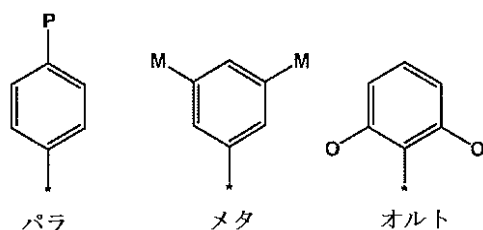
10

【0199】

位置異性

本出願の好ましい化合物の置換基は、芳香族環上に特定の空間配置を有し、それが化合物クラスによって提示される構造活性関係性に関連している。このような置換基の配置は、しばしばナンバリング体系によって表される。然し乍ら、ナンバリング体系は、異なる環式系の間で一貫しないことが多い。6員芳香族系では、空間的配置は、1、4置換については「パラ」、1、3置換については「メタ」、及び以下に示すように1、2置換については「オルト」によって一般的な命名法によって特定される。

【化40】



20

【0200】

記述した化合物における同位体標識

本出願は更に、全ての薬学的に許容される同位体標識化合物[例えば、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠa)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠa)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤa)、(Ⅴ)又は(Ⅴa)]を含む。「同位体的に」又は「放射化標識された」化合物とは、1個又は複数の原子が、天然に通常見られる原子質量又は質量数(即ち天然由来)とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって代替した又は置換した化合物である。例えば、特定の実施形態において、「例えば、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠa)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠa)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤa)、(Ⅴ)又は(Ⅴa)」の化合物内の水素原子を、1個又はそれ以上の重水素又はトリチウム(例、C1-6アルキル又はC1-6アルコキシ上の水素原子を重水素、例えば、d3-メトキシ若しくは1、1、2、2-d4-3-メチルブチル等で置換されたもの、)で代替した又は置換したものである。

30

【0201】

特定の同位体標識化合物「例えば、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠa)、(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠa)、(ⅠⅤ)、(ⅠⅤa)、(Ⅴ)又は(Ⅴa)」の化合物」例えば、これら放射性同位元素を導入したものは薬物及び/又は基質組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち³H及び炭素14、すなわち¹⁴Cは、取り込みの容易さ及び検出手段の手軽さの観点から、この目的に特に有用である。

40

【0202】

このような同位体標識した化合物は、代謝研究(好ましくは¹⁴Cで)、反応速度論的研究(例えば²H又は³Hでの)、検出又は画像化技術「ポジトロン放出断層撮影(PET)又は単一光子放射断層撮影(SPECT)」、又は患者の放射性治療に使用することができる。更に、重水素(すなわち、²H)等のより重い同位体による置換は、より高い代謝

50

安定性、例えばインビボ半減期の増加、又は投与量要求量の低減によりもたらされる特定の治療上の利点を与える。

【0203】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N 、のような陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影 (PET) 研究において有用であり得る。

【0204】

同位体標識された [例えば、式 (I)、(Ia)、又は (Ib) の] 化合物又はそれに対応するプロドラッグは、当業者に公知の慣用の技術により、又は、添付の実施例に記載したものと類似の方法により、前に採用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、調製しても良い。本出願の化合物に組み込むことができる適切な同位体としては、これに限定する訳ではないが、 ^2H (重水素については D とも記される)、 ^3H (トリチウムについては T とも記す)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{31}P 、及び ^{32}P 等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素である。

【0205】

本出願の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、スキーム又は以下に説明する実施例及び調製例の中で開示した手順を実施し、容易に入手可能な同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置き換えることにより、調製しても良い。

【0206】

但し書きは開示したカテゴリー又は実施形態の何れに対しても特定の実施形態又は種をそのカテゴリー及び実施形態から除外するように適用し得る。

【0207】

様々な実施形態において、本発明の方法において使用されるような化合物又は化合物のセットは、上記リストの実施形態の組み合わせ及び / 又は副次的組み合わせの何れでも良い。

【0208】

医薬組成物

本出願の組成物及び方法は、それを必要とする、哺乳動物、例えばヒト又は非ヒト哺乳動物等の被験体を治療するために利用し得る。ヒトのような動物に投与する場合、組成物又は化合物は、好ましくは、例えば、本出願の化合物及び薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物として投与される。特定の実施形態において、本出願は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 又は (Va) に一致する化合物、又は、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、又はそのプロドラッグを、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と共に、その治療的有效量を、有効成分として含む医薬組成物に関する。

【0209】

用語「薬学的に許容される担体」とは、本明細書中で使用する場合、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容し得る材料を指し、これは、例えば、安定化するために、溶解度を増加させるために、又は本発明の化合物等の化合物の吸収を増加させるために作用し得る。各担体は、製剤の他の成分と適合し、患者に有害でないという意味で「許容し得る」ものでなければならない。

【0210】

薬学的に許容される担体は当該分野で周知である。例えば、薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例には、以下が含まれるが、これらに限定する訳ではない。(1) 糖類、例えば、乳糖、グルコース、スクロース又はデキストラン、(2) トウモロコシ澱粉及びジャガイモ澱粉等の澱粉、(3) カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体、(4) 粉末状トラガcant、(5) 麦芽、(6) ゼラチン、(7) タルク、(8) カカオバター及び坐薬ワックス等の賦形剤、(9) ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油のような油、(10) グリセロール又はプロピレングリコール等の

グリコール、(1 1) グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール、(1 2) オレイン酸エチル、ラウリン酸エチルなどのエステル、(1 3) 寒天、(1 4) 水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤、(1 5) アルギン酸、(1 6) 発熱物質を含まない水、(1 7) 等張性生理食塩水、(1 8) リンゲル液、(1 9) エチルアルコール、(2 0) リン酸緩衝液、(2 1) アスコルビン酸又はグルタチオンなどの抗酸化剤、及び、(2 2) キレート剤、低分子量タンパク質又は他の安定剤又は賦形剤などの医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質。

【 0 2 1 1 】

生理学的に許容される薬剤を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。医薬組成物は、自己乳化型又は自己マイクロ乳化型の薬物送達系でも良い。医薬組成物は、リポソーム又は他のポリマーマトリックスであってもよく、その中に組み込むことができる。例えば、リン脂質又は他の脂質を含むリポソームは、作製及び投与が比較的簡単な無毒性、生理学的に許容され、かつ代謝可能な担体である。

10

【 0 2 1 2 】

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤及び潤滑剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、保存剤及び酸化防止剤も組成物中に存在し得る。このような液体組成物は、場合により、懸濁剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）などの薬学的に許容し得る賦形剤；油（例えば、アーモンド油又は分留ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコールなどの非水性ビヒクル又は水；保存料（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル又はプロピル、又はソルビン酸）；レシチンのような湿潤剤；及び、所望により、香味剤又は着色剤を含み得る。

20

【 0 2 1 3 】

薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、(1) アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性抗酸化剤 (2) パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール (B H A)、ブチル化ヒドロキシトルエン (B H T)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなどのような油溶性抗酸化剤 (3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (E D T A)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート化剤を挙げられる。

30

【 0 2 1 4 】

医薬組成物は、多くの投与経路の何れかにより、被験者に投与することができ、これに限定する訳ではないが、例えば、経口的に（例えば、水性又は非水性溶液又は懸濁液中の水薬、錠剤、丸剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、ポーラス、散剤、顆粒、舌へ適用するための用ペースト）、口腔粘膜を通しての吸収（例えば、舌下）、経直腸、経直腸又は経膈的（例えば、ペッサリー、クリーム又はフォームとして）、非経口的（筋肉内、静脈内、皮下又はくも膜下腔内、例えば滅菌溶液又は懸濁液を含む）、経鼻で、腹腔内で、皮下に、経皮的に（例えば、皮膚に適用されるパッチとして）、及び、局所的に（例えば、クリーム、軟膏又はスプレーとして皮膚に適用されるか、又は点眼剤として）投与され得る。組成物又は化合物はまた、吸入のために処方され得る。特定の実施形態において、組成物又は化合物は、単に滅菌水に溶解又は懸濁しても良い。適切な投与経路及びそのための適切な組成物の詳細は、例えば、米国特許第 6、1 1 0、9 7 3 号、第 5、7 6 3、4 9 3 号、第 5、7 3 1、0 0 0 号、第 5、5 4 1、2 3 1 号、第 5、4 2 7、7 9 8 号、第 5、3 5 8、9 7 0 号、及び第 4、1 7 2、8 9 6 号並びに、その中で引用している特許に見出し得る。滅菌組成物も又、本出願では企図しており、組成物を統括する国及び地方の規制に従うような組成物を含む。好ましくは、組成物は静脈内又は経口投与用に製剤化される。

40

【 0 2 1 5 】

経口投与の場合、本出願の化合物は、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒、又はカプセル等の固体形態で、又は溶液、エマルジョン又は懸濁液として提供し得る。経口組成物を調

50

製するには、活性成分を、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの１種又はそれ以上の薬学的に許容し得る担体及び／又は以下の何れかと混合する、（１）澱粉、乳糖、蔗糖、グルコース、マンニトール及び／又は珪酸などの充填剤又は増量剤（２）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、蔗糖、及び／又はアカシア（３）湿潤剤、例えば、グリセロール、（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤（５）溶液遅延剤、例えば、パラフィン、（６）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート（８）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土（９）潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びその混合物（１０）錯化剤、例えば変性及び非変性シクロデキストリン（１１）着色剤（１２）乳化及び懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガcant、及び、（１３）医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質、例えば、緩衝剤、芳香剤及び保存剤、甘味剤、香味剤であるが、これに限定するわけではない。

【０２１６】

経口錠剤は、場合により、１種又はそれ以上の補助成分、例えば、希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤等と共に、圧縮又は成形によって作製することが出来る。適切な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム及びリン酸カルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。例示的な液体経口賦形剤としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げられる。澱粉、ポリビニルピロリドン（PVP）、澱粉グリコール酸ナトリウム、微晶質セルロース及びアルギン酸は、例示的な崩壊剤である。結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、澱粉及びゼラチンを挙げ得る。潤滑剤は、存在させる場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクでも良い。所望により、錠剤をグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートなどの材料でコーティングして胃腸管における吸収を遅延させるか、又は腸溶性コーティングでコーティングしても良い。

【０２１７】

医薬組成物の他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）丸剤及び顆粒剤、は場合により、刻み目を入れて（scored）も良く、又は、コーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング及び製薬技術分野において周知の他のコーティングと共に調製しても良い。例えば、硬質ゼラチンカプセルを調製するために、活性成分を固体、半固体又は液体希釈剤と混合しても良い。軟質ゼラチンカプセルは、活性成分を水、落花生油又はオリーブ油などの油、流動パラフィン、短鎖脂肪酸のモノ及びジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール４００又はプロピレングリコールと混合することにより調製することができる。

【０２１８】

医薬組成物はまた、中に含まれる活性成分を徐放又は制御放出を提供するように、例えば所望の放出特性を提供するために様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び又は微小球体を使用する。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通じる濾過により、又は、滅菌水、又は、他の滅菌注射用媒体に、使用直前に溶解可能な滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を導入することにより、滅菌してもよい。これらの組成物はまた、場合により不透明化剤を含有しても良く、それらは胃腸管の特定の部分において、有効成分のみを、又は優先的に、場合により遅延するように、放出する組成物であっても良い。使用可能な包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切ならば、１種又はそれ以上の上記の賦形剤をマイクロカプセル化した形態でも良い。

【０２１９】

経口投与に有用な液体剤形としては、薬学的に許容し得るエマルジョン、再構成のための凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられ、又は、凍結乾燥し、若しくは乾燥製品として提供し、使用前に水、若しくは他の適切なビヒクルで再構成しても良い。活性成分の他に、液体投与形態は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1、3 - ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物を含んでいても良い。

10

【0220】

更に、口に投与するための医薬組成物の処方は、うがい薬、又は口腔スプレー、又は経口軟膏として提供しても良い。

【0221】

「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という句は、本明細書で使用される場合、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、これに限定する訳ではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内 (intracapsular)、眼窩内、心臓内、皮内、鼻腔内、腹腔内、経気管、皮下 (subcutaneous)、皮下 (subcuticular)、関節内、嚢下 (subcapsular)、くも膜下腔内 (subarachnoid)、脊髄内及び胸骨内への注射及び点滴を含む。

20

【0222】

非経口的使用のために、本出願の薬剤は、適切な pH 及び等張性に緩衝化した滅菌水溶液若しくは懸濁液で、又は非経口的に許容し得る油中で提供しても良い。適切な水性ビヒクルとしては、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウムが含まれる。そのような形態は、アンプル又は使い捨て注射装置などの単位用量の形態で、適切な用量の取り出しが可能なバイアルなどの複数用量の形態で、又は使用直前の溶液又は分散液のような滅菌注射用製剤に再構成可能な予備濃縮物若しくは固体の形態で、提供しても良く、これは抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、意図しているレシピエントの血液との等張性を処方物に付与する溶質、又は懸濁剤若しくは増粘剤を含んでいても良い。例示的な注入用量としては、医薬品担体と混合された薬剤を約 $1 \sim 1000 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ の範囲で、数分から数日にわたる範囲の期間に実施する。

30

【0223】

本出願の医薬組成物において使用可能な、適切な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及び、その適切な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含む。適切な流動性を維持するには、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要とされる粒子サイズを維持することにより、及び界面活性剤を使用しても良い。

【0224】

これらの組成物は又、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等のアジュバントを含有しても良い。微生物の活動を防止するには、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含ませることにより確実にしても良い。糖、塩化ナトリウム等の等張剤を組成物に含めると、望ましくなり得る。

40

【0225】

場合によっては、薬物の効果を引き伸ばすために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水可溶性の低い結晶質又は非晶質材料の液体懸濁液を使用することにより達成できる。その時、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、その溶解速度は、次いで、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。或いは、非経口投与された薬物形態の吸収を遅延させることは、薬物を油性ビヒクル中に溶解又は懸濁させる

50

ことによって達成される。

【0226】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリド等の生分解性ポリマー内に本化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作製する。薬物対ポリマーの比、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御出来る。生分解性ポリマーの他の例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)を挙げられる。デポー注射用製剤は又、生体組織に適合するリポソーム又はマイクロエマルジョン内に薬剤を封入することによっても調製される。

【0227】

好ましい実施形態において、そのような医薬組成物が、ヒトへの投与のためのものであり、特に、投与が侵襲的な経路である時、(すなわち、例えば注射又は注入による、上皮バリアを通してのその迂回輸送又は拡散などの経路)、水溶液は、発熱物質を含まないか、又は実質的に発熱物質を含まない。賦形剤は、例えば薬剤の遅延放出に効果を与えるために、又は1種又はそれ以上の細胞、組織又は器官を選択的に標的とするために選択しても良い。

10

【0228】

直腸、膣又は尿道投与のために、医薬組成物の製剤は、1種又はそれ以上の活性化化合物と、1種又はそれ以上の適切な非刺激性賦形剤又は担体、それは、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス又はサリチル酸塩を含み、室温では固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸又は膣腔で融解し、活性化化合物を放出する、とを混合することにより調製しても良い。膣内投与に適した製剤としては、当技術分野において適切であることが知られている担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤も挙げられる。

20

【0229】

局所的適用又は経皮的投与のために、本出願の活性化化合物を、無菌条件下で薬学的に許容される担体と及び、任意の保存剤、緩衝剤、賦形剤、又は噴射剤、例えば、動植物油脂、油脂、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物等の他の添加剤とを混合しても良い。局所用の剤形は、散剤、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤を含む。

30

【0230】

活性化化合物は、薬剤の対ビヒクル濃度が約0.1%~約10%で医薬担体と混合し得る。

【0231】

粉末及びスプレーは、活性化化合物の他に、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含むしても良い。スプレーは、クロロフルオロヒドロカーボン並びにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素のような通常の噴射剤を更に含んでも良い。

【0232】

経皮パッチは、本出願の化合物を制御して、身体への送達を提供するという追加的な利点を有する。このような剤形は、活性化化合物を適切な媒体に溶解又は分散させることにより製造できる。吸収促進剤も又、皮膚を横切る化合物の流量を増加させるために使用しても良い。そのような流束の速度は、速度制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることによって制御することができる。

40

【0233】

眼科用製剤、眼軟膏、散剤、溶液なども、本出願の範囲内にあると企図している。例示的な眼科用製剤は、米国特許出願公開第2005/0080056号、第2005/0059744号、第2005/0031697号及び第2005/004074号及び米国特許第6,583,124号に記載され、その内容は参照により本明細書に取り込まれる。所望により、眼科用液体製剤は、涙液、房水又は硝子体液と類似した特性を有するか、

50

又はそのような流体と適合性を有する。好ましい投与経路は、局所投与（例えば、点眼などの局所投与、又は留置用剤による投与）である。

【0234】

或いは更に、組成物を、カテーテル、ステント、ワイヤ、又は他の管腔内装置を介して送達するために処方しても良い。このような装置を介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸、又は腸への送達に特に有用であり得る。

【0235】

導入方法は、再充填可能な、又は生分解性の装置によっても提供し得る。様々な徐放性ポリマー装置が開発され、近年、タンパク質性生物製剤を含む薬剤を制御して送達するために、インビボで試験されている。生分解性及び非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、標的とする特定の部位で化合物を持続的に放出するための留置溶剤を形成しても良い。

10

【0236】

当業者である医師又は獣医師は、必要とする医薬組成物の治療有効量を容易に決定し、かつ指示出来る。本明細書で使用する用語「治療有効量」又は「用量」又は「投与量」は、所望する治療上の利益を一般にもたらすのに十分な量又は投与量を意味し、又は、そのような治療を必要とする被験体における標的受容体の生物学的活性を調節するのに十分な量を意味する。

【0237】

本出願化合物の有効量又は投与量は、日常的な要因を考慮に入れて、モデリング、用量漸増又は臨床試験などの日常的な方法によって確認し得る。医薬組成物中の活性成分の実際の投与量のレベルは変動し得る。一般に、本出願の組成物及び方法において使用される活性化化合物の適切な毎日の用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量である。

20

【0238】

選択される投与量のレベルは、使用する特定の化合物又は化合物の組み合わせ、又はその塩、溶媒和物、及び、そのプロドラッグの活性、投与経路、投与時間、使用する特定化合物の排泄速度、治療の持続時間、使用する特定の化合物と組み合わせて使用する他の薬物、化合物及び/又は物質、年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態、治療する患者の以前の病歴、及び担当医師又は獣医師の好み及び経験、及び医学分野でよく知られているような好みの要因を含む。

30

【0239】

例えば、患者等の被験者のレジメンを選択する際には、より高い投与量で開始し、次いで、その状態が制御された時、投与量を減少させる必要があることがしばしばあり得る。別の例では、所望の治療効果を達成するために必要なレベルより低いレベルの化合物の医薬組成物の投与量から開始し、次いで、所望の効果が達成されるまで徐々に投与量を増加していくことも可能である。

【0240】

本出願の化合物の投与量は、広い範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療においては、約0.05～約5000mg、好ましくは約1～約2000mg、そして、より好ましくは1日約2mgと約2000mgとの間の量で使用しても良い。通常の投与量は、1日あたり約10mg～約1000mg、又は1日あたり25mg～200mg、又は1日あたり50mg～100mg、又は1日あたり100mg未満である。

40

【0241】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、単位用量当たり薬学的に許容し得る担体とともに活性成分約0.05mg～約1000mgを含む単位剤形で分配される。他の実施形態では、単位剤形は、活性成分を約10～約200mg含む。他の実施形態では、経口、経鼻、経肺又は経皮投与に適した剤形は、化合物約125μg～約1250mg、好ましくは約250μg～約500mg、より好ましくは約2.5mg～約250mgと薬学的に許容される担体又は希釈剤とを混合する。有効性及び投与量を決定する方法は、当

50

業者に公知である (Isselbacherら (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13ed.、1814 - 1882、これは本明細書中に参考として取り込まれる)。

【0242】

投与形態は、毎日又は1日1回より多く、例えば1日2回又は3回など、投与することが出来る。あるいは、処方医師が推奨すべきと判断する場合は、投与形態は、毎日より少ない頻度で、例えば、1日おき、又は週1回投与することも出来る。より多くの投与量は、薬剤を複数回投与することにより、送達され得る。いくつかの実施形態において、剤形は1日1回、2回又は3回投与される。好ましい実施形態では、活性化化合物は1日1回投与される。一旦、患者の疾患の改善が起これば、維持療法のための投与量に調整しても良い。例えば、投与量又は投与頻度又はその両方を症状の関数として、所望の治療効果又は予防効果が維持されるレベルまで低減しても良い。勿論、症状が適切なレベルまで緩和されていれば、治療は中止しても良い。然しながら、患者は如何なるものであれ症状の再発に対して長期間にわたり間欠的な治療を必要とすることもある。患者は又長期的な慢性的治療を必要とすることもある。

10

【0243】

方法及び使用

様々な実施形態において、本出願の化合物は、オレキシン受容体を活性化 (アゴニスト) するか、又は (アンタゴニスト) の活性化をブロックするように調節するために使用し得る。したがって、様々な実施形態において、本出願は、受容体と本出願化合物の有効量又は有効濃度とを接触させることを含む、オレキシン受容体を調節する方法を提供する。オレキシン受容体は、 OX_1 又は OX_2 でも良い。様々な実施形態において、本出願の化合物は、 OX_1 又は OX_2 又はその両方のオレキシン受容体のアンタゴニストであり、一方又は他方の選択的阻害剤であっても良い。様々な実施形態において、接触は、ヒト患者などの患者の組織内でインビボで行っても良い。種々の実施形態において、オレキシン受容体の調節、例えば本出願の化合物によるオレキシン - 1の拮抗作用を、本明細書に記載のように、患者の疾患、障害又は病状を治療するために使用しても良い。

20

【0244】

様々な実施形態において、本出願は、オレキシン受容体の調節が医学的に指示する疾患、障害、又は病状の治療等、患者における疾患、障害又は病状を治療する方法を提供するものであり、その方法は、本出願の化合物を、患者としての被験体に、ある用量である頻度で及びある期間投与することを含み、被験体に有益な効果を提供する。オレキシン受容体のアゴニズム又はアンタゴニズムなどの調節は、オレキシン受容体が代謝又は規制の役割を果たす疾患、障害又は病状の治療において医学的に示し得る。このような特定の状態は、 OX_1 の調節等のオレキシン受容体の単一クラスの選択的調節によって治療しても良いが、一方 OX_2 は、本出願の化合物を提供される用量で投与することによっても影響を受けない。種々の実施形態において、本出願の化合物は、オレキシン - 1アンタゴニストであっても良く、かつ、これらのいくつかは、オレキシン - 2に関して選択的オレキシン - 1アンタゴニストである。「選択的」とは、一つの受容体を本化合物で調節するときの濃度が比較受容体を前記の化合物によって調節する場合よりも少なくとも10倍低い濃度で調節されることを意味する。従って、様々な実施形態において、本出願の化合物は、オレキシン受容体 OX_1 の選択的調節因子、例えばアンタゴニストであっても良い。他の実施形態では、本出願の化合物は、オレキシン受容体 OX_2 の選択的調節因子 (例えば、アンタゴニスト) であっても良い。さらなる実施形態では、本出願の化合物は、オレキシンクラスの天然ペプチドリガンドの1つ又はそれ以上の形態に親和性を有する他のタイプ又はクラスの受容体を更に調節しても良い。

30

40

【0245】

様々な実施形態において、本出願は、患者の疾患、障害又は病状の治療のための本出願の化合物の使用を提供する。例えば、本出願の化合物は、疾患、障害又は病状に罹患している患者に投与するための医薬の調製に使用しても良い。より具体的には、疾患、障害又

50

は病状は、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、鬱病、不安、パニック障害、統合失調症、アルツハイマー病、アルツハイマー病などの神経学的障害に関連する侵襲、そして、自閉症などの神経発達障害に関連する侵襲、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、頭痛、片頭痛、疼痛、胃腸疾患、てんかん、炎症、免疫関連疾患、内分泌系疾患、癌、高血圧、行動障害、気分障害、躁鬱病、痴呆、性的障害、心理的性機能障害及び腎疾患を含む。薬物又は物質乱用又は依存症には、再発が含まれる。これらには、コカイン、アヘン剤、アンフェタミン、ニコチン、アルコール、大麻、ヘロイン、及び/又はその他の乱用薬物の乱用又は依存が含まれ得る。

【0246】

他の実施形態では、疾患、障害又は病状は、ナルコレプシー、不眠症、学習障害、記憶障害、鬱病、不安、依存症、強迫性障害、情動的神経症、抑鬱性神経症、不安神経症、気分変動性障害、行動障害、気分障害、心理的性機能障害、性的障害、統合失調症、躁鬱病、せん妄、痴呆、重度の精神遅滞又はジスキネジー（ハンチントン病又はトゥレット症候群など）、摂食障害（食欲不振、過食症、悪液質又は肥満など）、依存症性の摂食行動、ピン/パージの摂食行動、心血管疾患、糖尿病、食欲/味覚障害、嘔吐（*emesis*）、嘔吐（*vomiting*）、吐き気、喘息、癌、パーキンソン病、クッシング症候群/疾患、好塩基球腺腫、プロラクチノーマ、高プロラクチン血症、下垂体腫瘍/腺腫、視床下部疾患、炎症性腸疾患、胃ジスキネジー、胃潰瘍、フロヒリッヒ症候群、副腎摘出病、下垂体疾患、副腎摘出低機能、副腎摘出機能亢進、視床下部性腺機能低下症、カルマン症候群（貧血、低血糖）機能的又は心因性の無月経、下垂体機能低下症、視床下部甲状腺機能低下症、視床下部 - 副機能不全、特発性高プロラクチン血症、成長ホルモン欠乏症の視床下部障害、特発性成長不全、小人症、巨人症、末端肥大症、生物学的及び概日リズムを乱し、神経障害などの疾患に伴う睡眠障害、神経障害性疼痛、糖尿病性ニューロパチー及び不穏下肢症候群、心臓及び肺の疾患、急性及び鬱血性心不全、低血圧、高血圧、尿閉、骨粗鬆症、狭心症、心筋梗塞、虚血性又は出血性脳卒中、粘液下出血、潰瘍、アレルギー、良性の前立腺肥大、慢性腎不全、腎疾患、耐糖能異常、片頭痛、エピソード性片頭痛、頭痛障害（緊張型頭痛、群発性頭痛、他の三叉自律性脳脊髄炎、他の主要な頭痛、例えば、ヘミナスの連続体、二次性頭痛、頭蓋神経痛、又は中枢性又は一次性の顔面痛）痛覚過敏、疼痛、痛覚過敏のような疼痛に対する感受性の増強又は誇張さ、灼熱痛、又は異痛症、急性疼痛、火傷痛、異型顔面痛、神経因性疼痛、背中の痛み、複雑な局所疼痛症候群Ⅰ又はⅡ、関節炎の痛み、スポーツ傷痛、感染に関連する疼痛（例えば、HIV）、化学療法後の痛み、脳卒中後疼痛、術後疼痛、神経痛、嘔吐、吐き気、嘔吐、内臓痛に関連する状態（過敏性腸症候群又は狭心症など）、膀胱失禁（例えば、尿失禁）、麻薬耐性又は麻薬からの撤退、睡眠障害睡眠時無呼吸、パラソルムニア、時差ぼけ症候群、神経変性障害、脱抑制 - 痴呆 - パーキンソニズム - 筋萎縮症複合体、（*pallido-pont-nigral*）変性、てんかん、発作障害、又は一般的なオレキシン系機能不全に関連する他の疾患。

【0247】

更に他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、限定するものではないが、睡眠障害を含む障害を治療する方法において有用であり、その障害とは、限定するわけではないが、睡眠障害（*sleep disorders*）、睡眠障害（*sleep disturbances*）、睡眠の質を高めること、睡眠の質を改善すること、睡眠の効率を高めること、睡眠の維持を増すこと、被験者が睡眠を試みている時間に対して被験者が睡眠する時間の割合を増加させること、睡眠開始を改善する。睡眠潜時又は入眠潜時（睡眠に至るまでの時間）の減少、睡眠困難の減少。睡眠連続性の向上。睡眠中の覚醒回数減少、睡眠中の断続的覚醒の減少、夜間の覚醒の減少。入眠潜時後の最初の覚醒で費やした時間の減少、睡眠の総量増加、睡眠の断片化の低減。REM睡眠発作の時機、頻度、又は持続時間の変更、徐波（第3又は第4ステージ等）の時機、頻度、又は持続時間の変更、第2ステージの睡眠の量と割合の増加、徐波睡眠の促進、睡眠中のEEG - デルタ活性の増強、

10

20

30

40

50

夜間の覚醒、特に早朝覚醒の減少、昼間の注意力の向上、日中の眠気軽減、日中の過剰な眠気の治療又は軽減、睡眠強さの満足度向上。睡眠維持の増加、原因不明の不眠症、睡眠の問題、不眠症、過眠症、原因不明の過眠症、反復性睡眠過剰、内因性過眠症、ナルコレプシー、中断睡眠、睡眠時無呼吸、覚醒、夜間ミオクロヌス、REM睡眠中断、時差ぼけ、交替制勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜間恐怖症、鬱病に関連する不眠症、感情的/気分障害、アルツハイマー病、又は認知障害、ならびに夢遊病及び夜尿症、老化に伴う睡眠障害、アルツハイマー病の夕暮れ症候群、概日リズムに関連する症状、同様に、時間帯をまたぐ旅行、並びに交代制作業計画を回転させることに関連する精神的及び肉体的障害、REM睡眠の低下を引き起こす薬物による副作用としての症状、線維筋痛、非回復性睡眠及び筋肉痛によって示される症候群、睡眠中の呼吸障害に関連する睡眠時無呼吸、睡眠の質低下に起因する病状、学習の増加、メモリ増強する、メモリ保持の増加、過度の食物摂取及びそれに伴う合併症に関連する摂食障害、強迫性摂食障害、肥満（遺伝的又は環境的な理由による何らかの原因）、過食及び神経性過食症、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度の上昇及びインスリン抵抗性、を含む肥満関連疾患異常脂質血症、高脂血症、子宮内膜、乳房、前立腺癌及び結腸癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、異常な心臓リズム及び不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈性心疾患、突然死、脳卒中、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、ブラダー・ウィリ症候群、フロヒリッヒ症候群、GH欠損被検体、正常な変異体低身長症、ターナー症候群、及び代謝活性の低下を示す他の病的状態、又は、全脂肪を含まない質量割合のとしての静止時エネルギー（resting energy）消費の減少、例えば急性リンパ芽球性白血病の小児、シンドロームXとしても知られる、メタボリック・シンドローム、インスリン抵抗性症候群、生殖ホルモン異常、受精能障害、不妊症等の性的及び生殖機能障害、男性における性腺機能低下症及び女性における多毛症、母親の肥満に関連する胎児の欠陥、肥満関連の胃食道逆流症等の胃腸運動障害、肥満症 - 低換気症候群（ピックウィック症候群）等の呼吸器疾患、息切れ、心臓血管障害、脈管構造の全身性炎症等の炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、麻酔のリスク増加、左心室肥大のリスク低減等、肥満の二次転帰のリスク低減、鬱病、片頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、又は統合失調症等の振動性の異常な活動が脳内で起こる疾患又は障害、同様に活性の異常な結合、特に視床を通じて、が存在する疾患又は障害、認知機能の向上、記憶の強化、メモリ保持の増加、免疫応答の増加、免疫機能の増強、ほてり、寝汗、寿命を延長、統合失調症、心臓リズム等の神経系によって賦課される興奮/弛緩リズムで制御される筋肉関連障害、及び心臓血管系の他の障害、血管拡張又は血管収縮及び血圧などの細胞の増殖に関連する病状、癌、心不整脈、高血圧、うっ血性心不全、生殖器/泌尿器系の病状、性機能及び繁殖能力の障害、腎機能の妥当性、麻酔薬に対する応答性、鬱病又はより具体的には鬱病性障害、例えば単一のエピソード的又は反復性の鬱病性障害及び気分変調性障害等の気分障害、又は双極性障害、例えば、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、及び気分循環性障害、一般的な医学的状态に起因する気分障害、及び物質誘発性気分障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫神経症を含む不安障害、パニック発作、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、分離不安障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発気分障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、不安障害強迫性障害、等の不安障害、パニック発作、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、分離不安障害、社会恐怖症、特定の恐怖症、物質誘発不安障害及び一般的な医学的状态による不安、心臓バイパス手術及び移植に続く脳の欠損等の急性神経障害及び精神障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖ニューロン損傷、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼球損傷、網膜症、認知障害、原因不明の及び薬物誘発性パーキンソン病、振戦、てんかん、痙攣等の筋痙攣及び筋痙攣に関連する障害、認知障害、痴呆（アルツハイマー病、虚血、外傷、血管の問題又は脳卒中、HIV疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、周産期低酸素症、他の一般的な医学的病状又は物質乱用）、精神遅滞、記憶障害又は加齢に関連する認知低下、統合失調症（妄想、混乱、緊張又は未分化

10

20

30

40

50

）等の統合失調症又は精神病、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期間の精神病性障害、共有精神病性障害、一般的な医学的病状及び物質誘発性精神障害に起因する精神病性障害、物質関連障害及び習慣性行動（物質誘発性せん妄、持続性痴呆、持続性健忘障害、精神病性障害又は不安障害、耐性、依存性栄養補給、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静剤、催眠剤、又は抗不安薬への、若しくは、からの依存又は撤退を含む。）、無動症及び無動症 - 硬直症候群等の（パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソン症、脳炎後パーキンソン症、進行性核上麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病 A L S 認知症複合体及び基底核石灰化）、慢性疲労症候群、パーキンソン病の疲労、多発性硬化症の疲労、睡眠障害又は概日リズム障害に起因する疲労、等の疲労、薬物誘発パーキンソン症（例えば、神経弛緩薬誘発性パーキンソン症、神経弛緩性悪性症候群、神経弛緩薬誘発急性ジストニア、神経弛緩薬誘発性急性無動症、神経弛緩誘発性遅延性ジスキネジー及び薬物誘導性姿勢振戦）、ジル・ドゥ・ラトゥレット症候群、てんかん、及び震え（安静時振戦、本態性振戦、姿勢振戦、意思震動など）、舞蹈病（例えば、シデナム舞蹈病、ハンチントン病、良性遺伝性舞蹈病、神経白血球増加症、症候性舞蹈病、薬物誘発性舞蹈病及び片側バリスム）を含むジスキネジー、ミオクローヌス（全身性ミオクローヌス及び限局性ミオクローヌスを含む）、チック（単純なチック、複雑なチック及び症候性のチックを含む）、静止不能下肢症候群及びジストニー（原因不明のジストニア、薬物誘発性ジストニア、症候性ジストニア及びパロキシムジストニア等の全身性ジストニア、並びに、局所性ジストニア（例えば、眼瞼痙攣、顎顔面ジストニア、痙攣性発声障害、痙攣性斜頸、軸索ジストニア、書痙、ジストニア及び片側麻痺性ジストニア）、注意欠陥／多動性障害（A D H D）、行動障害、片頭痛（片頭痛を含む）、尿失禁、物質耐性、物質撤去（例えば、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、催眠剤等を含む）、精神病、統合失調症、不安（全般性不安障害、パニック障害及び強迫性障害を含む）、気分障害（鬱病、躁病、双極性障害を含む）、三叉神経痛、難聴、耳鳴り、眼球の損傷を含むニューロン損傷、網膜症、眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、急性及び慢性疼痛状態を含む疼痛、激痛、難治性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、心的外傷後疼痛、骨及び関節痛（変形性関節症）、反復運動痛、歯痛、癌疼痛、筋筋膜痛（筋肉傷害、線維筋痛）、周術期疼痛（一般外科、婦人科）、慢性疼痛、神経因性疼痛、心的外傷後疼痛、三叉神経痛、片頭痛及び片頭痛。

【 0 2 4 8 】

他の実施形態では、疾患、障害又は病状としては、摂食障害、肥満、アルコール依存症又はアルコール関連障害、薬物乱用又は依存症、睡眠障害、精神医学的又は神経学的障害における認知機能障害、てんかん、炎症、免疫関連疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢、胃食道逆流症、潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎、内分泌系疾患、癌、高血圧、行動障害、気分障害、躁鬱病、認知症、性的障害、心理的性機能障害及び腎疾患が挙げられる。

【 0 2 4 9 】

更に他の実施形態では、疾患、障害又は病状は、物質依存症（再発を含む）、パニック障害、不安、外傷後ストレス障害、疼痛、鬱病、季節性情動障害、摂食障害又は高血圧である。

【 0 2 5 0 】

従って、特定の実施形態では、本出願は、睡眠の質向上、睡眠の維持増強、レム睡眠の増加、段階 2 の睡眠の増加、睡眠パターンの断片化の減少、不眠症の治療、認識力の向上、記憶保持の増加、肥満の治療若しくは抑制、鬱病の治療若しくは抑制、不在癲癇を含むてんかんのリスクの治療、抑制、改善若しくは低減、神経因性疼痛を含む疼痛の治療若しくは抑制、パーキンソン病の治療若しくは抑制、精神病の治療若しくは抑制、又は、統合失調症のリスクを治療、制御、改善若しくは低減のため、治療上有効な量の本発明の化合物を患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 2 5 1 】

オレキシン - 1 の拮抗作用は、上に列挙した病状の治療に医学的兆候を示すと考えられている。拮抗作用とは、受容体、この場合はオレキシン受容体、をシグナル伝達を妨げずに遮断することを意味する。すなわち、拮抗作用は、内因性又は外因性のリガンドが受容体を活性化することを妨げ、又は拮抗作用が引き起こされるのを阻害する。

【 0 2 5 2 】

本明細書に開示し、及び特許請求した化合物について、オレキシン受容体の調節における、及び様々な細胞アッセイにおける有効性を評価することは、通常の技術の範囲内であり、上記の又は科学文献で見出される手順を用いる。従って、当業者は、過度の実験をすることなく、請求された化合物のいずれかを調製し、評価することができる。効果的なモジュレーター、アゴニスト又はアンタゴニストであることが判明した化合物は、何れも動物モデル及びヒト臨床試験において同様に試験しても良く、研究者のスキルと経験を使用して、投薬量と治療レジメンの選択を導く。

10

【 0 2 5 3 】

特定の実施形態において、本出願は、本明細書に記載の疾患又は病状のいずれかを治療又は予防するために、本発明化合物の適切な処方及び投薬量を決定し、動物における有効性及び毒性について鑑定した製剤の治療プロファイリングを実施し、及び、鑑定した調製物を許容し得る治療プロファイルを有するものとして販売するための流通ネットワークを提供することによる製薬事業を実施する方法を含む。特定の実施形態では、本方法は、医療提供者に製剤を販売するための販売グループを提供することを更に含む。

20

【 0 2 5 4 】

特定の実施形態では、本出願は、本明細書に記載した疾病又は病状のいずれかを治療又は予防するために本出願化合物の適切な処方及び投薬量を決定することにより医薬ビジネスを実施し、その処方を更に開発し、かつ販売する権利を第3者にライセンスする方法に関する。

【 0 2 5 5 】

「医療提供者」という用語は、人、地域社会などに医療サービスを提供する個人又は組織を指す。「医療提供者」の例としては、医師、病院、継続ケア退職者コミュニティ、熟練看護施設、準救急医療施設 (subacute care facilities)、診療所、複数専門診療所、自立外来センター、在宅医療機関、及び健康維持機構 (HMO) が挙げられる。

30

【 0 2 5 6 】

薬物の組み合わせ

本出願の化合物は、本明細書に記載した疾患及び障害の治療において、1種又はそれ以上の追加的有效成分と組み合わせ、医薬組成物又は方法に使用出来る。更に追加的有效成分としては、意図した疾患標的に対する治療の有害作用を緩和する他の治療剤又は薬剤を挙げられる。このような組み合わせは、有効性を増強し、他の疾患症状を改善し、1種又はそれ以上の副作用を減少し、又は本発明化合物の必要用量を低減するのに役立ち得る。特定の実施形態では、このような組み合わせは、相加効果を供与し、ここで、相加効果とは、本出願化合物の個々の投与の効果と、1種又はそれ以上の追加的治療薬の各々の効果との合計を指。他の実施形態では、このような組み合わせが、相乗効果を供与し、そこでは治療効果が、本出願化合物の個々の投与の効果と1種又はそれ以上の追加の治療薬の効果の合計を上回る。

40

【 0 2 5 7 】

追加的活性成分は、本出願の化合物とは別個の医薬組成物で投与してもよく、又は単一の医薬組成物中に本出願の化合物と共に含ませてもよい。追加的有效成分は、本出願の化合物の投与と同時に、投与前に、又は投与後に投与しても良い。医薬組成物中の活性成分の実際の投与量のレベルは、被験者に対して有毒となることなく所望の治療応答を達成するのに有効な量の有効成分を得るように患者、組成物、及び投与様式などの特定の被験者について変化させても良い。

【 0 2 5 8 】

50

追加的活性成分を含む組合せ剤は、本明細書に記載した疾患及び障害の治療に有効であることが知られているか、又は発見されているものであり、疾患に関連する別の標的に対して活性なものを含む。例えば、本出願の組成物及び製剤ならびに治療方法は、他の薬物又は医薬品、例えば標的疾患又は関連する症状又は病状を治療又は緩和するために有用な他の活性な薬剤、を更に含んでも良い。例えば、追加の活性成分としては、睡眠の質の向上のために及び、睡眠障害の予防及び治療のために有用であることが知られているもの、睡眠障害、抗糖尿病薬、心臓血管治療剤、抗肥満剤、他のオレキシン受容体拮抗薬、鎮痛薬、抗鬱薬、抗不安薬、認知力増強薬、抗アルツハイマー病治療、及び他の有効成分を含む。現に記載している化合物との組み合わせに適した例示的な活性医薬成分及び他の治療は、国際出願公開第WO2008/147518号の23 - 29頁のリストに含まれており、これは参照として本明細書に組み込まれる。本明細書に記載した化合物の医薬組成物はいずれも、1種又はそれ以上のこのような活性な薬剤を更に含んでも良く、治療方法は、有効量の1種又はそれ以上のこのような活性な薬剤を投与することを更に含んでも良い。

10

【実施例】

【0259】

以下の実施例は、説明のために提供してはいるが、本出願を限定する訳ではない。当業者なら、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)若しくは(Va)の化合物又はその薬学的に許容される塩とは別の化合物に到達するため、適切な出発材料及び試薬を選択することにより以下の合成反応及びスキームを修正し得ることを認識するであろう。

20

【0260】

実施例1 合成手順

本出願の方法において有用な例示的な化学物質は、以下のそれらの一般的調製及び後続する特定の実施例についての例示的な合成スキームを参照することにより、ここに記載することになる。当業者は、本明細書中の種々の化合物を得るために、所望の生成物を得るのに適切な保護の有無にかかわらず、最終的に所望とする置換基が反応スキームを通じて運ばれるように出発物質を適切に選択できることを認識するであろう。又、最終的に所望とする置換基の代わりに、反応スキームを介して搬送され、かつ所望の置換基で適宜置換し得る適切な基を使用することが必要であるか、又は望ましいこともあり得る。更に、当業者は、以下のスキームに示した変換は、特定のペンダント基の機能性と適合する任意の順序で実施し得ることを認識するであろう。一般的スキームに描示した反応の各々は、好ましくは、約0 から使用する有機溶媒の還流温度までの温度で実行する。特に明示しない限り、式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、又は(Va)に関する変数は上記に定義の通りである。本明細書に記載した同位体標識化合物は、適切に標識した出発物質を用いて、下記の方法に従って調製した。このような材料は、一般に、放射標識化学試薬の商業的供給元から入手可能である。

30

【0261】

用語及び略語：

40

ACN	アセトニトリル、
Aq	水性、
Atm	大気圧、
Boc	t - ブトキシカルボニル、
Borax	四ホウ酸二ナトリウム又はホウ酸ナトリウム又は四ホウ酸ナトリウム、
Cbz	ベンジルオキシカルボニル、
CDI	1, 1' - カルボニルジイミダゾール、
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
Dba	ジベンジリデンアセトン、
DCM	ジクロロメタン、

50

DEA	ジエチルアミン、	
DIBAL-H	ジイソブチルアルミニウムハイドライド、	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン、	
DME	1、2 - ジメトキシエタン、	
DMF	N、N - ジメチルホルムアミド、	
DMSO	ジメチルスルホキシド、	
Et ₂ O	ジエチルエーテル、	
EtOAc	酢酸エチル、	
EtOH	エタノール、	
eq又はequiv.	当量、	10
h	時間、	
HATU	2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1、1、3、3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、	
HBTU	O - ベンゾトリアゾール - N、N、N'、N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー、	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析計、	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド、	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、	20
MeOH	メタノール、	
Min	分。	
MS	質量分析計、	
MW	マイクロ波、	
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム、	
NMR	核磁気共鳴、	
ox	酸化、	
Psi	1平方インチ当たりのポンド。	
quant.	定量的、	
RCM	閉環メタセシス、	
r.t.	室温	30
sat.	飽和、	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー、	
T3P	プロピルホスホン酸無水物、	
TFA	トリフルオロ酢酸、	
THF	テトラヒドロフラン、	
TLC	薄層クロマトグラフィー、	
TMEDA	テトラメチルエチレンジアミン、	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー。	

【0262】

一般的合成スキーム

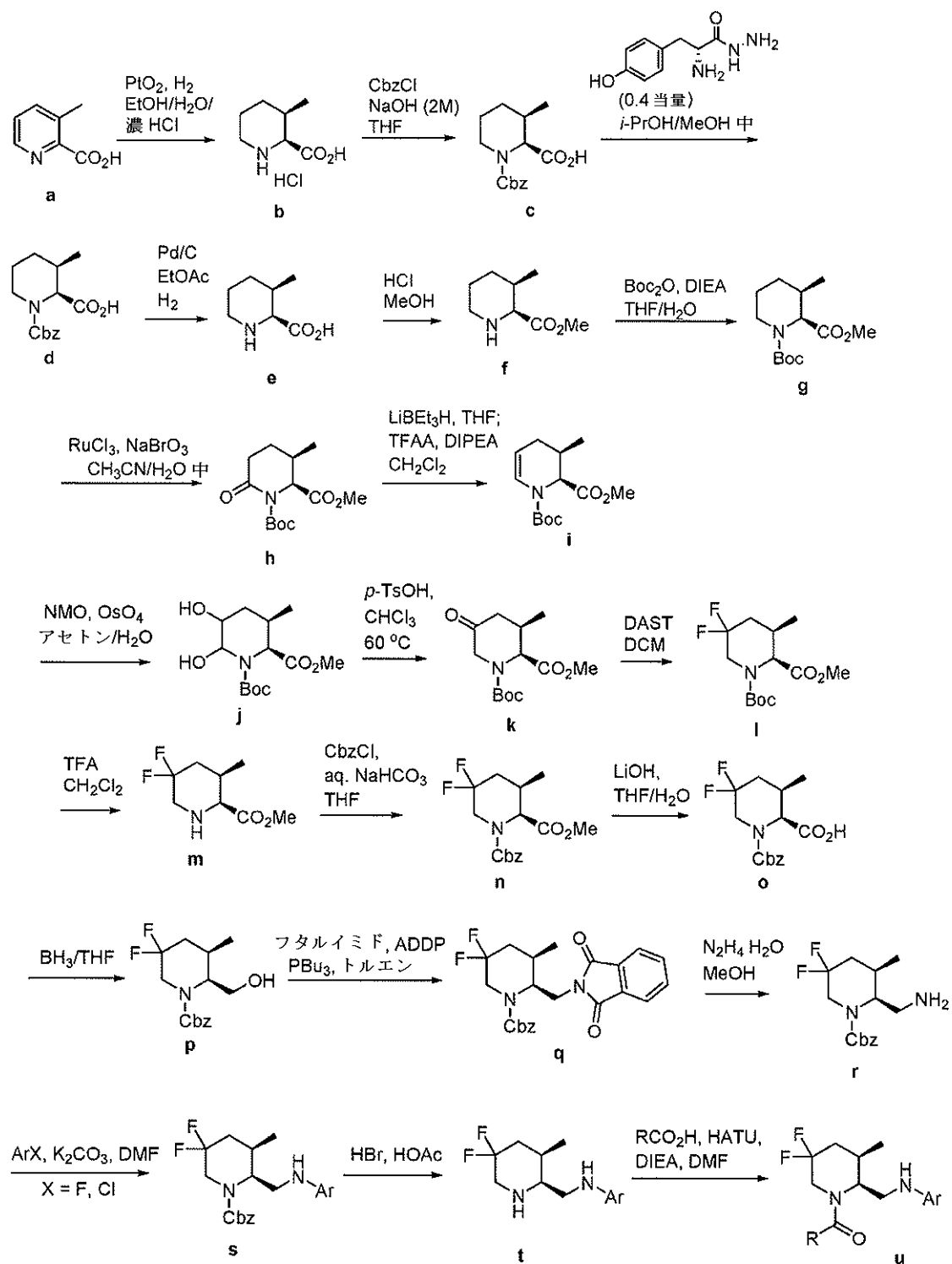
40

いくつかの実施形態では、本出願の式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、又は(Va)の化合物、ここで、X及びX'の両方がFであり、ZはNR²である、は、スキーム1に示した一般的な合成スキームに従って調製出来る。

【0263】

【化 4 1】

スキーム 1



【 0 2 6 4 】

いくつかの実施形態では、本出願の式 (I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、又は (Va) の化合物、ここで X は F であり、X' は H であり、かつ Z は NR^2 である、は、スキーム 2 に示した一般的な合成スキームに従って調製出来る。

【 0 2 6 5 】

【 0 2 6 6 】

30

【化 4 3】



スキーム2

【 0 2 6 6 】

30

【化 4 3】



スキーム 3

【0268】

化合物(b)～(u)の合成

3-メチルピペリジン-2-カルボン酸塩酸塩(b)

PtO₂ (10 g、44.0 mmol)を200 mLの濃塩酸(36% w t)と共に2 LのEtOH/H₂O (1/1)中の3-メチルピコリン酸(100 g、730 mmol)の混合物に加えた。反応物を、水素雰囲気下、3 MPaで25時間、室温で攪拌して、¹H-NMRで、反応の完了を示した。反応物を珪藻土(約1 cm)で濾過し、濃縮して、白色固体(131 g、730 mmol、100%)として表題化合物を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。¹H-NMR (MeOD、400 MHz) 4.13-4.11 (m、1H)、3.40-3.33 (m、1H)、3.05-2.99 (m、1H)、2.61-2.58 (m、1H)、1.92-1.72、4H)、1.09 (d、J = 7.0 Hz、3H)。

10

【0269】

1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-2-カルボン酸(c)

化合物b (79 g、0.44 mmol)を2 M NaOH/THF (1/1 v/v、1500 mL)に溶解し、0℃に冷却した。次いで、ベンジルククロホルメート(113 g、0.67 mmol)を滴下し、反応物を室温で48時間攪拌した。反応物を濃縮してTHFを除去し、次いでトルエン(3 x 100 mL)で抽出して過剰のCbzClとベンジルアルコールを除去した。有機層は廃棄した。水層を濃塩酸で酸性化(pH約2)し、生成物をEtOAc (150 mL x 4)で抽出し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた無色の油状物はゆっくりと凝固し(103 g、84%)、次いで、更に精製することなく次の工程で使用した。¹H-NMR (CDCl₃、400 MHz) 7.40-7.37 (m、5H)、5.19 (m、2H)、4.95-4.72 (m、1H)、4.14-4.03 (m、1H)、3.36-3.25 (m、1H)、1.93-1.53 (m、5H)、1.20-1.05 (m、3H)。ESI-MS (m/z): 263.93 [M+1]⁺。

20

【0270】

(2S、3R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-2-カルボン酸(d)

化合物c (55 g、0.20 mmol)をi-PrOH (400 mL)に溶解した。D-チロシンヒドラジド(23 g、0.12 mmol)を加えて異種混合物を得、これを加熱還流した。均質な溶液が形成されるまでMeOHを100 mLずつ加えた。反応物をこの温度で1時間攪拌し、工程中のMeOHの一部を蒸発させた。反応物が少し曇ると、加熱を止め、反応を激しく攪拌しながら室温に冷却し、濃いスラリーを得た。反応混合物を濾過し、i-PrOH (100 mL)で洗浄して無色の固体(約40 g、ee ~ 94%)を得た。IPA/MeOHからの再結晶化により、無色固体が得られた(36 g、>99% ee、38%)。

30

【0271】

無色固体をEtOAc (400 mL)に溶解し、1 M HCl (100 mL x 3)、ブライン(100 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。真空下で溶媒を除去すると、化合物d (>99% ee、21 g)として無色の油状物が得られ、これはゆっくりと凝固した。

40

【0272】

(2S、3R)-3-メチルピペリジン-2-カルボン酸(e)

EtOAc中の化合物d (51 g、0.18 mmol)の溶液に、のアルゴン下で触媒Pd/C 10%を添加した。反応物を排気し、バルーンからの水素(2 x)でパージし、次いで逆相分析HPLC(約30時間)で判断して出発材料が消費されるまでバルーンのH₂下で攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した。セライトを熱MeOHでよく洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮して、表題化合物eをほぼ無色の固体として得た(25.5 g、99%)、これを更に精製することなく使用した。¹H-NMR (MeOD、4

50

00 MHz) 3.58 (d, 1H)、3.3 (m, 1H)、2.95 - 2.85 (m, 1H)、2.60 - 2.50 (m, 1H)、1.91 - 1.62 (m, 4H)、1.16 (d, 3H)。

【0273】

(2S, 3R) - 3 - メチルピペリジン - 2 - カルボン酸メチル、塩化物塩 (f)

前工程からの粗アミノ酸化合物 e (25.5 g) に MeOH 中の HCl (AcCl 及び MeOH から) を過剰に加え、次に 出発物質が消費されるまで溶液を加熱還流した。12 時間後にアリコート除去し、真空下で濃縮した。粗 ¹H-NMR は完全変換を示した。次いで、反応物を真空下で濃縮して、表題化合物を淡黄色固体として得た (34 g、収率 100%)。これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) 4.22 (m, 1H)、3.9 (s, 3H)、3.42 - 3.38 (m, 1H)、3.10 - 3.0 (m, 1H)、2.63 - 2.55 (m, 1H)、1.97 - 1.70 (m, 4H)、1.03 (d, 3H)。

【0274】

(2S, 3R) - 2 - メチル 3 - メチルピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシン酸 1 - tert - ブチル (g)

前の工程からの粗製塩化合物 f (34 g、0.176 mol) の THF (350 mL) / H₂O (250 mL) 溶液に 0 で DIEA (92 mL、3 当量)、続いて BOC₂O (76 g、2 eq) を添加した。反応物を室温まで一晩 (O/N; overnight) 加温し、約 24 時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮して THF を除去し、次に EtOAc で希釈し、1M HCl (3 回)、NaHCO₃ (1 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。得られた粗製無色油状物は BOC₂O で汚染していたが、更に精製することなく使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4.65 (brs, 1.0H)、4.0 - 3.9 (m, 1.0H)、3.69 (s, 3.0H)、3.3 - 3.15 (m, 1.0H)、1.9 - 1.8 (m, 1.0H)、1.8 - 1.65 (m, 1.0H)、1.65 - 1.5 (m, 3.0H)、1.44 (s, 9.0H)、1.01 (d, 3.0H) ppm; ESI-MS (m/z): 280.89 [M+Na]⁺。

【0275】

(2S, 3R) - 2 - メチル 3 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (h)

先の工程からの粗製カルバメート化合物 g 及び CH₃CN (150 mL) 中、RuCl₃ (400 mg、1 mol%) の 0 の溶液に、NaBrO₃ (42 g、0.28 mol) の水溶液 (250 mL) を滴加した。反応物を室温で 6 時間撹拌し、次いで EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、水相を EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHSO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮した。粗製油状物を SiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (39.2 g、e から約 79%)。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) 4.45 (d, 1H)、3.7 (s, 3H)、2.6 - 2.5 (m, 1H)、2.41 - 2.23 (m, 2H)、1.7 - 1.62 (m, 1H)、1.55 - 1.45 (m, 1H)、1.42 (s, 9H)、0.96 (d, 3H)。

【0276】

(2S, 3R) - 2 - メチル 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリジン - 1, 2 (2H) - ジカルボキシン酸 1 - tert - ブチル (i)

- 78 の THF (400 mL) 中、化合物 h (39.2 g、0.145 mol) の溶液に、LiBEt₃H (THF 中 1.0 M、1.1 当量) を滴加した。反応物を - 78 で 2 時間撹拌し、次いで飽和 NH₄Cl 水でクエンチし室温に温め、EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。

【0277】

10

20

30

40

50

得られた粗製無色油状物の CH_2Cl_2 (1 L) 溶液中に - 78 で DIEA (101 mL、4 当量) を加え、続いて TFAA (41 mL、2 当量) を滴加した。反応物を - 78 で 3 時間攪拌し、次いで室温まで徐々に加温し、 tlc 分析によって出発物質 (sm) の消失をモニターした。反応が完了したと判断したら、0 に冷却し、飽和 NaHCO_3 水でクエンチした。層を分離した。有機層を NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空下濃縮した。 SiO_2 (EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、表題化合物をほぼ無色の油状物として得、これは凝固した (33 g、89%)。 ^1H NMR (D_6 - DMSO 、400 MHz) 6.7 (br dd、1 H)、4.85 (dt、1 H)、4.52 (dd、1 H)、3.67 (s、1.6 H)、3.63 (s、1.4 H)、2.15 - 2.06 (m、1 H)、2.02 - 1.94 (m、1 H)、1.7 - 1.6 (m、1 H)、1.45 (s、4.5 H)、1.4 (s、4.5 H)、1.05 (dd、3 H)。

【0278】

(2S、3R) - 2 - メチル - 5、6 - ジヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1、2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (j)

アセトン (300 mL) 及び H_2O (200 mL) 中のエナミド化合物 i (33 g、0.13 mol) 及び NMO (23 g、0.19 mol) の 0 の溶液に、 OsO_4 (H_2O 中 4 重量%、1 mol%) を加えた。

反応物を室温まで一晩 (O/N) 加温し、その後、 tlc 分析によってその反応の完了を判断した。

反応を飽和 NaHSO_3 水溶液でクエンチし、 EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHSO_3 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して粗製ジオールをほぼ無色の固体として得、これを更に精製することなく使用した (35.9 g) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz) 5.86 (br s、1.0 H)、5.37 (br s、1.0 H)、4.67 (d、1.0 H)、4.05 (d、1.0 H)、3.90 - 3.83 (m、1.0 H)、3.62 (s、3.0 H)、2.67 (br s、1.0 H)、1.58 - 1.51 (m、1.0 H)、1.41 - 1.36 (m、1.0 H)、1.35 (s、9.0 H)、0.88 (d、3.0 H) ppm; $\text{ESI}-\text{MS}$ (m/z): 312.90 [$\text{M}+\text{Na}$] +。

【0279】

(2S、3R) - 2 - メチル 3 - メチル - 5 - オキソピペリジン - 1、2 - ジカルボキシン酸 1 - tert - ブチル (k)

粗製ジオール化合物 j の CHCl_3 (0.8 L) 溶液に、 p - TsOH (200 mg) を加えた。反応物を 60 に加温し、 tlc 分析 (1 ~ 3 時間) によって出発物質 (sm) の消失をモニターした。反応物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 回) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空下濃縮した。粗製ケトン SiO_2 (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色の油状物として得た (31.1 g、2 工程で 88%)。 ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) 4.8 (br s、0.6 H)、4.6 (br s、0.4 H)、4.20 - 4.10 (m、2 H)、3.83 (s、3 H)、2.60 - 2.3 (m、3 H)、1.48 (br s、9 H)、1.12 (br s、3 H)。

【0280】

(2S、3R) - 2 - メチル 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1、2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (1)

化合物 k (31.1 g、0.11 mol) の CH_2Cl_2 (110 mL) 溶液に 0 で DAST (64 g、0.4 mol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応物を CH_2Cl_2 / 飽和 NaHCO_3 水溶液の 0 混合物に注意深くクエンチし、次に室温に温めた。層を分離し、有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。粗製残留物を SiO_2 (EtOAc / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製

10

20

30

40

50

して、表題化合物をほぼ無色の油状物として得た (26.8 g、79%)。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 4.9 (brs、0.6 H)、4.65 (brs、0.4 H)、4.33 - 4.18 (m、1 H)、3.75 (s、3 H)、3.7 - 3.55 (m、1 H)、2.283 (brs、1 H)、2.1 - 1.86 (m、2 H)、1.49 (s、9 H)、1.2 (d、3 H)。

【0281】

(2S、3R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - カルボン酸メチル (m)

CH₂Cl₂ (150 mL) 中の化合物 1 (10 g、0.034 mol) の 0 の溶液に、TFA (50 mL) を添加した。反応物を室温まで温め、t_{lc} 分析 (3 ~ 4 時間) によって出発物質 (sm) の消失をモニターした。完了したら、反応物を真空下濃縮して油状物を得、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (MeOD、400 MHz) 4.22 (m、1 H)、3.9 (s、3 H)、3.42 - 3.38 (m、1 H)、3.10 - 3.0 (m、1 H)、2.63 - 2.55 (m、1 H)、1.97 - 1.70 (m、4 H)、1.03 (d、3 H)。

【0282】

(2S、3R) 2 - メチル - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1、2 - ジカルボン酸 - 1 - ベンジル (n)

THF / NaHCO₃ 飽和水溶液 (400 mL、1 : 1 v / v) 中、0 の粗製化合物 m の溶液に、CbzCl (14.6 g、0.085 mol) を加えた。反応物を室温まで一晩 (O / N) 加温し、EtOAc で希釈した。層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 濃縮した。粗製残留物を SiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をほぼ無色の油状物として得た (10.7 g、96% 2 工程)。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 7.5 - 7.3 (m、5 H)、5.3 - 5.1 (m、2 H)、5.0 - 4.9 (m、0.6 H)、4.85 - 4.75 (m、0.4 H)、4.5 - 4.35 (m、1 H)、3.8 - 3.8 (m、3 H)、3.7 - 3.5 (m、1 H)、2.4 - 2.25 (m、1 H)、2.2 - 1.9 (m、2 H)、1.15 - 1.0 (m、3 H)。

【0283】

(2S、3R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - カルボン酸 (o)

THF (150 mL) 中の化合物 n (10.7 g) の 0 溶液に 1 M LiOH (100 mL) を添加した。反応物を室温まで一晩 (O / N) 加温した。反応物を EtOAc で希釈し、pH が約 3 になるまで 1 M HCl で酸性化した。層を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下濃縮してほぼ無色の油状物を得た。粗製酸 (9.8 g、96%) を更に精製することなく使用した。¹H NMR (MeOD、400 MHz) 7.4 - 7.3 (m、5 H)、5.3 - 5.1 (m、2 H)、4.85 - 4.75 (m、1 H)、4.3 - 4.2 (m、1 H)、3.78 - 3.5 (m、1 H)、2.35 - 2.2 (m、1 H)、2.15 - 2.02 (m、1 H)、2.0 - 1.85 (m、1 H)、1.15 (t、3 H)。

【0284】

(2S、3R) - 5、5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (p)

THF (100 mL) 中の化合物 o (9.8 g、0.031 mol) の 0 溶液に、BH₃ / THF (1.0 M、47 mL) を加えた。反応物を室温まで温め、逆相 HPLC でモニターした。追加的に BH₃ / THF (15 mL) を添加した。更に 6 時間経過後、HPLC により出発物質 (sm) を消費した。反応を MeOH でクエンチし、真空下濃縮した。粗製無色油状物を EtOAc に取り、1 M HCl (2 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、表題化合物 (8.8 g、94%) を無色油状物として得て

10

20

30

40

50

、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS (m/z): 300.29 [$M+1$]⁺. ¹H NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) 7.4-7.3 (m, 5H)、5.2-5.1 (q, 2H)、4.85-4.7 (m, 1H)、4.5 (d, 0.36H)、4.25-4.1 (m, 1.64H)、3.8-3.7 (m, 1H)、3.6-3.5 (m, 1H)、3.5-3.2 (m, 1H)、2.1-1.9 (m, 2H)、1.0 (br s, 3H)。

【0285】

(2S, 3R) - 2 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシン酸ベンジル (q)

無水トルエン (100 mL) 中の粗製化合物 p (8.8 g, 0.03 mol) の溶液に、ADDP (14.9 g, 0.059 mol)、続いて P Bu₃ (17.9 g, 0.089 mol) を添加した。室温で45分間攪拌した後、フタルイミド (6.5 g, 0.044 mol) を添加し、反応混合物を80 °Cで一晩 (O/N) 加温した。12時間後、出発物質であるアルコール化合物 p は、逆相分析 HPLC 分析により、消費されたと判断された。反応混合物を室温に冷却し、SiO₂ パッドを通して濾過し (トルエンで洗浄)、真空下濃縮した。得られた粗製油状物を SiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、フタルイミドによって汚染された、標記化合物 (11 g, 約 87%) を得た。[フタルイミドは、EtOAc に溶解し、1 M NaOH で洗浄することにより、除去しても良いが、然し、次の工程でも除去される。] ESI-MS (m/z): 429.40 [$M+1$]⁺. ¹H NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) 7.9-7.8 (m, 4H)、7.35-7.2 (m, 2H)、7.18-7.1 (m, 1H)、7.1-7.0 (m, 1H)、6.9 (d, 1H)、4.85-4.7 (m, 1.5H)、4.5 (d, 1H)、4.48-4.35 (m, 0.5H)、4.25-4.1 (m, 2H)、3.7-3.45 (m, 2H)、2.25-2.0 (m, 3H)、1.1 (t, 3H)。

【0286】

(2S, 3R) - 2 - (アミノメチル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシン酸ベンジル (r)

MeOH (150 mL) 中の化合物 q (11 g, 23 mmol) の溶液に、ヒドラジン (6.2 mL, 5 当量) を加えた。反応物を80 °Cで2時間加温し、ここで、逆相 HPLC 分析から出発物質 (sm) が消費されたことを判断した。反応混合物を冷却し、真空下濃縮した。粗製残留物を EtOAc に取り、NaHCO₃ 飽和水溶液 (4 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空下で濃縮して、淡黄色の油状物として表題化合物 (6.9 g, 90%) を得、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS (m/z): 299.3 [$M+1$]⁺。

【0287】

(2S, 3R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (s)

(合成手順は、ArX が 2 - Cl - 5 - CF₃ - ピリミジンである化合物について提供する)。DMF (20 mL) 中の粗製アミン化合物 r (2.2 g, 7.4 mmol) と K₂CO₃ (2 g, 14.8 mmol) との混合物に 2 - Cl - 5 - CF₃ - ピリミジン (2 g, 11.1 mmol) を加えた。反応物を80 °Cで2時間加温し、ここで、逆相分析 HPLC により、示されるように出発物質が消費されたと判断した。反応物を冷却し、EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、有機相を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗製残留物を SiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た (2.4 g, 75%) ESI-MS (m/z): 445.4 [$M+1$]⁺。

【0288】

(2S, 3R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチ

ル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イウムブロミド (t)
(合成手順は、Arが5 - CF₃ - ピリミジンである化合物について提供する)。

カルバメート化合物 S (2.4 g、5.4 mmol) を HOAc (15 mL) 中の 30 % HBr に添加した。HPLC 分析により判断しながら、出発物質 (sm) が消費されるまで、反応液を室温 (1 ~ 3 時間) で撹拌した。反応物を真空下で濃縮して、表題化合物を淡黄色泡状物 (2.1 g、約 100 %) として得、精製せずに使用した。¹H NMR (D₆ - DMSO、400 MHz) 9.7 (br s、1H)、9.15 (br s、1H)、8.7 (s、2H)、8.15 (t、1H)、3.92 - 3.7 (m、1H)、3.7 - 3.5 (m、4H)、2.4 - 2.05 (m、3H)、1.1 (d、3H)。

【0289】

10

化合物 (u)

DMF 中の化合物 t と HATU (1.5 当量) とカルボン酸 (1.2 当量) との溶液に DIEA (3 当量) を添加した。出発アミンが HPLC (使用する酸に依存して 30 分から 24 時間のいずれか) による判断で、消費されたとき、反応物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃、飽和水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗製残留物を SiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

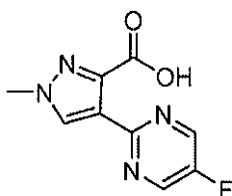
【0290】

化合物 aa - cv を含む例示的カルボン酸

化合物 aa : 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

20

【化44】

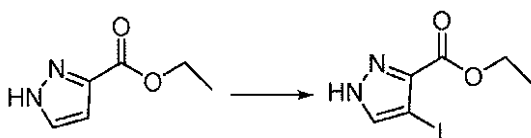


【0291】

工程 1 : 4 - ヨード - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

30

【化45】



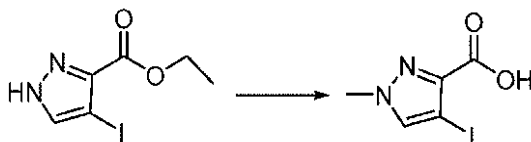
ACN (14 mL) 中の 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (2 g、14.3 mol、1.0 eq) と I₂ (3.6 g、14.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、CAN (1.6 g、2.86 mmol、0.2 当量) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、逆相 HPLC 分析でモニターした。出発物質が消費されたとき、反応混合物を真空下で濃縮して粗製固体を得、これを撹拌しながら Na₂S₂O₃ 飽和溶液及び H₂O (1 : 1) に徐々に注入した。明黄色の懸濁液を濾過し、濾過ケーキを H₂O で洗浄した。得られたほぼ無色の固体を真空下で乾燥し、更に精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.86 (s、1H)、4.46 (q、J = 7.2 Hz、2H)、1.45 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

40

【0292】

工程 2 : 4 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 4 6】

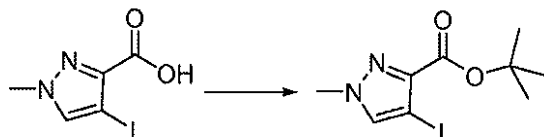


NaH（鉱油中60%分散液、0.72g、18mmol、1.2当量）をエチル4-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（4.2g、15mmol、1.0当量）とTHF無水物（15mL）との混合物に0 で一部を添加した。NaHの添加が一度完了したら、混合物を0 で更に30分間、及び室温で1時間攪拌した。混合物を0 に再冷却し、次いでMeI（1.0mL、16.5mmol、1.1当量）を添加した。反応混合物が固化したら、冷浴を除去し、混合物をRTで1時間保持した。分析用HPLCによる判断で出発原料が消費されたとき、H₂O（0.5mL）を徐々に加えて反応を停止させ、次いでNaOH溶液（2M、1.0当量）を攪拌しながら徐々に加えた。エステルの加水分解が完了するまで（約1～2時間）、混合物を室温で攪拌した。淡黄色懸濁液を濾過し、得られた黄色固体を回収した。濾液を真空下で濃縮し、次いでヘキサンで洗浄して鉱油を除去した。得られた水層と固体を合体し、6NHClでpH1～2に酸性化した。水層をEtOAc（3回）で抽出した。合体した有機物をブラインで洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、標題の酸を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく使用した。

【0293】

工程3：4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸tert-ブチル

【化 4 7】

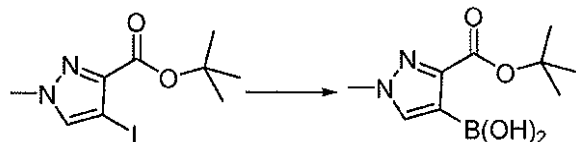


粗製4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（3.1g、12.5mmol）とTHF（15mL）との混合物に、tert-BuOH（1.2mL、12.5mmol、1.0当量）及びDMAP（0.30g、2.5mmol、0.2eq）、続いて（Boc）₂O（3.5g、16.2mmol、1.3eq）を少しずつ添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、反応を分析用HPLCでモニターした。酸が消費されたら、反応物を真空下濃縮して粗製固体を得、これをEtOAcに溶解した。得られた有機溶液を2NHCl（3回）、H₂O、ブラインで洗浄し、乾燥させた（Na₂SO₄）。溶媒を真空下で除去して、表題化合物を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR（400MHz、CDCl₃） 7.50（s、1H）、3.96（s、3H）、1.65（s、9H）。

【0294】

工程4：（3-（tert-ブトキシカルボニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸

【化 4 8】



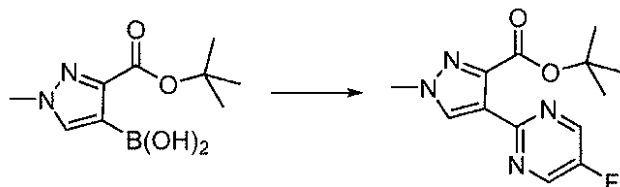
粗製tert-ブチル4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.6g、5.1mmol、1.0当量）とB（Oi-Pr）₃（1.8mL、7.7mmol、1.5当量）との無水THF（6mL）溶液に-78 でアルゴン下でn

- ブチルリチウム (2.5 M、3.6 mL、9.2 mmol) を滴加した。反応物を - 78 で攪拌しながら、出発物質の消失について分析 HPLC でモニターした。完了したら (1 - 2 時間)、 H_2O (5 mL) を徐々に加えて反応をクエンチし、得られた混合物を徐々に室温に温めた。次いで、混合物を 2 N HCl 溶液に徐々に注ぎ、pH を 2 ~ 3 にした。反応混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合体した有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、粗製ボロン酸を褐色固体として得、これを更に精製することなく使用した。

【0295】

工程 5 : 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 49】

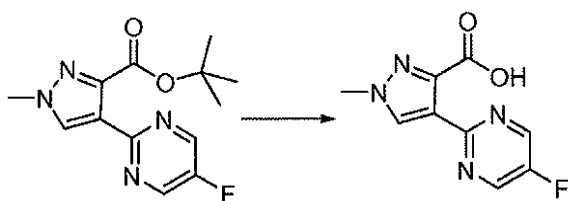


前工程から得られた粗製ボロン酸に、DMF / H_2O (5 : 1、9 mL)、 K_2CO_3 (1.0 g、7.7 mmol、1.5 当量) と 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (0.76 mL、6.1 mmol、1.2 当量) とを添加した。その混合物を脱気し、次いで Pd (PPh₃)₄ (0.18 g、0.13 mmol、0.025 当量) を添加した。その混合物を脱気し、次いでアルゴン下、80 の油浴中で一晩加熱した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドで濾過して K_2CO_3 及び Pd を除去した。濾過ケーキをトルエンで洗浄した。濾液をトルエンで希釈し、 H_2O で洗浄し、層を分離した。水層をトルエン (2 回) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して琥珀色の油状物の粗製物を得、これは、更に精製することなく使用した。ESI - MS (m/z) : 278.58 [M + 1]⁺.

【0296】

工程 6 : 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 50】



前の工程から得られた粗製 tert - ブチルエステルの DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1.5 mL) を添加した。反応混合物を、出発物質の消失 (3 - 4 時間) を分析用 HPLC により、モニタリングしながら、室温で攪拌した。完了したら、反応物を真空下で濃縮して、暗色の油状粗製物を得た。トルエンを加え、反応物を減圧濃縮して残留 TFA を除去した。粗製油状物を 0 に冷却し、MeOH を攪拌しながら添加した。即座に形成した懸濁液を更に 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、冷 MeOH で洗浄して、表題化合物をほぼ無色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz、d - DMSO) 14.80 (broad、1 H)、9.10 (s、2 H)、8.55 (s、1 H)、4.00 (s、3 H) ; ESI - MS (m/z) : 222.79 [M + 1]⁺.

【0297】

10

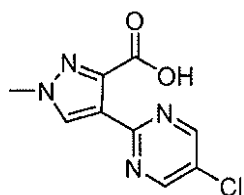
20

30

40

50

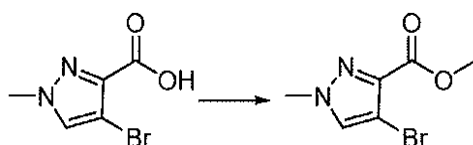
化合物 a b : 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸
【化 5 1】



【 0 2 9 8 】

10

工程 1 : 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシン酸メチル
【化 5 2】



無水 D M F (2 0 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 8 g、94.2 mmol、1.0 当量) の混合物に、0 でアルゴンによる保護下、NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、11.3 g、282 mmol、3.0 当量) を少しずつ加えた。NaH の添加が完了したら、混合物を 0 で更に 3 0 分間、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 に再冷却し、次いで MeI ((2 4 m L、377 mmol、4.0 当量) を添加した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機層を濃縮して粗製の固体を得、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) 7.87 (s、1 H)、3.96 (s、3 H)、3.88 (s、3 H)。

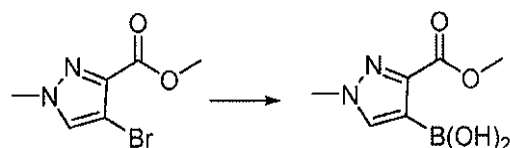
20

【 0 2 9 9 】

工程 2 : (3 - (メトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸

【化 5 3】

30



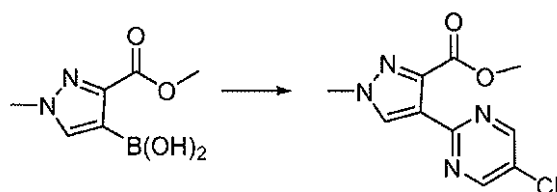
メチル 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを用いる、(3 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸に関して記載したのと同じ一般的プロトコルに従い、3 - (メトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸を調製した。

40

【 0 3 0 0 】

工程 3 : 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル

【化 5 4】



50

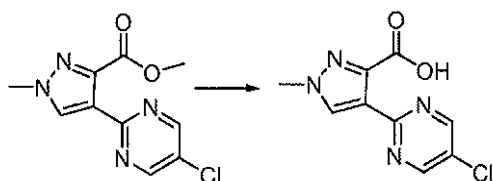
前工程から得られた粗製ボロン酸 (0.86 g、4.14 mmol) にジオキサン / H_2O (4 : 1、442 mL)、 K_2CO_3 (1.714 g、12.41 mmol、3.0 当量) 及び 2, 5 - ジクロロピリミジン (0.74 g、4.14 mmol、1.2 当量) を添加した。その混合物を脱気し、次いで $Pd(PPh_3)_4$ (0.48 g、0.41 mmol、0.1 当量) を添加した。その混合物を脱気し、次いでアルゴン下、80 の油浴中で一晩加熱した。反応の完了は分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドで濾過して K_2CO_3 及び Pd を除去した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を EtOAc で希釈し、 H_2O で洗浄し、層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合体した有機層を濃縮して粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。ESI - MS (m/z) : 252.97 [M + 1]⁺.

10

【0301】

工程 4 : 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 55】



20

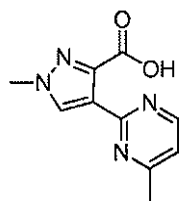
THF (5 mL) 中の 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (0.22 g、0.873 mmol) に、NaOH (1.0 M、4 mL、5.0 当量) を添加した。反応の完了は分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を酸性化して pH を約 2 とした。溶媒を真空下で除去した。粗製物を MeOH で抽出した。溶媒を除去し、得られた酸をそれ以上精製することなく次の工程のために、真空下で乾燥させた。ESI - MS (m/z) : 239.03 [M + 1]⁺.

【0302】

化合物 ac : 1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

30

【化 56】



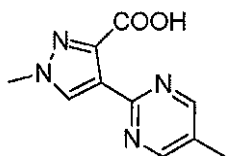
(3 - (メトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸と 2 - クロロ - 4 - メチルピリミジンとを用いる 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸に関する記載にあるような同一の一般プロトコルに従って表題化合物を合成した。ESI - MS (m/z) : 219.0 [M + 1]⁺.

40

【0303】

化合物 ad : 1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化57】

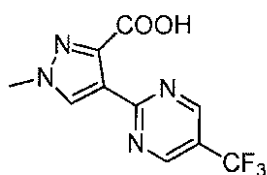


(3-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸と2-クロロ-5-メチルピリミジンを用いる、4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸に関する記載にあるような同一の一般プロトコルに従って表題化合物を合成した。ESI-MS (m/z): 219.0 [$M+1$]⁺.

【0304】

化合物ae: 1-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化58】

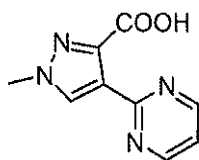


(3-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸と2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジンとを使用する4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸に関する記載にあるような同一の一般プロトコルに従って表題化合物を合成した。ESI-MS (m/z): 272.95 [$M+1$]⁺.

【0305】

化合物af: 1-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

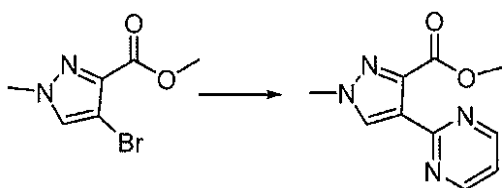
【化59】



【0306】

工程1: 1-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

【化60】



メチル4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.5g、6.84mmol、1.0当量)、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(2.4mL、7.52mmol、1.1当量)、CsF(2.1g、13.67mmol、2.

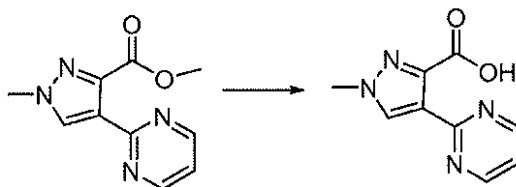
0 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.79 g、0.68 mmol、0.1 当量) 及び CuI (0.13 g、0.68 mmol、0.1 当量) の DMF (120 mL) 中の混合物溶液を 10 分間脱気し、次いで油浴で 110 で一晩加熱した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、混合物を冷却し、濃縮した。粗製物を EtOAc で溶解し、飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄した。溶媒を除去して粗製物を得、これをシリカゲルで精製して所望の生成物を得た。ESI-MS (m/z): 218.99 [$M+1$]⁺.

【0307】

工程 2: 1-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

10

【化 6 1】



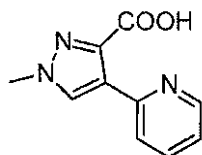
この酸は、4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従い、1-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを使用して調製した。ESI-MS (m/z): 204.96 [$M+1$]⁺.

20

【0308】

化合物 a g: 1-メチル-4-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 6 2】



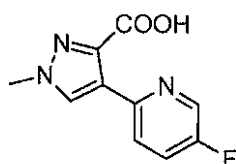
30

表題化合物は 化合物 a 1 についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル及び 2-(トリブチルスタンニル)ピリジンを使用して調製した。ESI-MS (m/z): 203.93 [$M+1$]⁺.

【0309】

化合物 a h: 4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 6 3】

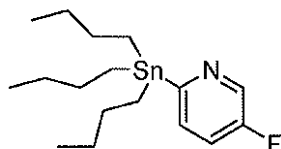


40

【0310】

工程 1: スタンナン合成のための一般手順: 5-フルオロ-2-(トリブチルスタンニル)ピリジン

【化 6 4】



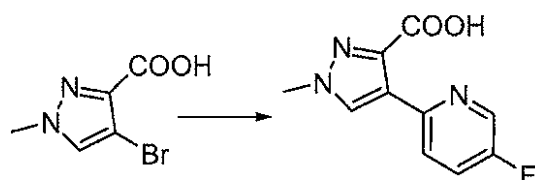
THF (30 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (2.42 g、13.75 mmol、1.0 当量) の溶液に、n - BuLi (ヘキサン中 2.5 M、5.5 mL、13.75 mmol、1.0 当量) を加え、その混合物を -78 で窒素雰囲気下で 30 分間撹拌した。n - Bu₃SnCl (n - Bu₃SnCl (4 mL、14.58 mmol、1.05 当量) を加え、その混合物を同じ温度で更に 2 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (150 mL) を溶液に加え、酢酸エチル (150 mL、3 回) で抽出した。合体した有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮した。黄色の油状物としての粗製 5 - フルオロ - 2 - (トリブチルスタニル) ピリジンを、更に精製することなく使用した。

10

【0311】

工程 2 : 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 6 5】



20

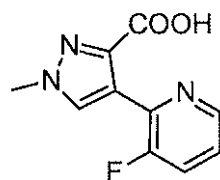
表題の化合物は、化合物 a f についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと 5 - フルオロ - 2 - (トリブチルスタニル) ピリジンを使用して調製した。ESI - MS (m/z) : 221.95 [M + 1]⁺。

【0312】

30

化合物 a i : 4 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 6 6】



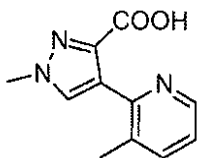
表題化合物は化合物 a f について記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと 3 - フルオロ - 2 - (トリブチルスタニル) ピリジンを用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 221.95 [M + 1]⁺

40

【0313】

化合物 a j : 1 - メチル - 4 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 6 7】



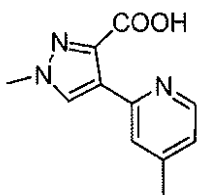
表題の化合物は、化合物 a f についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと3 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジンとを用いて、調製した。ESI - MS (m/z) : 217 . 92 [M + 1]⁺ .

10

【0314】

化合物 a k : 1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 6 8】



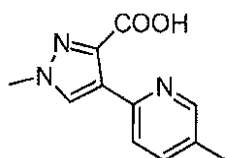
20

表題の化合物は、化合物 a f についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと4 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジンとを用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 217 . 92 [M + 1]⁺ .

【0315】

化合物 a l : 1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 6 9】



30

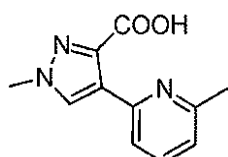
表題の化合物は、化合物 a f についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと5 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジンとを用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 217 . 92 [M + 1]⁺ .

40

【0316】

化合物 a m : 1 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 7 0】



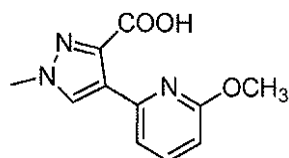
50

表題の化合物は、化合物 a f についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと 2 - メチル - 6 - (トリブチルスタンニル)ピリジンとを用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 217 . 92 [M + 1]⁺ .

【0317】

化合物 a n : 4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化71】



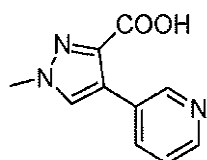
10

表題の化合物は、化合物 a f についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと 2 - メチル - 6 - (トリブチルスタンニル)ピリジンとを用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 233 . 94 [M + 1]⁺ .

【0318】

化合物 a o : 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化72】

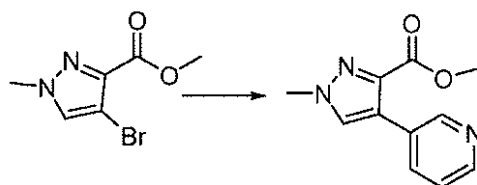


20

【0319】

工程 1 : 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル

【化73】



30

ジオキサン / H₂O (4 : 1、3 mL) 中の 4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (0 . 15 g、0 . 684 mmol、1 . 0 当量) とピリジン - 3 - イルボロン酸 (0 . 11 g、0 . 89 mmol、1 . 3 当量) と K₂CO₃ (0 . 28 g、2 . 05 mmol、3 . 0 当量) との混合物を脱気し、次いで Pd (PPh₃)₄ (0 . 08 g、0 . 07 mmol、0 . 1 当量) を添加した。その混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で 120 ° で 30 分間加熱した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、H₂O で洗浄し、層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合体した有機層を濃縮し、粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。ESI - MS (m/z) : 218 . 08 [M + 1]⁺ .

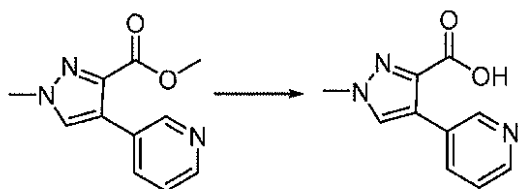
40

【0320】

工程 2 : 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

50

【化 7 4】



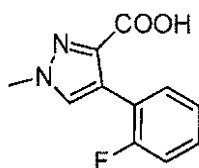
酸は、4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸に関しての記載と同じ一般的プロトコルに従い、1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルを使用して調製した。ESI - MS (m/z) : 203 . 93 [$M + 1$] $^{+}$ 。

10

【 0 3 2 1】

化合物 a p : 4 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 7 5】



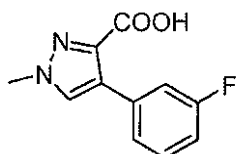
20

表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと (2 - フルオロフェニル) ボロン酸とを使用して調製した。ESI - MS (m/z) : 220 . 84 [$M + 1$] $^{+}$ 。

【 0 3 2 2】

化合物 a q : 4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 7 6】



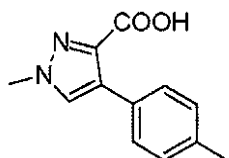
30

表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと (3 - フルオロフェニル) ボロン酸とを使用して調製した。ESI - MS (m/z) : 220 . 84 [$M + 1$] $^{+}$ 。

【 0 3 2 3】

化合物 a r : 1 - メチル - 4 - (p - トリル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 7 7】



40

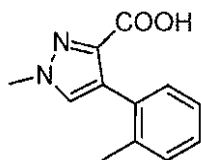
表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと p - トリルボロン酸を用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 216 . 83 [$M + 1$] $^{+}$ 。

【 0 3 2 4】

化合物 a s : 1 - メチル - 4 - (o - トリル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

50

【化 7 8】



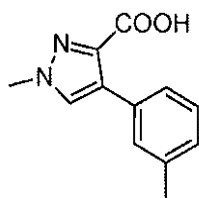
表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと o - トリルボロン酸を用いて調製した。E S I - M S (m / z) : 2 1 6 . 8 3 [M + 1] ⁺ .

10

【 0 3 2 5】

化合物 a t : 1 - メチル - 4 - (m - トリル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 7 9】



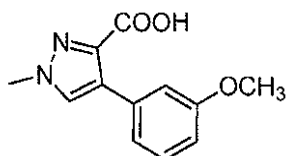
20

表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと m - トリルボロン酸を用いて調製した。E S I - M S (m / z) : 2 1 6 . 8 3 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 2 6】

化合物 a u : 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 8 0】



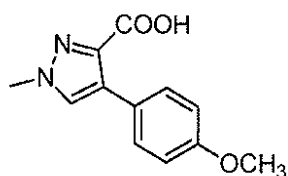
30

表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと (3 - (メトキシフェニル)) ボロン酸とを用いて調製した。E S I - M S (m / z) : 2 3 2 . 8 4 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 2 7】

化合物 a v : 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 8 1】



40

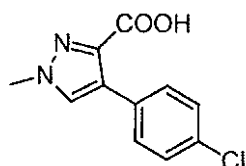
表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと (4 - (メトキシフェニル)) ボロン酸とを用いて調製した。E S I - M S (m / z) : 2 3 2 . 8 4 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 2 8】

50

化合物 a w : 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 8 2】



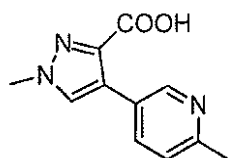
表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと (4 - (クロロフェニル) ボロン酸とを用いて調製した。

E S I - M S (m / z) : 236 . 86 [M + 1] ⁺ .

【0329】

化合物 a x : 1 - メチル - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 8 3】

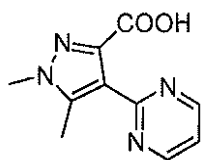


表題化合物は化合物 a o についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルと (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ボロン酸とを用いて調製した。E S I - M S (m / z) : 217 . 92 [M + 1] ⁺ .

【0330】

化合物 a y : 1、5 - ジメチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 8 4】



【0331】

工程 1 : 4 - ブロモ - 1、5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 t e r t - プチル

【化 8 5】



D C M (15 m L) 中の 4 - ブロモ - 1、5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 . 0 g、4 . 56 m m o l、1 . 0 当量) と t - B u O H (0 . 87 m L、9 . 12 m m o l、2 . 0 当量) m L) との混合物に D M A P (0 . 11 g、0 . 91 m m

10

20

30

40

50

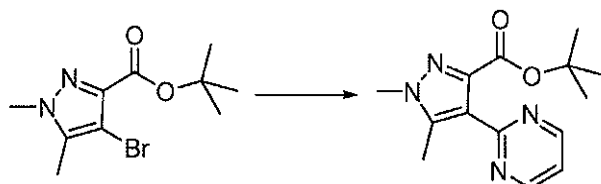
0.1、0.2当量)及びDCC(1.13g、5.47mmol、1.2当量)を添加した。反応の完了を分析用HPLCでモニターした。完了したら、反応混合物をDCMで希釈し、0.5NHCl、水、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄した。合体した有機層を濃縮して粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 3.95(s、3H)、2.27(s、3H)、1.65(s、9H)。

【0332】

工程2：1、5-ジメチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸tert-ブチル

【化86】

10



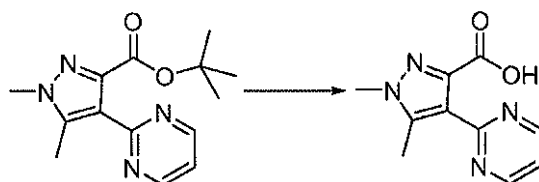
表題化合物を、化合物sgについて記載したのと同じ一般的プロトコールに従って、4-ブロモ-1、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸tert-ブチル及び2-(トリブチルスタニル)ピリミジンを使用して、調製した。ESI-MS(m/z)：274.99[M+1]⁺。

20

【0333】

工程3：1、5-ジメチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化87】



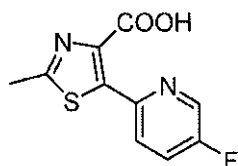
30

この酸は、化合物afについての記載と同じ一般的プロトコールに従って1、5-ジメチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸tert-ブチルを用いて、調製した。ESI-MS(m/z)：218.84[M+1]⁺。

【0334】

化合物az：5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸

【化88】

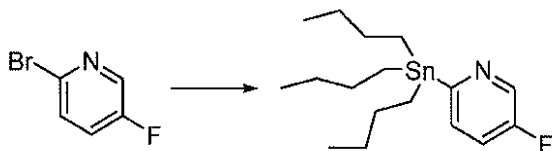


40

【0335】

工程1：5-フルオロ-2-(トリブチルスタニル)ピリジン

【化 8 9】



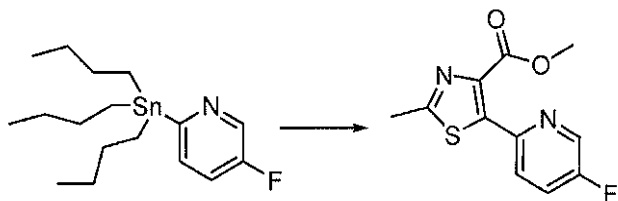
THF (30 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (2.42 g、13.75 mmol、1.0 当量) の溶液に、n - BuLi (2.5 M ヘキサン溶液、5.5 mL、13.75 mmol、1.0 当量) を添加し、混合物を窒素雰囲気下、-78℃ で 30 分間攪拌した。n - Bu₃SnCl (4 mL、14.58 mmol、1.05 当量) を加え、混合物を同じ温度でさらに 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (150 mL 3 回) を溶液に加え、酢酸エチル (150 mL 3 回) で抽出した。合体した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下濃縮した。粗製 5 - フルオロ - 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン を黄色油状物として得、さらに精製することなく使用した

10

【0336】

工程 2 : 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸メチル

【化 9 0】



20

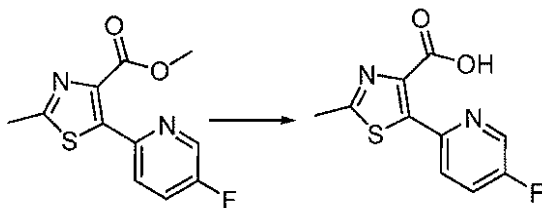
DMF (4 mL) 中 5 - ブロモ - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.15 g、0.635 mmol、1.0 当量) と 5 - フルオロ - 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (0.368 g、0.95 mmol、1.5 当量) と、CsF (0.193 g、13.67 mmol、2.0 当量) と Pd(PPh₃)₄ (0.073 g、0.064 mmol、0.1 当量) と CuI (0.012 g、0.064 mmol、0.1 当量) との混合物を 5 分間脱気し、次いでマイクロ波反応器中で 120℃ で 1 時間加熱した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、混合物を冷却し、濃縮した。粗製物を EtOAc で溶解し、飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。溶媒を除去して粗製物を得、これをシリカゲル上で精製して所望の生成物を得た。ESI-MS (m/z) : 253.07 [M+1]⁺.

30

【0337】

工程 3 : 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸

【化 9 1】



40

THF (5 mL) 中の 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.16 g、0.64 mmol、1.0 当量) に NaOH (1 M、3 mL、5.0 当量) を添加した。混合物を油浴中 100℃ で 2 時間加熱した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を pH 約 2 に酸性

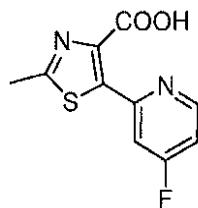
50

化した。溶媒を真空下で除去した。粗製物をシリカゲルで精製して所望の酸を得た。ESI-MS (m/z): 238.82 [$M+1$]⁺.

【0338】

化合物ba: 5-(4-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸

【化92】



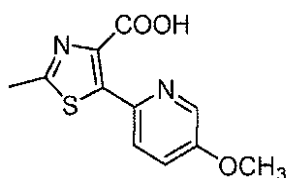
10

工程1においては、この酸を、5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、2-プロモ-4-フルオロピリジンを使用して調製した。ESI-MS (m/z): 238.82 [$M+1$]⁺.

【0339】

化合物bb: 5-(5-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸

【化93】

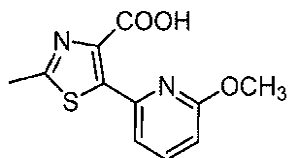


工程1においては、5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従い、2-プロモ-5-メトキシピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI-MS (m/z): 250.81 [$M+1$]⁺.

【0340】

化合物bc: 5-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸

【化94】



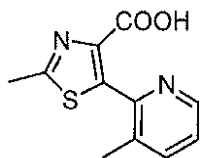
40

工程1において、5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、2-プロモ-6-メトキシピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI-MS (m/z): 250.81 [$M+1$]⁺.

【0341】

化合物bd: 2-メチル-5-(3-メチルピリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボン酸

【化 9 5】



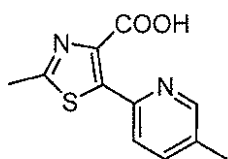
工程 1 において、5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従い、2 - ブロモ - 3 - メチルピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 234 . 79 [$M + 1$] $^{+}$.

10

【 0 3 4 2 】

化合物 b e : 2 - メチル - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 9 6】



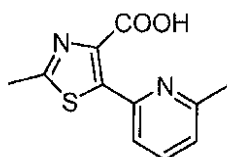
20

工程 1 においては、5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従い、2 - ブロモ - 5 - メチルピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 234 . 79 [$M + 1$] $^{+}$.

【 0 3 4 3 】

化合物 b f : 2 - メチル - 5 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 9 7】



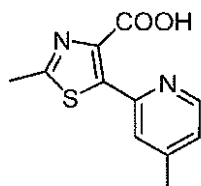
30

工程 1 においては、5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従い、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 234 . 79 [$M + 1$] $^{+}$.

【 0 3 4 4 】

化合物 b g : 2 - メチル - 5 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸

【化 9 8】

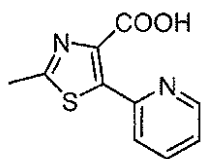


50

工程 1 において、5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2 - プロモ - 4 - メチルピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 234 . 79 [$M + 1$] $^{+}$.

【 0 3 4 5 】

化合物 b h : 2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸
【 化 9 9 】

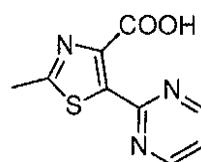


10

工程 1 において、5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2 - (トリブチルスタニル) ピリジンを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 220 . 82 [$M + 1$] $^{+}$.

【 0 3 4 6 】

化合物 b i : 2 - メチル - 5 - (ピリミジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸
【 化 1 0 0 】

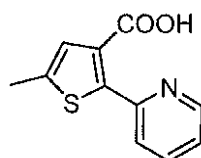


20

工程 1 において、5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2 - (トリブチルスタニル) ピリミジンを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 221 . 26 [$M + 1$] $^{+}$.

【 0 3 4 7 】

化合物 b j : 5 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボン酸
【 化 1 0 1 】



30

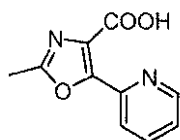
工程 2 において、化合物 a - z 中の 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2 - (トリブチルスタニル) ピリジンと 2 - プロモ - 5 - メチルチオフェン - 3 - カルボン酸エチルとを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (m/z) : 219 . 94 [$M + 1$] $^{+}$.

【 0 3 4 8 】

化合物 b k : 2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

40

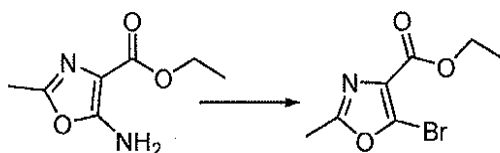
【化 102】



【0349】

工程 1：5 - ブロモ - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル

【化 103】



10

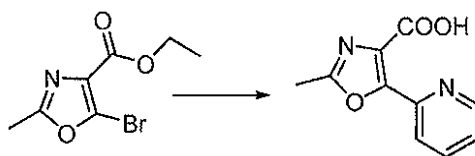
アセトニトリル (15 mL) 中の亜硝酸 *tert*-ブチル (1.25 mL、10.50 mmol、2.0 当量) と CuBr₂ (1.76 g、7.87 mmol、1.5 当量) との混合物を 0 で撹拌しつつ、アセトニトリル (20 mL) 中の 5 - アミノ - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (0.89 g、5.248 mmol、1.0 当量) の溶液を滴加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、真空下濃縮した。粗製物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

20

【0350】

工程 2：2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 104】



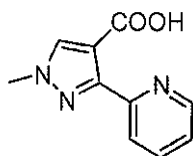
工程 1 において、化合物 a z 中の 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2 - (トリブチルスタニル) ピリジンと 5 - ブロモ - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチルとを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (*m/z*) : 204.93 [*M* + 1]⁺.

30

【0351】

化合物 b 1：1 - メチル - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【化 105】



40

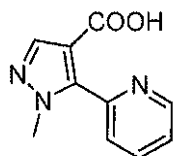
工程 1 において、化合物 a z 中の 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2 - (トリブチルスタニル) ピリジンと 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルとを使用して、この酸を調製した。ESI - MS (*m/z*) : 203.93 [*M* + 1]⁺.

【0352】

50

化合物bm：1-メチル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化106】

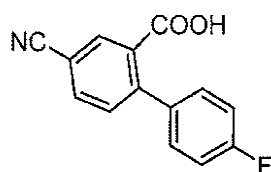


工程1において、化合物az中の5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って、2-(トリブチルスタンニル)ピリジンと5-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを使用して、この酸を調製した。ESI-MS(m/z): 203.93[M+1]⁺.

【0353】

化合物bn：4-シアノ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸

【化107】

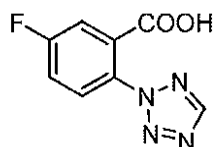


DMF(4.5mL)中の2-ブromo-5-シアノ安息香酸(0.2g、0.89mmol、1.0当量)と、2-(4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.39g、1.77mmol、2.0当量)とK₂CO₃(0.37g、2.655mmol、3.0当量)との混合物を脱気し、Pd(dppf)Cl₂(0.07g、0.09mmol、0.1当量)を添加した。混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で120℃で2時間加熱した。反応の完了を分析用HPLCでモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、pH5に酸性化した。混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.16(d、J=1.6Hz、1H)、7.91(dd、J=8.2Hz、1.6Hz、1H)、7.57(d、J=7.6Hz、1H)、7.39(m、2H)、7.17(m、2H)。

【0354】

化合物bo：5-フルオロ-2-(2H-テトラゾール-2-イル)安息香酸

【化108】

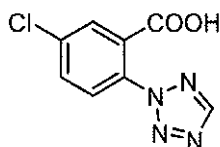


20mLのマイクロ波用試験管(microwavetube)に、2-ブromo-5-フルオロ安息香酸(1.08g、4.93mmol、1.0Cs₂CO₃Cs₂CO₃(3g、9.86mmol、2.0当量)、CuI(0.09g、0.49mmol、0.1当量)及びDMF(10mL)を加えた。N、N'-ジメチルグリシン(0.09g、0.99mmol、0.2当量)を添加し、混合物を120℃で1時間照射した。反応混合物を室温に冷却し、pH5に酸性化した。混合物を濃縮して粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。ESI-MS(m/z): 208.88[M+1]⁺.

【 0 3 5 5 】

化合物 b p : 5 - クロロ - 2 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) 安息香酸

【 化 1 0 9 】



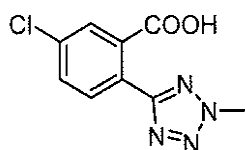
この酸を、5 - フルオロ - 2 - (2 H - テトラゾール - 2 - イル) 安息香酸の記載と同じ一般的プロトコールに従って5 - クロロ - 2 - ヨード安息香酸を用いて調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d , J = 8 . 2 H z , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) . E S I - M S (m / z) : 2 2 4 . 8 8 [M + 1] ⁺ .

10

【 0 3 5 6 】

化合物 b q : 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸

【 化 1 1 0 】

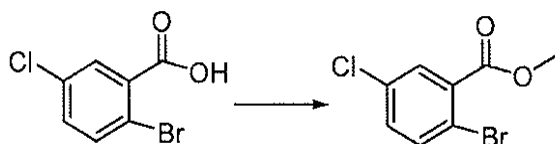


20

【 0 3 5 7 】

工程 1 : 2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸メチル

【 化 1 1 1 】



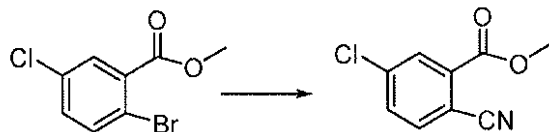
30

M e O H (2 5 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸 (1 0 . 4 g 、 4 4 . 1 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の混合物に氷浴下、S O C l ₂ (4 . 8 m L 、 6 6 . 2 4 m m o l 、 1 . 5 当量) を徐々に添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで 8 0 の油浴で一晩加熱した。反応の完了を分析用 H P L C でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗製物を E t O A c で溶解し、飽和 N a H C O ₃、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた。有機層を濃縮して、さらに精製することなく次の工程のための所望の生成物を得た。

【 0 3 5 8 】

工程 2 : 5 - クロロ - 2 - シアノ安息香酸メチル

【 化 1 1 2 】



40

D M F (4 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸メチル (8 . 2 7 5 g 、 3 3 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 当量) と Z n C N (2 . 0 3 g 、 1 7 . 2 5 m m o l 、 0 . 5 2 当量) との混合物を脱気し、次いで P d (P P h ₃) ₄ (0 . 7 6 7 g 、 0 . 6 6 m m o l 、 0 . 0 2 当量) を添加した。混合物を油浴中 9 0 で一晩加熱した。反応の完了を分析用 H P L C でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粗製物

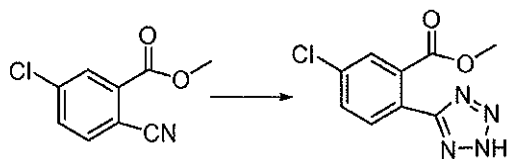
50

を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。

【0359】

工程3：5-クロロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸メチル

【化113】

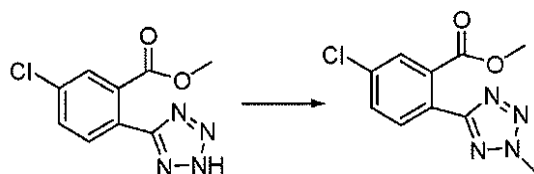


5-クロロ-2-シアノ安息香酸メチル(5.31g、26.11ミリモル、1.0当量)と、NaN₃(5.1g、78.33mmol、3.0当量)と、トルエン(100mL)中のトリエチルアミン塩酸塩(10.8g、78.33mmol、3.0当量)との混合物を100の油浴で一晩加熱した。反応の完了を分析用HPLCでモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。ESI-MS(m/z): 238.98[M+1]⁺。

【0360】

工程4：5-クロロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸メチル

【化114】

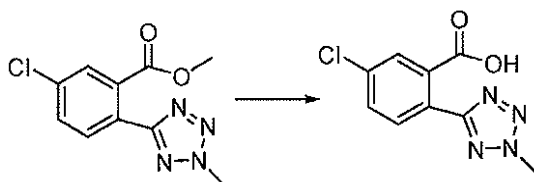


DMF(20mL)中の5-クロロ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸メチル(1.411g、5.91mmol、1.0当量)とK₂CO₃(1.23g、8.87mmol、1.5当量)との混合物にMeI(0.55mL、8.87mmol、1.5当量)を添加した。混合物を50の油浴で一晩撹拌した。反応の完了を分析用HPLCでモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粗製物を得、これをEtOAcで溶解し、水、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄した。有機層を濃縮して粗製物を得、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物である主要画分を得た。ESI-MS(m/z): 252.92[M+1]⁺。

【0361】

工程5：5-クロロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸

【化115】



この酸を、工程2において、化合物az中の5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従い、5-クロロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸メチルを得た。ESI-MS(m/z): 238.90[M+1]⁺。

【0362】

化合物br：5-メチル-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸

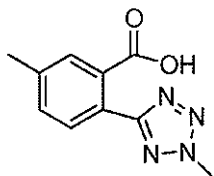
10

20

30

40

【化 1 1 6】

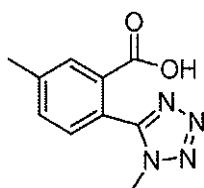


この酸を、化合物 b q 中の 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って 2 - シアノ - 5 - メチル安息香酸メチルを用いて調製した。ESI - MS (m/z) : 218 . 90 [$M + 1$]⁺ .

10

【 0 3 6 3】

化合物 b s : 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸
【化 1 1 7】



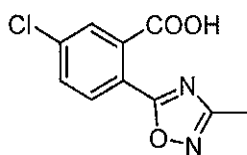
20

この酸を、化合物 b q 中の 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って 2 - シアノ - 5 - メチル安息香酸メチルを調整し、かつ、この反応から少量の異性体を単離した。ESI - MS (m/z) : 218 . 9 [$M + 1$]⁺ .

【 0 3 6 4】

化合物 b t : 5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸

【化 1 1 8】

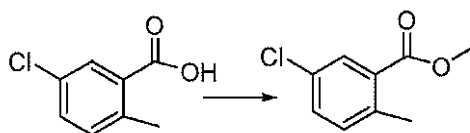


30

【 0 3 6 5】

工程 1 : 5 - クロロ - 2 - メチル安息香酸メチル

【化 1 1 9】



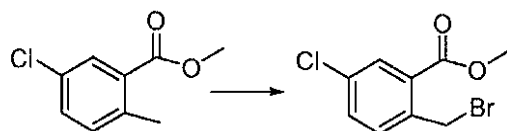
40

この酸を、工程 1 中の 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸についての記載と同じ一般的プロトコールに従って 5 - クロロ - 5 - メチル安息香酸を用いて調製した。

【 0 3 6 6】

工程 2 : 2 - (ブロモメチル) - 5 - クロロ安息香酸メチル

【化 1 2 0】



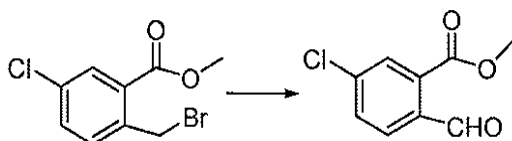
化合物 2 (6 . 9 5 g 、 3 7 . 6 3 、 1 . 0 当量 mmol) 、 N - ブロモコハク酸イミド (7 . 0 3 g 、 3 9 . 5 1 mmol 、 1 . 0 5 当量) 及び四塩化炭素 (5 0 mL) 中の過酸化ベンゾイル (0 . 5 5 g 、 2 . 2 6 mmol 、 0 . 0 6 当量) の混合物を加熱して一晩還流した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粗製物を得、これを EtOAc で溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。

10

【 0 3 6 7 】

工程 3 : 5 - クロロ - 2 - ホルミル安息香酸メチル

【化 1 2 1】



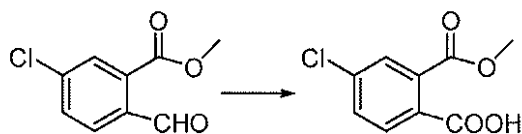
20

DMSO (4 0 mL) 中の 2 - (ブロモメチル) - 5 - クロロ安息香酸メチル (9 . 9 g 、 3 7 . 6 3 mmol 、 1 . 0 当量) 及び N - メチルモルホリンオキシド (1 0 . 0 g 、 9 4 . 0 8 mmol 、 2 . 5 当量) の混合物を RT で一晩撹拌した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。

【 0 3 6 8 】

工程 4 : 4 - クロロ - 2 - (メトキシカルボニル) 安息香酸

【化 1 2 2】



30

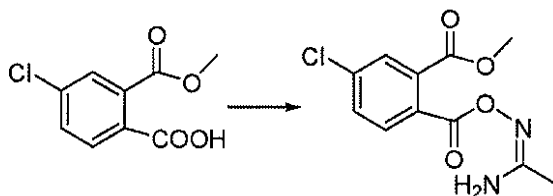
5 - クロロ - 2 - ホルミル安息香酸メチル (3 . 3 g 、 1 6 . 6 0 mmol 、 1 . 0 当量) を t - BuOH (1 6 0 mL) 及び水 (1 6 mL) に溶解した。次いで、2 - メチル - 2 - プテン (8 . 8 mL 、 8 3 . 0 mmol 、 5 当量) 及び 4 NaH₂PO₄ (2 . 0 g 、 1 6 . 6 0 mmol 、 1 . 0 当量) を添加した。撹拌した懸濁液に、室温で NaClO₂ (3 . 8 g 、 3 3 . 2 mmol 、 2 当量) を少量ずつ添加した。室温で 1 時間後、混合物を AcOEt 及び水で希釈し、次いで KHSO₄ 水溶液で約 pH 4 に酸性化した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製物を得、これを精製することなく次の工程に使用した。

40

【 0 3 6 9 】

工程 5 : (Z) - 2 - ((((1 - アミノエチリデン) アミノ) オキシ) カルボニル) - 5 - クロロ安息香酸メチル

【化 1 2 3】



DCM (10 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (メトキシカルボニル)安息香酸 (0.414 g、1.93 mmol、1.0 当量) と DMF (1 滴) との混合物に、0 で塩化オキサリル (0.18 mL、2.101.1 当量) を滴加した。ガス発生が直ちに始まり、5 分後に氷浴を除去した。ガスの発生が止まったとき、混合物を室温でさらに 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗製物を新鮮な DCM (10 mL) に溶解し、N - ヒドロキシアセトアミジン (0.17 g、2.31 mmol、1.2 当量) を数回に分けて処理した後、TEA (0.8 mL、5.79 mmol、3.0 当量) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空下で濃縮して粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(Z) - 異性体と (E) - 異性体の混合物を得た。ESI - MS (m/z) : 270.92 [M + 1]⁺.

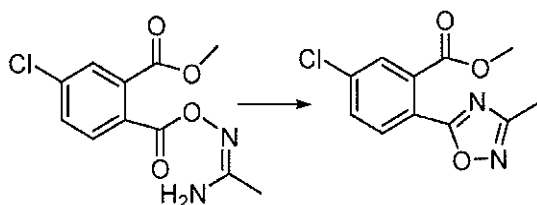
10

【0370】

工程 6 : 5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)安息香酸メチル

20

【化 1 2 4】



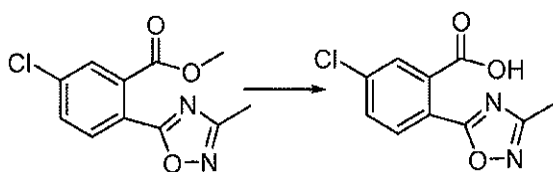
トルエン (10 mL) 中の混合物 (上記の工程から得られた) を一晩還流した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た。ESI - MS (m/z) : 252.94 [M + 1]⁺.

30

【0371】

工程 7 : 5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)安息香酸

【化 1 2 5】



40

この酸を、工程 2 の中の 5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸、化合物 az、についての記載と同じ一般的プロトコルに従って、5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)安息香酸メチルを使用して、調製した。ESI - MS (m/z) : 238.94 [M + 1]⁺.

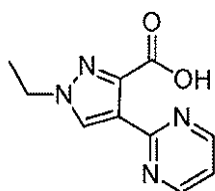
【0372】

化合物 bu : 1 - エチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カル

50

ボン酸

【化126】

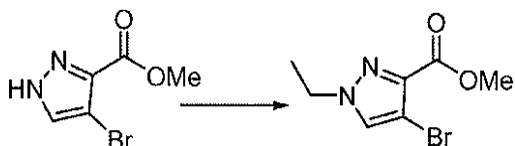


【0373】

工程1：4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

10

【化127】



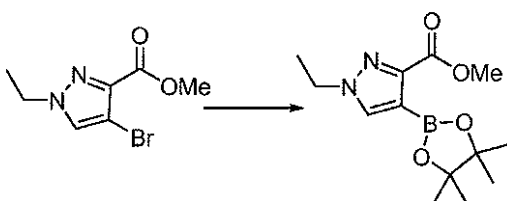
ジクロロメタン(10 mL)中の4-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(1当量)とEtI(1.4当量)とトリエチルアミン(3当量)との溶液を室温で一晩攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、1 M HCl(5 mL)、ブライン(5 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。真空下で溶媒を除去して、表題化合物を無色の油状物として得た。ESI-MS(m/z): 232.62 [$M+H$]⁺

20

【0374】

工程2：1-エチル-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)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

【化128】



30

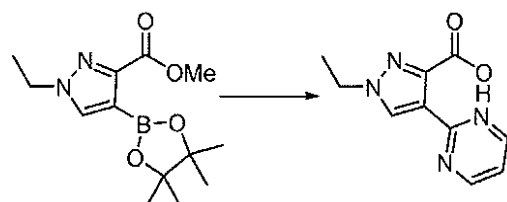
1、4-ジオキサン(10 mL)中のメチル4-ブロモ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1当量)と、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'(1,3,2-ジオキサボロラン)(1当量)と、KOAc(2当量)とPd(dppf) Cl_2 5モル%との混合物を100 で一晩攪拌した。沈殿物を濾過により除去し、濾液をさらに精製することなく次の工程に使用した。ESI-MS(m/z): 281.64 [$M+H$]⁺

【0375】

40

工程3：1-エチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化129】



50

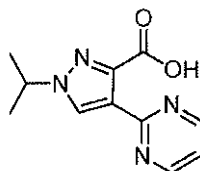
最後の工程からの 1 - エチル - 4 - (4、4、5、5 - テトラメチル - 1、3、2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルに、2 - プロモピリミジン (1 . 1 当量)、 Na_2CO_3 (2 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol %)、1、4 - ジオキサン (20 mL) 及び H_2O (5 mL) を添加した。混合物を 100 で一晩撹拌した。真空下で溶媒を除去した後、残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物を無色の固体として得た。ESI - MS (m / z) : 219 . 18 [M + H]⁺

【 0 3 7 6 】

化合物 b v : 1 - イソプロピル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

10

【 化 1 3 0 】



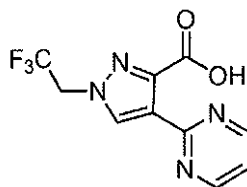
表題化合物 1 - エチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び 2 - ヨードプロパンを使用し、無色の固体として合成した。ESI - MS (m / z) : 232 . 81 [M + H]⁺

20

【 0 3 7 7 】

化合物 b w : 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 - (2、2、2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 化 1 3 1 】



30

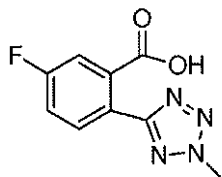
表題化合物を 1 - エチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び 2、2、2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用し、無色の固体として合成した。ESI - MS (m / z) : 272 . 88 [M + H]⁺

【 0 3 7 8 】

化合物 b x : 5 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸

【 化 1 3 2 】

40



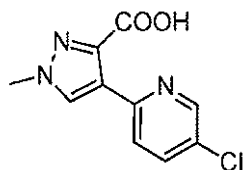
この酸を、化合物 b q 中の 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸についての記載と同じ一般的プロトコルに従って 2 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸メチルを用いて調製した。ESI - MS (m / z) : 222 . 90 [M + 1]⁺

50

【 0 3 7 9 】

化合物 b y : 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 化 1 3 3 】



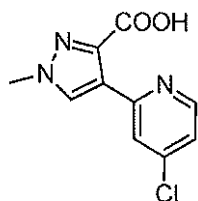
10

表題化合物を化合物 a f についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び5 - クロロ - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジンを使用し、作製した。ESI - MS (m / z) : 237 . 78 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 0 】

化合物 b z : 4 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 化 1 3 4 】



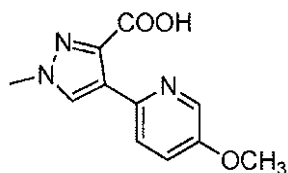
20

表題化合物を化合物 a f についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び4 - クロロ - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジンを使用し、作製した。ESI - MS (m / z) : 237 . 78 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 1 】

化合物 c a : 4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 化 1 3 5 】



30

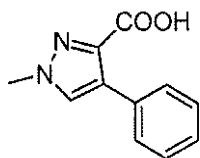
表題化合物を化合物 a f についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び4 - メトキシ - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジンを使用し、作製した。ESI - MS (m / z) : 233 . 94 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 2 】

化合物 c b : 1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

40

【化 1 3 6】



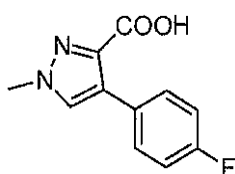
表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及びフェニルボロン酸を使用し、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 0 2 . 8 6 [M + 1] ⁺ .

10

【 0 3 8 3】

化合物 c c : 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 1 3 7】



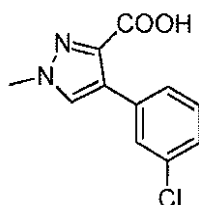
20

表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸を使用し、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 2 0 . 8 4 [M + 1] ⁺

【 0 3 8 4】

化合物 c d : 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 1 3 8】



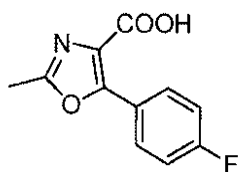
30

表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び (3 - クロロフェニル) ボロン酸を使用し、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 3 6 . 8 6 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 5】

化合物 c e : 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 1 3 9】



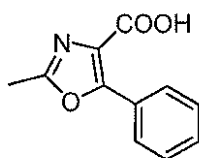
40

表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、5 - ブロモ - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸を使用し、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 2 1 . 8 6 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 6】

50

化合物 c f : 2 - メチル - 5 - フェニルオキサゾール - 4 - カルボン酸
【化 1 4 0】

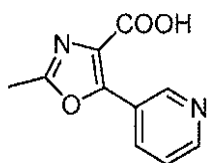


表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、5 - ブロモ - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル及びフェニル硼酸を使用し、作製した。

E S I - M S (m / z) : 2 0 3 . 8 7 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 7 】

化合物 c g : 2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸
【化 1 4 1】

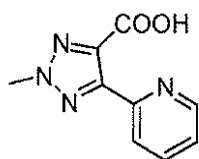


表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、5 - ブロモ - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル及び3 - ピリジル硼酸を使用し、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 0 4 . 9 3 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 8 】

化合物 c h : 2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

【化 1 4 2】

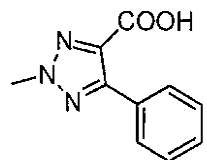


この酸を、化合物 a z 中の5 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸についての記載と同じ一般のプロトコルに従って、2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン及び工程 2 中の5 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸メチルを使用して調製した。E S I - M S (m / z) : 2 0 4 . 9 7 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 8 9 】

化合物 c i : 2 - メチル - 5 - フェニル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

【化 1 4 3】

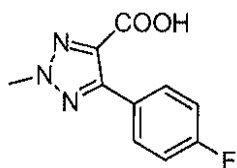


表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、5 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸メチル及びフェニル硼酸を使用し、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 0 3 . 2 0 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 9 0 】

化合物 c j : 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

【 化 1 4 4 】



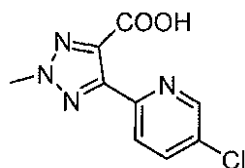
10

表題化合物を化合物 a o についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、5 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸メチル及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸を使用し、作製した。ESI - MS (m / z) : 2 2 1 . 1 9 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 9 1 】

化合物 c k : 5 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸

【 化 1 4 5 】



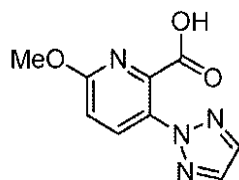
20

この酸を、化合物 a a 中の 4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸についての記載と同じ一般プロトコルに従って、5 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸を使用して調製した。ESI - MS (m / z) : 2 3 8 . 8 1 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 9 2 】

化合物 c l : 6 - メトキシ - 3 - (2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸

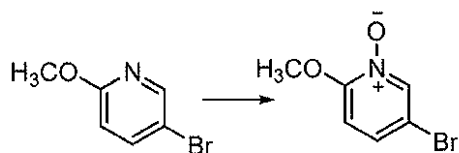
【 化 1 4 6 】



【 0 3 9 3 】

工程 1 : 5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン 1 - オキシド

【 化 1 4 7 】



40

C H C l ₃ 中、5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン (1 当量) の溶液に、M C P B A (4 当量) を添加した。反応物を 1 0 0 ° で 2 時間加温した後、室温まで冷却した。反応物を 0 ° に冷却し、N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液及び飽和 N a H C O ₃ 水溶液でクエンチした。層を分離し、有機層を飽和 N a H C O ₃ 水、ブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濃

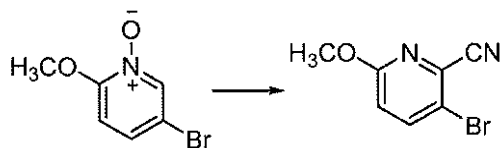
50

縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0394】

工程2：3 - ブロモ - 6 - メトキシピコリノニトリル

【化148】



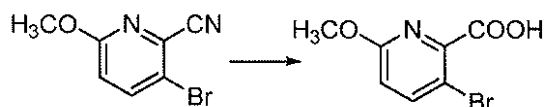
CH₃CN中の5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン1 - オキシド (1当量) の溶液に、TEA (3当量)、続いてTMSCN (4当量) を添加した。反応物を100 で14時間加温し、次いで冷却し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空下で濃縮して表題化合物を得、これをSiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た。ESI - MS (m/z) : 213.19 [M + 1]⁺ .

10

【0395】

工程3：3 - ブロモ - 6 - メトキシピコリン酸

【化149】



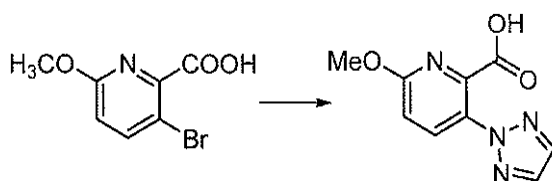
20

EtOH中の3 - ブロモ - 6 - メトキシピコリノニトリル (1当量) の溶液に、NaOH (3当量) を添加した。反応物を100 で12時間加温し、次いで冷却し、2M HClでpHが約4 ~ 5になるまで酸性化した。反応物を濃縮してEtOHを除去し、次いでEtOAc及び水で希釈した。層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。ESI - MS (m/z) : 231.99 [M + 1]⁺ .

【0396】

工程4：6 - メトキシ - 3 - (2H - 1、2、3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸

【化150】



30

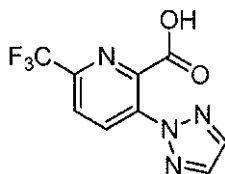
ジオキサン / H₂O (200 / 1) 中の 3 - ブロモ - 6 - メトキシピコリン酸 (1当量)、1、2、3 - トリアゾール (2当量)、(1S、2S) - N1、N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1、2 - ジアミン (0.2当量)、Cs₂CO₃ (2当量) 及びCuI (0.5モル%) の混合物を、を脱気し、100 で4時間加熱した。反応物を室温に冷却し、MeOHで希釈し、AcOHでpH約4 ~ 5に酸性化した。溶媒を真空下で除去して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% DCM / EtOAc) で精製して表題化合物を得た。ESI - MS (m/z) : 221.1、[M + 1]⁺ .

【0397】

化合物cm：3 - (2H - 1、2、3 - トリアゾール - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピコリン酸

40

【化 1 5 1】



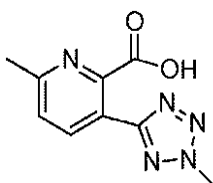
表題化合物を化合物 c 1 についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジンを出発物質として、作製した。E S I - M S (m / z) : 2 5 9 . 1 [M + 1] ⁺ .

10

【 0 3 9 8 】

化合物 c n : 6 - メチル - 3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピコリン酸

【化 1 5 2】



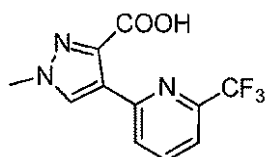
20

この酸を、化合物 b q 中の 5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) 安息香酸についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って 3 - シアノ - 6 - メチルピコリン酸メチルを用いて調製した。E S I - M S (m / z) : 2 2 0 . 2 3 [M + 1] ⁺ .

【 0 3 9 9 】

化合物 c o : 1 - メチル - 4 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 1 5 3】



30

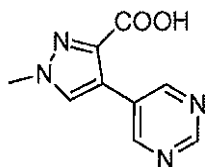
表題化合物を 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、(3 - (メトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸及び 2 - プロモ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジンを使用して合成した。E S I - M S (m / z) : 2 7 2 . 0 5 [M + 1] ⁺ .

【 0 4 0 0 】

化合物 c p : 1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

40

【化 1 5 4】



表題化合物を 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、(3 - (メトキ

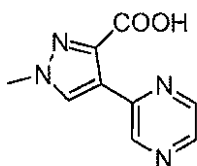
50

シカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸及び 5 - プロモピリミジンを使用して合成した。ESI - MS (m/z): 205.03 [$M+1$]⁺.

【0401】

化合物 c q : 1 - メチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化155】



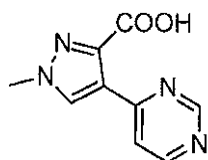
10

表題化合物を 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸についての記載と同じ一般的なプロトコルに従って、(3 - (メトキシカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸及び 2 - プロモピラジンを使用し、合成した。ESI - MS (m/z): 205.03 [$M+1$]⁺.

【0402】

化合物 c r : 1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化156】

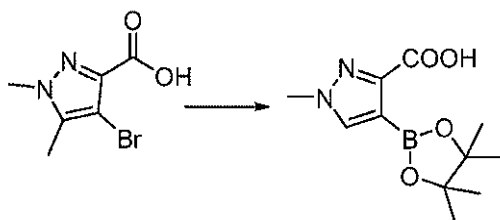


20

【0403】

工程 1 : 1 - メチル - 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) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化157】



30

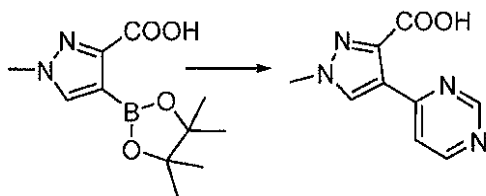
1, 4 - ジオキササン (10 mL) 中、メチル 4 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 当量) と、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (1 当量) と、KOAc (2 当量) と Pd(dppf)Cl₂ (5 mol%) との混合物を 100 で一晩攪拌した。沈殿物を濾過により除去し、濾液をさらに精製することなく次の工程に使用した。ESI - MS (m/z): 267.20 [$M+1$]⁺.

【0404】

工程 2 : 1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

40

【化 1 5 8】

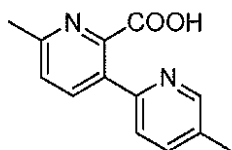


工程 1 からの粗製 1 - メチル - 4 - (4、4、5、5 - テトラメチル - 1、3、2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の溶液に、4 - クロロピリミジン (1 . 1 当量)、 Na_2CO_3 (2 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 モル %)、1、4 - ジオキサン (20 mL) 及び H_2O (5 mL) を添加した。混合物を 100 で一晩撹拌した。真空下で溶媒を除去した後、残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物を無色の固体として得た。ESI - MS (m/z) : 205 . 17 [$M+1$] + .

【 0 4 0 5】

化合物 c s : 5、6' - ジメチル - [2、3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸

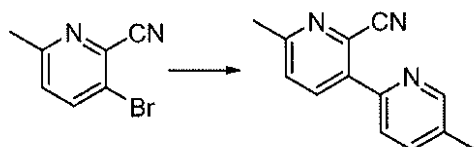
【化 1 5 9】



【 0 4 0 6】

工程 1 : 5、6' - ジメチル - [2、3' - ビピリジン] - 2' - カルボニトリル

【化 1 6 0】

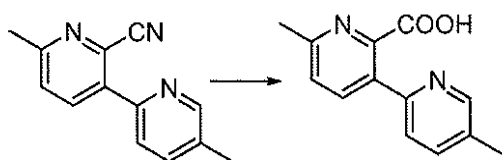


ジオキサン / H_2O (4 : 1) 中の、3 - ブロモ - 6 - メチルピコリノニトリル (1 . 0 当量) と (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ボロン酸 (1 . 3 当量) と K_2CO_3 (3 . 0 当量) との混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol %) を添加した。その混合物を脱気し、マイクロ波反応器中で 120 で 30 分間加熱した。反応の完了を分析用 HPLC でモニターした。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、 H_2O で洗浄し、層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合体した有機層を濃縮して粗製物を得、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た。ESI - MS (m/z) : 210 . 09 [$M+1$] + .

【 0 4 0 7】

工程 2 : 5、6' - ジメチル - [2、3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸

【化 1 6 1】

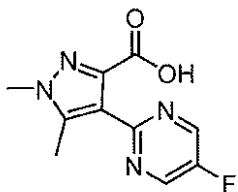


MeOH/H₂O (1/1) 中の 5、6'-ジメチル-[2、3'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル (1.0 当量) と NaOH (5 当量) との混合物を一晩加熱還流した。12 時間後、反応物を濃縮して MeOH を除去した。EtOAc を加え、2 M HCl を pH が約 6 になるまで加えた。層を分離した。水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合体した有機物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、表題の酸をほぼ無色の固体として得、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS (m/z): 229.26 [M+1]⁺.

【0408】

化合物 ct: 4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化162】



表題化合物を化合物 aa についての記載と同じ一般的な手順に従って、4-ブromo-1、5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブチル及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジンを使用し、調製した。ESI-MS (m/z): 236.80 [M+1]⁺.

【0409】

化合物 cu: 6-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリン酸

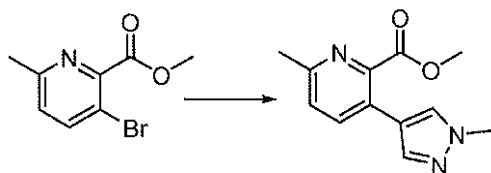
【化163】



【0410】

工程 1: 6-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリン酸メチル

【化164】



DMF/H₂O (5:1) 中の 3-ブromo-6-メチルピコリン酸メチル (1 当量) と (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (1.5 当量) との溶液に、K₂CO₃ (1.5 eq) 及び Pd(PPh₃)₄ (2.5 mol%) を加えた。混合物を脱気し、次いでアルゴン下、80 の油浴中で一晩加熱した。分析 HPLC による判断で反応が完了したとき、反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドで濾過して K₂CO₃ 及び Pd を除去した。濾過ケーキをトルエンで洗浄した。濾液をトルエンで希釈し、H₂O で洗浄し、層を分離した。水層をトルエン (2 回) で抽出した。合体した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して表題化合物を得、これを SiO₂ (EtOAc/ヘキサン) 上のクロマトグラフィーで精製した。ESI-MS (m/z): 213.95 [M+1]⁺.

10

20

30

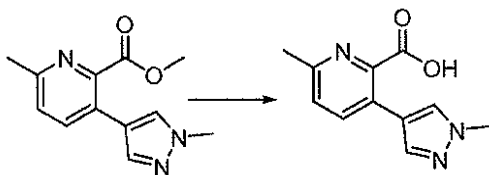
40

50

【0411】

工程2：6-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリン酸

【化165】



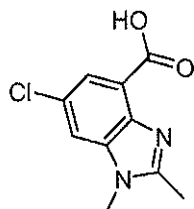
THF / 1 M LiOH (1 / 1 v : v) 中で6-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリン酸メチルを出発物質が分析用HPLCで消費されたと判断されるまで攪拌した。完了したら、反応物をEtOAcで希釈し、1 M HClを加えてpHを約5-6に調整した。層を分離し、水層をEtOAc(2回)で抽出した。合体した有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、表題化合物を固体として得、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS(m/z) : 217.97 [M+1]⁺.

10

【0412】

化合物cv：6-クロロ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボン酸

【化166】



20

MeOH中、2,3-ジアミノ-5-クロロ安息香酸メチル(1 eq)及び1,1,1-トリメトキシエタン(5 eq)の溶液に、NH₂SO₃Hを添加した。反応物を室温で12時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製物をEtOAc中に溶解し、飽和NaHCO₃、水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、真空下で濃縮した。SiO₂(EtOAc/ヘキサン)上でのクロマトグラフィーによる精製により、ベンズイミダゾールを得た。

30

THF中のベンズイミダゾールの溶液に、NaH(1.4当量)を添加した。30分後、MeI(2当量)を添加した。出発物質が分析用HPLCで消費されたと判断されたとき、0.5 M HClで反応を停止させ、EtOAcで希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下濃縮した。粗製N-メチルベンズイミダゾールをSiO₂(EtOAc/ヘキサン)上でのクロマトグラフィーにより精製した。

MeOH/H₂O中、粗製N-メチルベンズイミダゾールの溶液に1 M KOHを添加した。T.L.C.分析により、出発材料が消費されたと判断されるまで、反応物を50に温めた。反応物を室温に冷却し、pHが約5-6になるまで2 M HClで酸性化し、真空下濃縮した。粗製物をEtOAc及び水に溶解し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、表題化合物を淡黄色固体として得た。ESI-MS(m/z) : 225.1 [M+1]⁺.

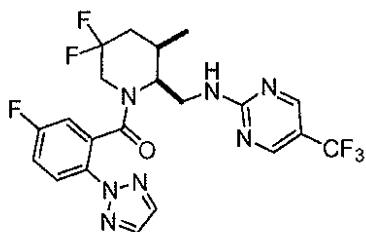
40

【0413】

化合物1及び2の合成

化合物1：((2S,3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【化 1 6 7】

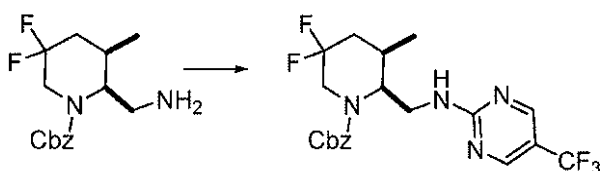


【0 4 1 4】

10

工程 1 : (2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル。

【化 1 6 8】



20

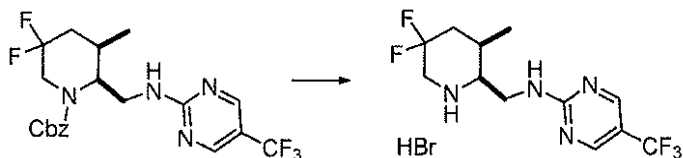
D M F (2 0 m L) 中の (2 S、3 R) - ベンジル 2 - (アミノメチル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) と K_2CO_3 (2 当量) との混合物に 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (2 当量) を加えた。反応物を 80 で 2 時間加温し、逆相分析 H P L C で示されるように出発物質が消費されたと判断した。反応物を冷却し、E t O A c 及び水で希釈した。層を分離し、有機相を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、濃縮した。粗残留物を S i O ₂ (E t O A c / ヘキサン) でのクロマトグラフィーにより精製して、ほぼ無色の油状物として表題化合物を得た。E S I - M S (m / z) : 4 4 5 . 4 [M + 1] ⁺ .

【0 4 1 5】

工程 2 : N - (((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン臭化水素酸塩。

30

【化 1 6 9】



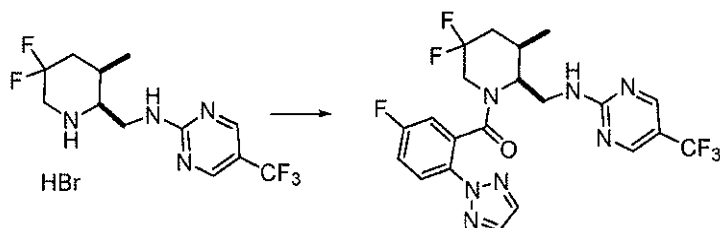
前工程からのカーバメートに H O A c 中の 3 0 % H B r を添加した。H P L C 分析により、出発物質 (s m) が消費されたと判断されるまで、反応液を室温 (1 ~ 2 時間) で攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、表題化合物を淡黄色泡状物として得、これを更に精製することなく使用した。E S I - M S (m / z) : 3 1 1 . 3 [M + 1] ⁺ .

40

【0 4 1 6】

工程 3 : ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - フルオロ (2 H - 1、2、3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【化 1 7 0】



DMF (0.5 mL) 中の N - (((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル
 ピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン
 臭化水素酸塩 (10 mg) に DIEA (3 当量) を、続いて 5 - フルオロ - 2 - (2 H -
 1、2、3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (6 mg) 及び HATU (8 mg) を添
 加した。反応物を室温で 15 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、1 M HCl、飽和
 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗製残留
 物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で精製して、表題化
 合物を無色の油状物として得た。ESI - MS (m / z) : 500.09 [M + 1]⁺.

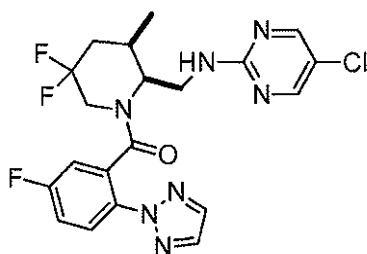
10

【 0 4 1 7 】

化合物 2 : ((2 S、3 R) - 2 - ((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチ
 ル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (5 - フルオロ - 2 - 2
 H - 1、2、3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

20

【化 1 7 1】

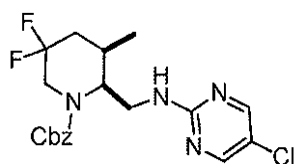


【 0 4 1 8 】

30

工程 1 : (2 S、3 R) - 2 - (((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル
) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル。

【化 1 7 2】



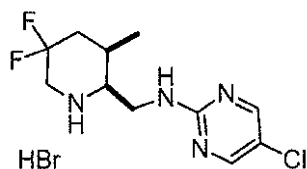
表題化合物を、化合物 1 における記載と同じ一般的な手順に従って、工程 1 で 2、5 -
 ジクロロピリミジンを用いて調製した。ESI - MS (m / z) : 411.2 [M + 1]
⁺.

40

【 0 4 1 9 】

工程 2 : 5 - クロロ - N - (((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリ
 ジン - 2 - イル) メチル) ピリミジン - 2 - アミン

【化 173】



表題化合物を、化合物 1 の工程 2 における記載と同じ一般的プロトコルに従い調製した。

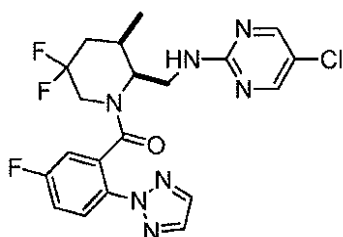
ESI-MS (m/z): 277.1 [$M+1$]⁺.

10

【0420】

工程 3: ((2S, 3R) - 2 - ((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (5 - フルオロ - 2 - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【化 174】



20

表題化合物を、化合物 1 の工程 3 における記載と同じ一般的プロトコルに従い、5 - フルオロ - 2 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸) を使用して調製した。ESI-MS (m/z): 466.19 [$M+1$]⁺.

【0421】

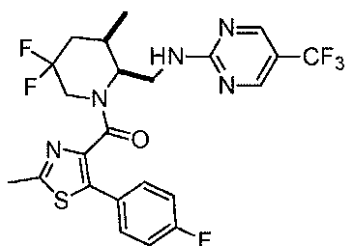
化合物 3 - 15、19 - 53、58 - 98、100 - 101、103 - 119、121 - 161、163 - 203、210 - 211、217 - 219、221、224 - 227、229 - 233、237 - 242、249 - 250、252 - 253 及び 254 は、上に示した化合物 1 と同様な方法で調製した。

30

【0422】

化合物 68: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノン

【化 175】



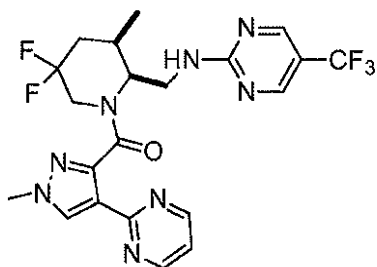
40

¹H NMR (MeOD, 400 MHz) 8.42 (s, 2H)、7.44 - 7.39 (m, 2H)、7.18 - 7.13 (m, 2H)、4.9 - 4.77 (m, 1H)、4.20 (brs, 1H)、3.82 - 3.60 (m, 1H)、3.47 (m, 2H)、3.4 - 3.25 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.0 - 1.75 (m, 2H)、1.35 - 1.1 (m, 2H)、0.87 (d, 3H); ESI-MS (m/z): 530.12 [$M+1$]⁺.

50

【 0 4 2 3 】

化合物 97 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【 化 1 7 6 】



10

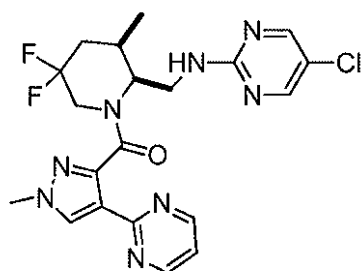
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8 . 8 0 - 8 . 7 9 (m , 2 H) , 8 . 5 4 (s , 0 . 6 H) , 8 . 4 5 - 8 . 4 2 (m , 1 . 4 H) , 8 . 2 0 (s , 0 . 6 H) , 8 . 1 0 (s , 0 . 4 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 0 (m , 0 . 4 H) , 7 . 1 3 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 7 . 0 2 - 7 . 0 (m , 0 . 6 H) , 5 . 2 9 - 5 . 2 6 (m , 0 . 6 H) , 5 . 2 0 - 5 . 0 5 (t , 0 . 4 H) , 4 . 2 5 - 4 . 1 6 (m , 0 . 6 H) , 4 . 1 0 - 4 . 0 5 (m , 0 . 4 H) , 3 . 9 9 (s , 1 . 9 H) , 3 . 9 7 (s , 1 . 1 H) , 3 . 9 - 3 . 7 (m , 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 3 . 4 0 - 3 . 2 5 (m , 0 . 6 H) , 3 . 1 0 - 3 . 0 (m , 0 . 4 H) , 2 . 6 - 2 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 4 - 2 . 1 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 2 0 (d , 1 . 9 H) , 0 . 9 9 (d , 1 . 1 H) ; ESI-MS (m/z) : 497 . 38 [$\text{M} + 1$] $^+$.

20

【 0 4 2 4 】

化合物 98 : ((2 S , 3 R) - 2 - (((5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【 化 1 7 7 】



30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8 . 7 9 - 8 . 7 8 (d , 0 . 6 H) , 8 . 6 3 - 8 . 6 2 (d , 1 . 4 H) , 8 . 4 8 (s , 0 . 3 H) , 8 . 4 - 8 . 3 (b r s , 0 . 5 H) , 8 . 2 6 (s , 0 . 7 H) , 8 . 2 - 8 . 1 (m , 1 . 5 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 1 (m , 0 . 7 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 (m , 0 . 3 H) , 5 . 0 - 4 . 9 5 (m , 0 . 3 H) , 4 . 8 5 - 4 . 7 5 (m , 0 . 7 H) , 4 . 0 - 3 . 9 5 (m , 0 . 7 H) , 3 . 9 1 (s , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 8 (m , 0 . 3 H) , 3 . 6 7 (s , 2 H) , 3 . 7 - 3 . 3 (m , 3 H) , 2 . 1 0 - 1 . 9 5 (m , 3 H) , 1 . 1 0 (d , 1 H) , 0 . 8 0 (d , 2 H) ; ESI-MS (m/z) : 463 . 2 [$\text{M} + 1$] $^+$.

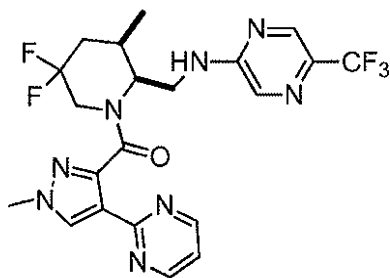
40

【 0 4 2 5 】

化合物 159 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

50

【化 178】



10

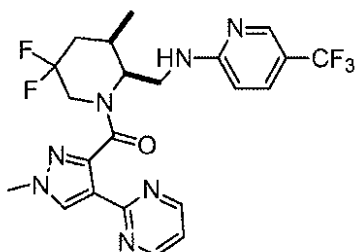
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.71 - 8.69 (d, 0.4 H), 8.62 - 8.60 (d, 1.6 H), 8.43 (s, 0.4 H), 8.18 (s, 1.6 H), 7.95 (brs, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.27 - 7.21 (m, 1 H), 5.0 - 4.79 (m, 1 H), 3.85 (s, 0.5 H), 4.0 - 3.75 (m, 1 H), 3.55 (s, 2.5 H), 3.6 - 3.50 (m, 2 H), 3.40 - 3.30 (m, 1 H), 2.15 - 1.95 (m, 3 H), 1.11 (d, 0.5 H), 0.82 (d, 2.5 H); ESI-MS (m/z): 497.24 [$M+1$] $^+$.

【0426】

化合物 200: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

20

【化 179】



30

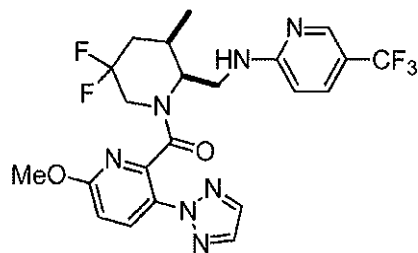
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.73 (d, 0.6 H), 8.64 (d, 1.4 H), 8.5 (s, 0.3 H), 8.45 (brs, 0.3 H), 8.20 (s, 0.7 H), 8.15 (s, 0.7 H), 7.7 - 7.6 (m, 0.3 H), 7.55 - 7.5 (m, 0.7 H), 7.30 - 7.25 (m, 0.3 H), 7.25 - 7.15 (m, 1.7 H), 6.60 - 6.50 (m, 0.3 H), 6.45 - 6.35 (m, 0.7 H), 5.0 - 4.9 (brs, 0.2 H), 4.85 - 4.75 (m, 0.7 H), 3.90 (s, 0.7 H), 3.95 - 3.9 (m, 0.5 H), 3.59 (s, 2.3 H), 3.65 - 3.45 (m, 2.5 H), 3.40 - 3.30 (m, 1 H), 2.20 - 1.95 (m, 3 H), 1.15 (d, 0.7 H), 0.83 (d, 2.3 H); ESI-MS (m/z): 496.15 [$M+1$] $^+$.

40

【0427】

化合物 202: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (6 - メトキシ - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

【化 1 8 0】

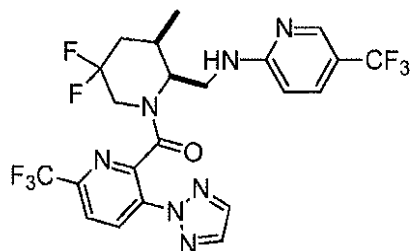


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.38 - 8.14 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.6 - 7.55 (m, 0.5H), 7.55 - 7.45 (m, 0.5H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.6 - 6.35 (m, 2H), 5.2 - 5.05 (m, 0.5H), 5.0 - 4.9 (m, 0.5H), 4.25 - 4.15 (m, 0.5H), 3.98 (s, 1.6H), 3.92 (s, 1.4H), 3.9 - 3.6 (m, 2.5H), 3.5 - 3.35 (m, 0.5H), 3.1 - 2.95 (m, 0.5H), 2.8 - 2.7 (m, 0.5H), 2.5 - 2.4 (m, 0.5H), 2.3 - 2.0 (m, 2H), 1.4 (d, 1.6H), 1.08 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 512.5 [$M+1$] $^+$.

【0428】

化合物 203: (3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)((2S, 3R)-5, 5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化 1 8 1】

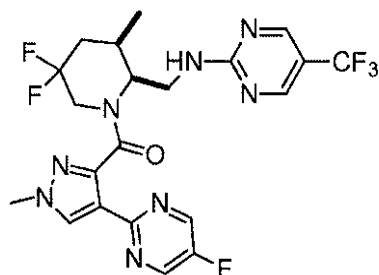


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 3H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 6.6 - 6.4 (m, 2H), 5.2 - 5.1 (m, 0.2H), 4.99 - 4.92 (t, 0.8H), 4.20 - 4.00 (m, 1.5H), 4.0 - 3.7 (m, 0.5H), 3.5 - 3.3 (m, 1H), 3.15 - 3.0 (dd, 1H), 2.70 (brs, 0.8H), 2.5 (brs, 0.2H), 2.3 - 2.2 (m, 1H), 2.1 - 1.95 (m, 1H), 1.2 (d, 0.6H), 1.02 (d, 2.4H); ESI-MS (m/z): 550.2 [$M+1$] $^+$.

【0429】

化合物 217: ((2S, 3R)-5, 5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

【化 1 8 2】

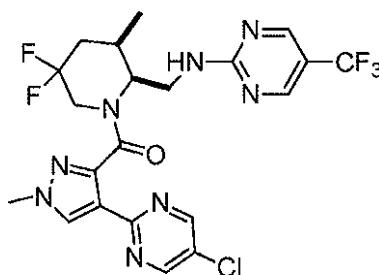


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.8 (s, 1.2 H), 8.7 (s, 0.8 H), 8.6 - 8.45 (m, 2 H), 8.15 (s, 0.6 H), 8.0 (s, 0.4 H), 7.1 (br s, 0.6 H), 6.8 (m, 0.4 H), 5.35 - 5.25 (m, 0.6 H), 5.2 - 5.1 (m, 0.4 H), 4.2 - 4.1 (m, 1 H), 3.98 (s, 1.6 H), 3.97 (s, 1.4 H), 3.9 - 3.75 (m, 1 H), 3.6 - 3.55 (m, 0.6 H), 3.5 - 3.4 (m, 0.4 H), 3.35 - 3.2 (m, 0.6 H), 3.2 - 3.0 (m, 0.4 H), 2.6 - 2.35 (m, 1 H), 2.3 - 2.1 (m, 1 H), 2 - 1.8 (m, 1 H), 1.2 (d, 1.8 H), 1.0 (d, 1.2 H); ESI-MS (m/z): 515.3 [$M+1$] $^+$.

【0430】

化合物 218: (4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化 1 8 3】

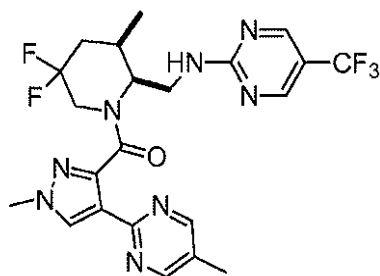


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.85 (s, 1.2 H), 8.75 (s, 0.8 H), 8.6 - 8.4 (m, 2 H), 8.2 (s, 0.6 H), 8.05 (s, 0.4 H), 7.0 (br s, 0.6 H), 6.68 (m, 0.4 H), 5.35 - 5.25 (m, 0.6 H), 5.2 - 5.1 (m, 0.4 H), 4.15 - 4.05 (m, 1 H), 4.07 (s, 1.6 H), 4.06 (s, 1.4 H), 3.9 - 3.75 (m, 1 H), 3.6 - 3.5 (m, 0.6 H), 3.5 - 3.4 (m, 0.4 H), 3.35 - 3.2 (m, 0.6 H), 3.2 - 3.0 (m, 0.4 H), 2.6 - 2.4 (m, 1 H), 2.3 - 2.15 (m, 1 H), 2.05 - 1.8 (m, 1 H), 1.2 (d, 1.8 H), 1.0 (d, 1.2 H); ESI-MS (m/z): 531.3 [$M+1$] $^+$.

【0431】

化合物 219: ((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(1-メチル-4-(5-メチルピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

【化 1 8 4】

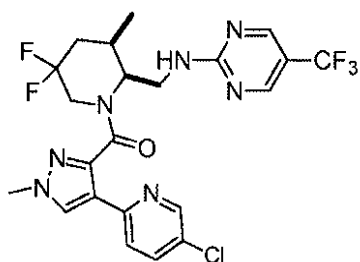


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.75 - 8.65 (m, 0.5 H), 8.65 - 8.6 (m, 1.0 H), 8.55 - 8.5 (m, 0.5 H), 8.5 - 8.4 (m, 1.5 H), 8.25 - 8.15 (m, 0.5 H), 7.95 - 7.85 (m, 0.5 H), 7.75 - 7.2 (m, 0.5 H), 6.95 - 6.65 (m, 0.5 H), 5.35 - 5.3 (m, 0.5 H), 4.85 - 4.75 (m, 0.5 H), 4.5 - 4.45 (m, 0.5 H), 4.05 - 3.90 (m, 1.0 H), 3.89 (s, 1.0 H), 3.8 - 3.65 (m, 1.0 H), 3.61 (s, 2.0 H), 2.25 (s, 1.0 H), 2.23 (2.0 H), 2.05 - 1.9 (m, 3.0 H), 1.5 - 1.4 (m, 1.0 H), 1.11 (d, 1.0 H), 0.86 (d, 2.0 H) ppm; ESI-MS (m/z): 511.3 [M+1] $^+$.

【0 4 3 2】

化合物 2 2 1: (4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ((2 S, 3 R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン

【化 1 8 5】

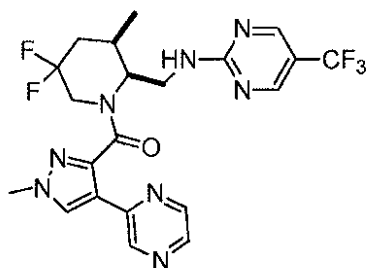


$^1\text{H NMR}$ (d_6 - DMSO, 400 MHz) 8.7 - 8.5 (m, 1 H), 8.4 (m, 1.3 H), 8.35 (s, 0.3 H), 8.3 (m, 0.7 H), 8.2 (s, 0.7 H), 8.0 (m, 0.7 H), 7.9 (dd, 0.3 H), 7.8 (m, 0.3 H), 7.8 (dd, 0.7 H), 7.5 (d, 0.3 H), 7.35 (d, 0.7 H), 5.1 (m, 0.3 H), 4.8 (m, 0.7 H), 3.9 (s, 0.8 H), 3.7 (s, 2.2 H), 3.6 - 3.3 (m, 3 H), 2.2 - 1.9 (m, 3 H), 1.1 (d, 0.6 H), 0.9 (d, 2.4 H); ESI-MS (m/z): 529.9 [M+1] $^+$.

【0 4 3 3】

化合物 2 2 4: ((2 S, 3 R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 1 8 6】

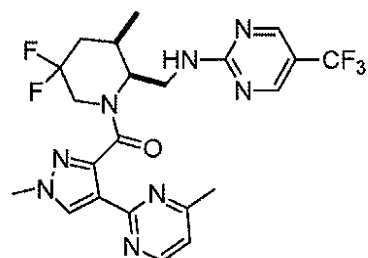


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.8 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.5 - 8.3 (m, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.3 (m, 0.6H), 6.35 (m, 0.4H), 5.3 - 5.0 (m, 3H), 4.3 (m, 0.5H), 4.0 (s, 1.5H), 3.9 (s, 1.5H), 3.9 - 2.7 (m, 0.5H), 3.5 - 3.3 (m, 0.5H), 3.1 - 3.0 (m, 0.5H), 2.4 - 2.3 (m, 1H), 2.2 - 1.9 (m, 2H), 1.2 (d, 1.5H), 1.0 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 497.32 [$M+1$] $^+$.

【0434】

化合物 225: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 1 8 7】

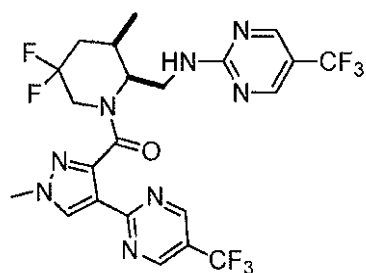


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.7 (d, 1.2H), 8.65 (d, 0.8H), 8.6 - 8.4 (m, 2H), 8.2 (s, 0.6H), 8.1 (s, 0.4H), 7.4 (brs, 0.6H), 7.2 (m, 0.4H), 5.3 - 5.2 (m, 0.6H), 5.2 - 5.1 (m, 0.4H), 4.25 - 4.15 (m, 0.6H), 4.1 - 4.0 (m, 0.4H), 3.97 (s, 3H), 3.9 - 3.75 (m, 1H), 3.6 - 3.45 (m, 1H), 3.4 - 3.35 (m, 0.6H), 3.15 - 3.0 (m, 0.4H), 2.5 (s, 1.8), 2.49 (s, 1.2H), 2.45 - 1.7 (m, 3H), 1.2 (d, 1.8H), 1.0 (d, 1.2H); ESI-MS (m/z): 511.4 [$M+1$] $^+$.

【0435】

化合物 226: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 1 8 8】



10

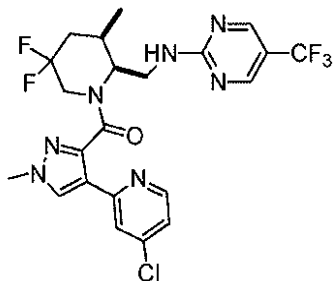
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) 9.2 (s, 0.6 H), 9.0 (s, 1.4 H), 8.75 (m, 0.5 H), 8.6 (m, 0.5 H), 8.42 (br s, 1.4 H), 8.3 (br s, 0.6 H), 7.8 (m, 0.7 H), 7.6 (m, 0.3 H), 5.2 (m, 0.3 H), 4.85 (m, 0.7 H), 4.05 (m, 1 H), 3.95 (s, 0.8 H), 3.8 (s, 2.2 H), 3.8 - 3.4 (m, 3 H), 2.2 - 1.9 (m, 3 H), 1.2 (d, 0.8 H), 0.85 (d, 2.2 H); ESI-MS (m/z): 565.3 [$M+1$] $^+$.

【0436】

化合物 227: (4-(4-クロロピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)((2S, 3R)-5, 5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

20

【化 1 8 9】



30

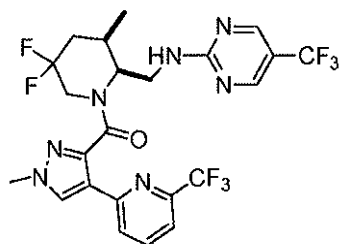
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz) 8.55 - 8.35 (m, 3 H), 8.2 (s, 1 H), 8.0 (m, 0.8 H), 7.8 (m, 0.2 H), 7.6 (d, 0.2 H), 7.45 (d, 0.8 H), 7.4 (dd, 0.2 H), 7.3 (dd, 0.8 H), 5.1 (m, 0.2 H), 4.8 (m, 0.8 H), 4.3 (m, 1 H), 3.7 (s, 0.8 H), 3.4 (s, 2.2 H), 3.6 - 3.3 (m, 3 H), 2.2 - 2.0 (m, 3 H), 1.15 (d, 0.6 H), 0.9 (d, 2.4 H); ESI-MS (m/z): 530.3 [$M+1$] $^+$.

【0437】

化合物 229: ((2S, 3R)-5, 5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(1-メチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

40

【化 190】

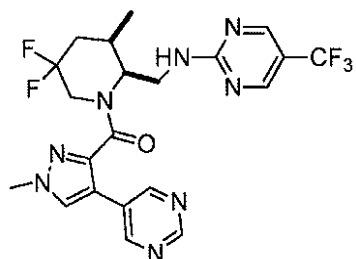


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.6 - 8.4 (m, 2H), 8.1 (s, 0.7H), 8.05 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.9 - 7.7 (m, 1H), 7.6 - 7.5 (m, 1H), 7.4 (brs, 0.7H), 5.9 (brs, 0.3H), 5.3 - 5.1 (m, 1H), 4.4 - 4.3 (m, 0.7H), 4.2 - 3.9 (m, 1.2H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.7 - 3.4 (m, 1.4H), 3.2 - 3.0 (m, 0.7H), 2.5 - 2.1 (m, 2H), 2.1 - 1.7 (m, 1H), 1.2 (d, 1H), 1.0 (d, 2H); ESI-MS (m/z): 563.7 [$M+1$] $^+$.

【0438】

化合物 230: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化 191】

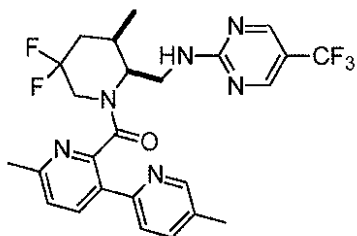


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.1 (brd, 1H), 8.9 - 8.7 (m, 2H), 8.6 - 8.4 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.25 (brs, 0.5H), 5.9 (brs, 0.5H), 5.2 - 5.1 (m, 0.5H), 5.1 - 5.0 (m, 0.5H), 4.7 - 4.6 (m, 0.5H), 4.5 - 4.4 (m, 0.5H), 4.2 - 3.9 (m, 1H), 4.05 (s, 1.5H), 3.9 (s, 1.5H), 3.9 - 2.7 (m, 0.5H), 3.7 - 3.5 (m, 1.5H), 3.2 - 3.0 (m, 0.5H), 2.4 - 1.8 (m, 3H), 1.2 (d, 1.6H), 1.0 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 496.8 [$M+1$] $^+$.

【0439】

化合物 231: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - イル) メタノン

【化 1 9 2】

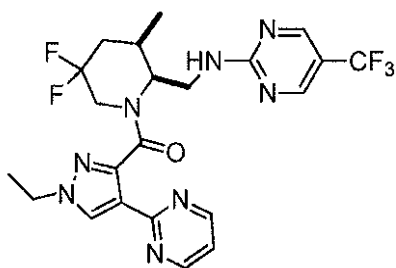


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.8 (br s, 1H), 8.5 (s, 3H), 7.95 (d, 1H), 7.6 - 7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 5.1 - 5.0 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.9 - 3.8 (m, 1H), 3.45 - 3.4 (m, 1H), 3.1 - 2.9 (m, 1H), 2.9 - 2.8 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.1 - 2.0 (m, 2H), 1.0 (d, 3H); ESI-MS (m/z): 521.3 $[M+1]^+$.

【0440】

化合物 232: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - エチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 1 9 3】

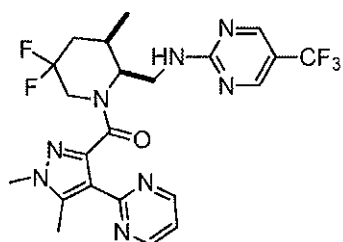


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.9 (s, 2H), 8.6 - 8.3 (m, 3H), 7.4 - 7.0 (m, 2H), 5.4 - 5.3 (m, 0.5H), 5.2 - 5.1 (0.5H), 4.4 - 4.3 (m, 2H), 4.3 - 4.1 (m, 1H), 4.0 - 3.8 (m, 1H), 3.6 - 3.1 (m, 2H), 2.5 - 2.0 (m, 3H), 1.7 - 1.6 (m, 3H), 1.2 (d, 1.6H), 1.0 (d, 1.4H); ESI-MS (m/z): 511.0 $[M+1]^+$.

【0441】

化合物 233: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1, 5 - ジメチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 1 9 4】



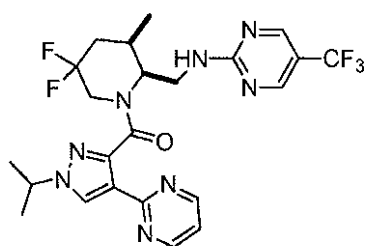
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.9 - 8.8 (m, 2H), 8.6 - 8.45 (m, 2H), 7.6 (br s, 0.6H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6

. 85 - 6.8 (m, 0.4 H)、5.35 - 5.3 (m, 0.4 H)、5.2 - 5.1 (m, 0.6 H)、4.2 - 4.1 (m, 1 H)、4.0 - 3.8 (m, 1 H)、3.9 (s, 3 H)、3.6 - 3.55 (m, 0.4 H)、3.5 - 3.4 (m, 0.6 H)、3.3 - 3.2 (m, 0.4 H)、3.1 - 3.0 (m, 0.6 H)、2.8 (s, 1.3 H)、2.7 (s, 1.7 H)、2.6 - 2.5 (m, 0.6 H)、2.5 - 2.4 (m, 0.4 H)、2.3 - 2.15 (m, 1 H)、2.1 - 1.8 (m, 1 H)、1.2 (d, 1.3 H)、1.05 (d, 1.7 H); ESI-MS (m/z): 511.1 [M + 1]⁺.

【0442】

化合物237: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - イソプロピル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化195】

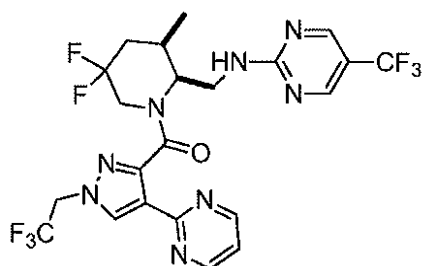


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.80 - 8.78 (m, 2 H)、8.54 - 8.42 (m, 2 H)、8.25 - 8.14 (m, 1 H)、7.12 - 7.08 (m, 1 H)、5.3 - 5.2 (m, 0.5 H)、5.15 - 5.05 (m, 0.5 H)、4.60 - 4.54 (m, 1 H)、4.2 - 4.1 (m, 0.5 H)、4.1 - 4.0 (m, 0.5 H)、3.85 - 3.75 (m, 1 H)、3.55 - 3.35 (m, 1 H)、3.35 - 2.95 (m, 1 H)、2.6 - 2.35 (m, 1 H)、2.3 - 2.05 (m, 1 H)、1.57 (d, 6 H)、1.19 (d, 1.7 H)、0.98 (m, 1.3 H) ppm; ESI-MS (m/z): 525.40 [M + 1]⁺.

【0443】

化合物238: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (4 - ピリミジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化196】



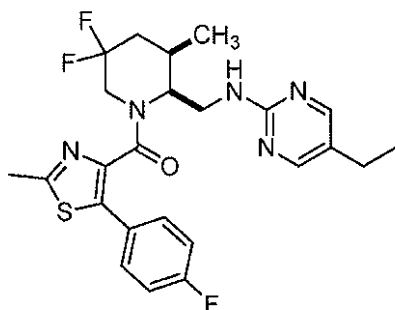
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.86 - 8.83 (m, 2 H)、8.54 - 8.38 (m, 2 H)、8.35 (s, 0.5 H)、8.22 (s, 0.5 H)、7.19 - 7.13 (m, 1 H)、7.1 - 7.0 (m, 0.5 H)、6.85 - 6.75 (m, 0.5 H)、5.3 - 5.2 (m, 0.5 H)、5.15 - 5.05 (m, 0.5 H)、4.84 - 4.72 (m, 2 H)、4.15 - 4.0 (m, 0.5 H)、4.0 - 3.95 (m, 0.5 H)、3.8 - 3.7 (m, 1 H)、3.6 - 3.5 (m, 0.5 H)

)、3.5 - 3.4 (m、0.5 H)、3.4 - 3.35 (m、0.5 H)、3.15 - 3.0 (m、0.5 H)、2.6 - 2.5 (m、0.5 H)、2.4 - 2.3 (m、0.5 H)、2.25 - 2.1 (m、1 H)、1.20 (d、1.5 H)、0.98 (d、1.5 H) ppm; ESI-MS (m/z): 565.70 [M+1]⁺.

【0444】

化合物239: ((2S, 3R) - 2 - ((5 - エチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノン

【化197】

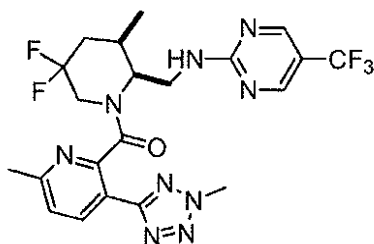


¹H NMR (MeOD, 400 MHz) 8.03 (s, 2.0 H)、7.40 - 7.36 (m, 2.0 H)、7.16 - 7.08 (m, 2.0 H)、4.85 - 4.75 (m, 1.0 H)、4.3 - 4.2 (m, 1.0 H)、4.45 - 4.4 (m, 2.0 H)、3.30 (s, 2.0 H)、2.5 - 2.4 (m, 5.0 H)、1.9 - 1.8 (m, 2.0 H)、1.18 (t, 3.0 H)、0.88 (d, 3.0 H) ppm; ESI-MS (m/z): 490.43 [M+1]⁺.

【0445】

化合物240: ((2S, 3R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン

【化198】



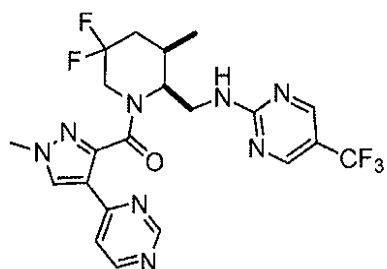
表題化合物を、化合物1における記載と同じ一般的な手順に従って、工程3で6 - メチル - 3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピコリン酸を用いて調製した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.43 (s, 2.0 H)、8.31 (d, 1.0 H)、7.31 (d, 1.0 H)、5.35 - 5.25 (m, 1.0 H)、5.05 - 4.95 (m, 1.0 H)、4.31 (s, 3.0 H)、3.95 - 3.85 (m, 1.0 H)、3.85 - 3.75 (m, 1.0 H)、3.4 - 3.3 (m, 1.0 H)、3.1 - 2.95 (m, 1.0 H)、2.69 (s, 3.0 H)、1.6 - 1.5 (m, 1.0 H)、0.93 (d, 3.0 H) ppm; ESI-MS (m/z): 512.4 [M+1]⁺.

【0446】

化合物241: ((2S, 3R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル)

(1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【化 1 9 9】

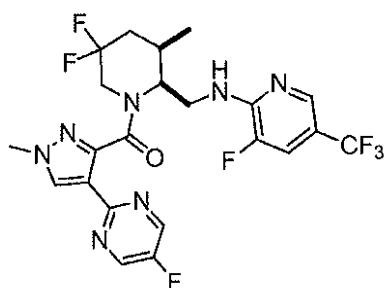


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 9.20 (s , 1 H) , 8.65 - 8.62 (m , 1 H) , 8.55 - 8.4 (m , 2 H) , 8.10 (s , 0.6 H) , 8.03 (s , 0.4 H) , 7.52 - 7.50 (m , 0.6 H) , 7.44 - 7.42 (m , 0.4 H) , 6.4 - 6.3 (m , 0.4 H) , 5.3 - 5.2 (m , 0.4 H) , 5.15 - 5.05 (m , 0.6 H) , 4.3 - 4.2 (m , 0.6 H) , 4.01 (s , 1.6 H) , 3.95 (s , 1.4 H) , 3.92 - 3.8 (m , 2 H) , 3.55 - 3.4 (m , 1.3 H) , 3.15 - 3.0 (m , 0.7 H) , 2.5 - 2.35 (m , 0.4 H) , 2.35 - 2.25 (m , 0.6 H) , 2.2 - 2.1 (m , 1.3 H) , 1.21 (d , 1.4 H) , 1.01 (d , 1.6 H) ppm ; ESI - MS (m / z) : 497.3 [M + 1] $^+$.

【 0 4 4 7 】

化合物 2 4 2 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 2 - (((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)) メタノン

【化 2 0 0】

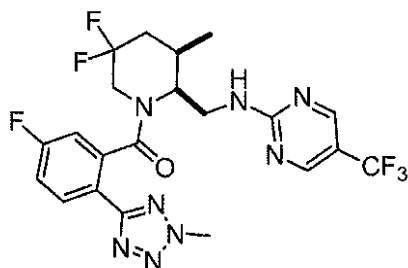


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.50 (s , 0.9 H) , 8.41 (s , 0.6 H) , 8.20 (s , 0.4 H) , 8.13 (s , 0.5 H) , 8.09 (s , 0.3 H) , 8.02 (s , 0.4 H) , 7.31 - 7.27 (m , 1.0 H) , 6.57 (brs , 0.5 H) , 6.25 (brs , 0.3 H) , 5.25 - 5.05 (m , 0.9 H) , 4.15 - 4.05 (m , 1.0 H) , 3.97 (d , 3.0 H) , 3.8 - 3.65 (m , 1.0 H) , 3.45 - 3.3 (m , 1.0 H) , 3.2 - 3.0 (m , 0.8 H) , 2.4 - 2.35 (m , 1.0 H) , 2.25 - 2.2 (m , 0.7 H) , 2.2 - 2.1 (m , 1.0 H) , 2.05 - 1.95 (m , 1.0 H) , 1.22 (d , 1.3 H) , 0.98 (d , 1.7 H) ppm ; ESI - MS (m / z) : 532.3 [M + 1] $^+$.

【 0 4 4 8 】

化合物 2 5 2 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (5 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル)) メタノン

【化 2 0 1】

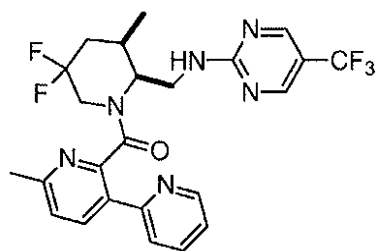


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.5 - 8.4 (m, 1.8 H), 8.4 - 8.3 (m, 0.2 H), 8.2 - 8.1 (m, 0.6 H), 8.1 - 8.0 (m, 0.4 H), 7.2 - 7.1 (m, 0.4 H), 7.1 - 7.0 (m, 0.6 H), 7.0 - 6.9 (m, 1 H), 5.4 - 5.25 (m, 0.8 H), 5.1 - 5.0 (m, 0.8 H), 4.37 (s, 2.0 H), 4.28 (s, 1.0 H), 4.2 - 4.1 (m, 0.8 H), 3.7 - 3.6 (m, 1 H), 3.5 - 3.4 (m, 1.8 H), 2.35 - 2.2 (m, 1 H), 2.2 - 2.05 (m, 1 H), 2.0 - 1.9 (m, 2 H), 1.85 - 1.7 (m, 2.0 H), 1.6 - 1.5 (m, 2 H), 1.10 (d, 2.0 H), 1.02 (d, 1.0 H) ppm; ESI-MS (m/z): 515.00 [$M+1$] $^+$.

【0 4 4 9】

化合物 16: ((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-2'-イル)メタノン

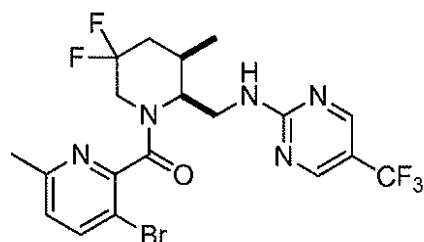
【化 2 0 2】



【0 4 5 0】

工程 1: (3-ブromo-6-メチルピリジン-2-イル)((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化 2 0 3】



表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、3-ブromo-6-メチルピコリン酸を用いて調製した。ESI-MS (m/z): 508.06 / 510.08 [$M+1$] $^+$.

【0 4 5 1】

工程 2: ((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフ

ルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(6'-メチル-[2,3'-ピピリジン]-2'-イル)メタノン

DMF中、(3-ブromo-6-メチルピリジン-2-イル)((2S,3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン(1当量)及び2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(1.2当量)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(10mol%)を添加した。反応混合物をマイクロ波反応器中、120 で2時間加熱し、次いで混合物を冷却し、濃縮した。粗製物をEtOAcで溶解し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。粗製物をSiO₂、(EtOAc/ヘキサン)でのクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。ESI-MS(m/z): 507.2 [M+1]⁺.

10

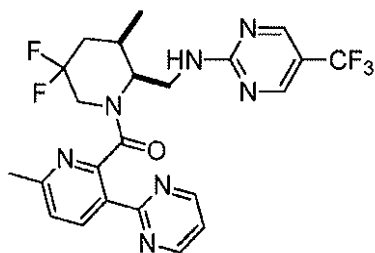
【0452】

化合物17、54及び99は、化合物16の方法と同様の方法で調製した。

【0453】

化合物17: ((2S,3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【化204】



20

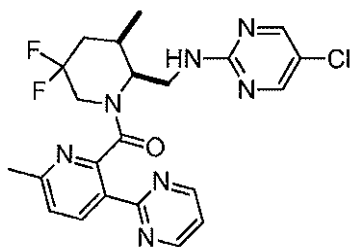
¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz) 8.81-8.79(m, 2H), 8.6(b r s, 1H), 8.55-8.50(m, 2H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 5.15-5.05(m, 1H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.9-3.8(m, 1H), 3.4-3.35(m, 1H), 3.15-2.95(m, 1H), 2.85-2.8(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.25-2.2(m, 1H), 2.05-2.0(m, 1H), 1.00(d, 3H) ppm; ESI-MS(m/z): 508.03 [M+1]⁺.

30

【0454】

化合物18: ((2S,3R)-2-(((5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-5,5-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)(6-メチル-3-ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【化205】



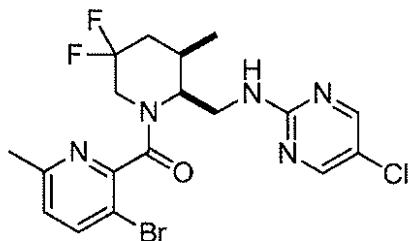
40

【0455】

工程1: (3-ブromo-6-メチルピリジン-2-イル)((2S,3R)-2-(((5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-5,5-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)メタノン

50

【化 2 0 6】



表題化合物を、化合物 1 における記載と同じ一般的な手順に従って、工程 1 において 2、5 - ジフルオロピリミジン、及び工程 3 において 3 - プロモ - 6 - メチルピコリン酸を用いて調製した。ESI - MS (m/z): 473.93 / 475.81 [$M+1$]⁺.

【0456】

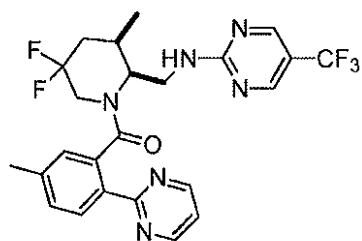
工程 2: ((2S, 3R) - 2 - ((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン

表題化合物を、化合物 16 における工程 2 の記載と同じ一般的な手順に従って、2 - (トリブチルスタンニル) ピリミジンを用いて調製した。ESI - MS (m/z): 474.05 [$M+1$]⁺.

【0457】

化合物 55: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

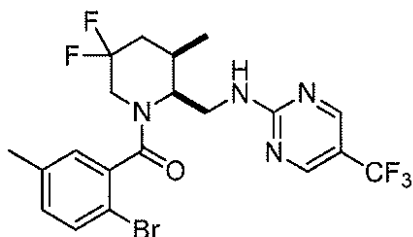
【化 2 0 7】



【0458】

工程 1: (2 - プロモ - 5 - メチルフェニル) ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 0 8】



表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、2 - プロモ - 5 - メチル安息香酸を用いて調製した。ESI - MS (m/z): 507.0 / 509.0 [$M+1$]⁺.

【0459】

工程 2: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフ

ルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン

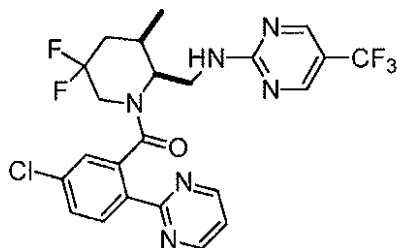
表題化合物を、化合物16における工程2の記載と同じ一般的な手順に従って、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジンを用いて調製した。ESI-MS(m/z): 506.94 [$M+1$]⁺.

【0460】

化合物56:(5-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((2S,3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化209】

10

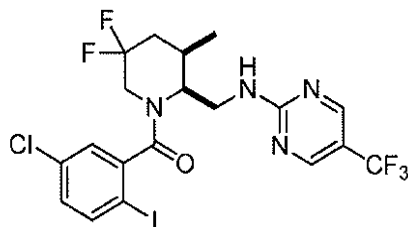


【0461】

工程1:(5-クロロ-2-ヨードフェニル)((2S,3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化210】

20



30

表題化合物を、化合物1における工程3の記載と同じ一般的な手順に従って、2-プロモ-5-クロロ安息香酸を用いて調製した。ESI-MS(m/z): 575.0 [$M+1$]⁺.

【0462】

工程2:(5-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((2S,3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

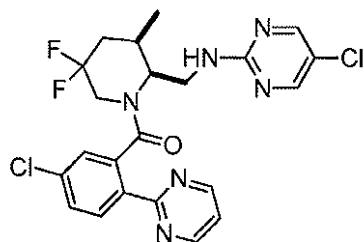
表題化合物を、化合物16における工程2の記載と同じ一般的な手順に従って、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジンを用いて調製した。ESI-MS(m/z): 526.92 [$M+1$]⁺.

【0463】

化合物57:(5-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((2S,3R)-2-(((5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-5,5-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)メタノン

40

【化 2 1 1】

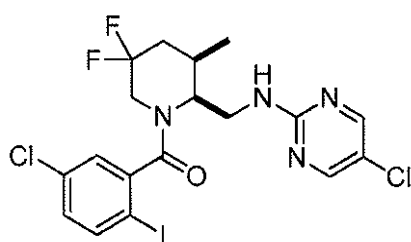


【 0 4 6 4】

10

工程 1 : (5 - クロロ - 2 - ヨードフェニル) ((2 S、3 R) - 2 - (((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 1 2】



20

表題化合物を、化合物 1 における記載と同じ一般的な手順に従って、工程 1 において 2、5 - ジクロロピリミジン、及び工程 3 において 2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸を用いて調製した。ESI - MS (m / z) : 540 . 93 [M + 1] ⁺ .

【 0 4 6 5】

工程 2 : (5 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((2 S、3 R) - 2 - (((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メタノン

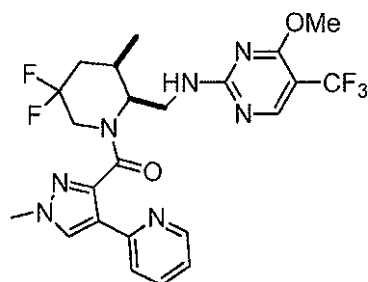
表題化合物を、化合物 16 における工程 2 の記載と同じ一般的な手順に従って、2 - (トリブチルスタンニル)ピリミジンを用いて調製した。ESI - MS (m / z) : 493 . 3 [M + 1] ⁺ .

30

【 0 4 6 6】

化合物 102 : ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 2 - (((4 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化 2 1 3】



40

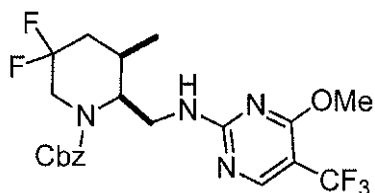
【 0 4 6 7】

工程 1 : (2 S、3 R) - ベンジル 5、5 - ジフルオロ - 2 - (((4 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 3 - メチルピペリジ

50

ン - 1 - カルボキシラート

【化 2 1 4】

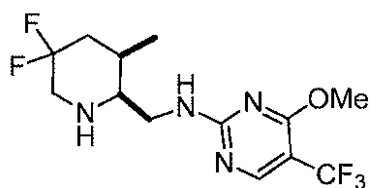


表題化合物を、化合物 1 における工程 1 の記載と同じ一般的な手順に従って、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジンを用いて調製した。ESI - MS (m/z): 475.22 [$M+1$]⁺.

【0468】

工程 2: N - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン

【化 2 1 5】



((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - ((4 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルと 10% Pd/C と EtOAc との混合物を水素バルーン下で撹拌した。

TLC 分析により、出発物質が消費されたと判断された時、反応混合物をセライトパッドで濾過し、EtOAc で洗浄した。有機物を真空中で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。ESI - MS (m/z): 341.06 [$M+1$]⁺.

【0469】

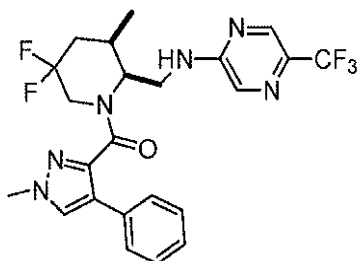
工程 3: ((2S, 3R) - 2 - ((5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (5 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、1 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて調製した。ESI - MS (m/z): 526.2 [$M+1$]⁺.

【0470】

化合物 120: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化 2 1 6】



10

20

30

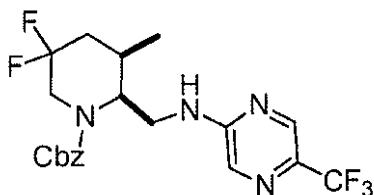
40

50

【 0 4 7 1 】

工程 1 : (2 S , 3 R) - ベンジル 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル] カルボキシレート

【 化 2 1 7 】



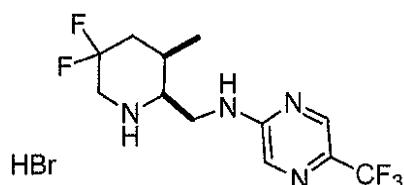
10

表題化合物を、化合物 1 における工程 1 の記載と同じ一般的な手順に従って、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピラジンをを用いて調製した。ESI - MS (m / z) : 445 . 4 [M + 1] ⁺

【 0 4 7 2 】

工程 2 : N - (((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - アミン臭化水素酸塩

【 化 2 1 8 】



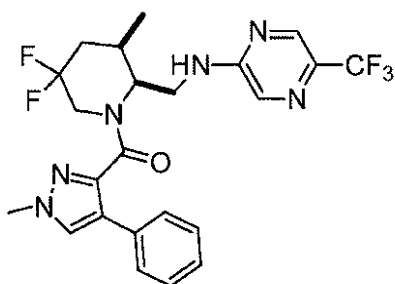
20

表題化合物を、化合物 1 における、工程 2 の記載と同じ一般的な手順に従って調製した。ESI - MS (m / z) : 311 . 3 [M + 1] ⁺ .

【 0 4 7 3 】

工程 3 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【 化 2 1 9 】



40

表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて調製した。

¹ H NMR (C D C l ₃ , 400 MHz) 8 . 15 (s , 0 . 25 H) , 8 . 05 (s , 0 . 75 H) , 7 . 8 (s , 0 . 75 H) , 7 . 7 (s , 0 . 25 H) , 7 . 2 - 7 . 1 (m , 6 H) , 6 . 4 (m , 0 . 8 H) , 5 . 1 (m , 0 . 2 H) , 5 . 0 (m , 0 . 26 H) , 4 . 75 (m , 0 . 75 H) , 3 . 7 - 3 . 8 (m , 1 H) , 3 . 65 (s , 0 . 8 H) , 3 . 60 (s , 2 . 2 H) , 3 . 4 - 3 . 3 (m , 2 H) , 2 . 75 - 2 . 9 (m , 1 H) , 1 . 8 (m , 1 H) , 1 . 3 - 1 . 5 (m , 2 H) , 1 . 0 (d , 0 . 85 H) , 0 . 70 (d , 2 . 15 H) ; ESI - MS (m / z) : 495 . 07 [M +

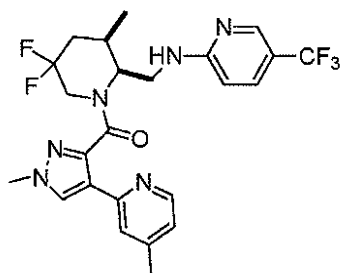
50

1] ⁺.

【0474】

化合物162: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化220】

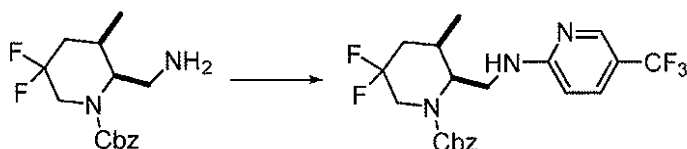


10

【0475】

工程1: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル)カルボン酸ベンジル

【化221】



20

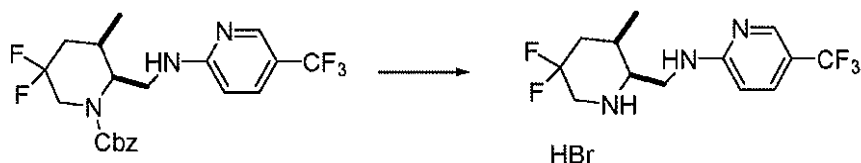
DMF (20 mL) 中の ((2S, 3R) - ベンジル 2 - (アミノメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) と K₂CO₃ (2 当量) との混合物に、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (3 当量) を添加した。反応物を 80 で 2 時間加温し、逆相分析 HPLC の呈示により、出発物質が消費されたことを判断した。反応物を冷却し、EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、有機相を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。粗製残留物を SiO₂ (EtOAc / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製して、ほぼ無色の固化した油状物として表題化合物を得た。ESI - MS (m/z): 444.4 [M + 1] ⁺.

30

【0476】

工程2: N - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル)メチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン臭化水素酸塩

【化222】



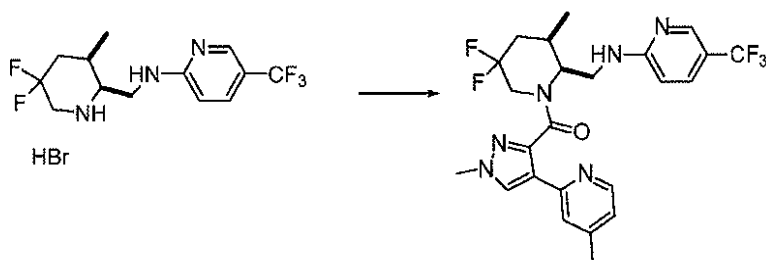
40

前工程からのカーバメートに HOAc 中の 30% HBr を加えた。HPLC 分析により、出発物質 (sm) が消費されたと判断されるまで、反応物を室温 (1 ~ 3 時間) で攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、淡黄色泡状物として表題化合物を得、これを精製することなく使用した。ESI - MS (m/z): 310.3 [M + 1] ⁺.

【0477】

50

工程 3 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【化 2 2 3】



10

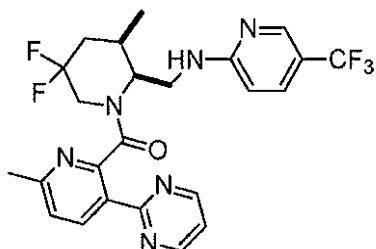
表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて調製した。ESI - MS (m / z) : 509 . 22 [M + 1] ⁺ .

【0478】

化合物 183 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン

【化 2 2 4】

20

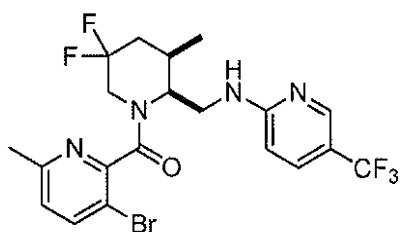


【0479】

工程 1 : (3 - プロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 2 5】

30



40

表題化合物を、化合物 1 における記載と同じ一般的な手順に従って、工程 1 において 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン及び、工程 3 において 3 - プロモ - 6 - メチルピコリン酸を用いて調製した。MS (m / z) : 507 . 12 / 509 . 1 [M + 1] ⁺ .

【0480】

工程 4 : ((2 S , 3 R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン

表題化合物を、化合物 16 における記載と同じ一般的なプロトコルに従って、((2 S

50

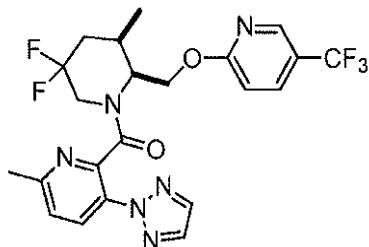
、3 R)-5、5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン、及び2-(トリブチルスタニル)ピリミジンを用いて合成した。ESI-MS (m/z): 507.16 [M+1]⁺。

【0481】

化合物204: ((2S, 3R)-5、5-ジフルオロ-3-メチル-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【化226】

10

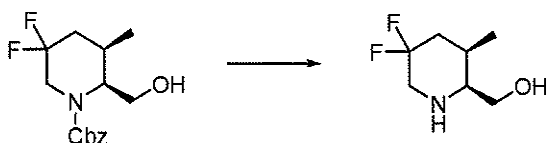


【0482】

工程1: ((2S, 3R)-5、5-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-2-イル)メタノール

20

【化227】



((2S, 3R)-5、5-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジルと10% Pd/CとEtOAcとの混合物を、H₂バルーン下で撹拌した。反応物をセライトパッドで濾過し、EtOAcで洗浄した。有機物を真空下で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 3.5-3.65 (m, 2H)、3.05-3.15 (m, 1H)、2.8-2.95 (m, 2H)、2.15-2.25 (m, 1H)、1.85-2.1 (m, 2H)、0.97-1.01 (dm, 3H)。

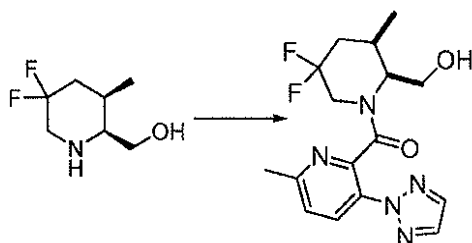
30

【0483】

工程2: ((2S, 3R)-5、5-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【化228】

40



DMF中、((2S, 3R)-5、5-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-2-イル)メタノール(1当量)とDIEA(4当量)と溶液に6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸(1.5当量)、続いてHATU(1.2

50

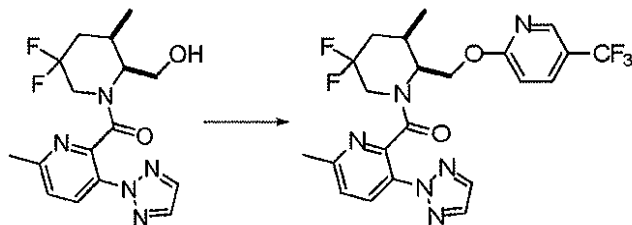
当量)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、1 M H C l 及び E t O A c で希釈した。層を分離し、有機層を1 M H C l (2回)、飽和 N a H C O₃ (2回)水、ブライン(1回)で洗浄し、乾燥し(M g S O₄)、真空下濃縮した。粗製残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色の固体として得た。E S I - M S (m/z): 351.99 [M+1]⁺。

【0484】

工程3: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

10

【化229】



D M F 中の ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン (1当量)と2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン (4当量)との溶液に、N a H (1.5当量)を添加した。20分後、1 M H C l 1滴を加えて反応を停止し、粗製混合物を逆相分取H P L Cで精製して、表題化合物を無色固体として得た。E S I - M S (m/z): 496.9 [M+1]⁺。

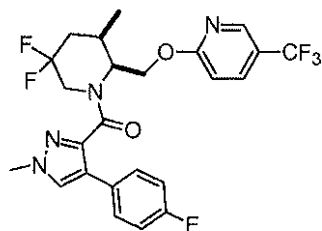
20

【0485】

化合物205: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化230】

30

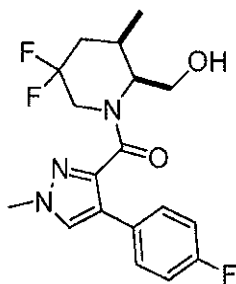


【0486】

工程1: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

40

【化 2 3 1】



10

表題化合物を、化合物 2 0 4 における記載と同じ一般的なプロトコルに従って、((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル)メタノール及び 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて合成した。ESI - MS (m/z) : 368 . 09 [M + 1]⁺

【0487】

工程 2 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)(4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

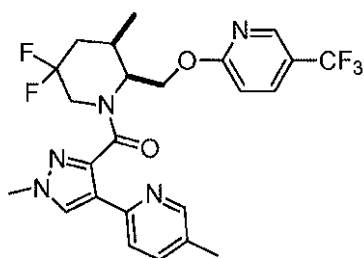
表題化合物を、化合物 2 0 4 における記載と同じ一般的なプロトコルに従って、((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル)(4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン及び 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジンを用いて合成した。ESI - MS (m/z) : 512 . 73 [M + 1]⁺ .

20

【0488】

化合物 2 0 6 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 2 3 2】



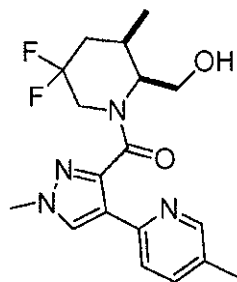
30

【0489】

工程 1 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

40

【化 2 3 3】



10

表題化合物を、化合物 204 における記載と同じ一般的なプロトコルに従って、((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メタノール及び 1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて合成した。ESI - MS (m/z) : 365 . 11 [M + 1]⁺ .

【0490】

工程 2 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

表題化合物を、化合物 204 における記載と同じ一般的なプロトコルに従って、((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン及び 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジンを用いて合成した。ESI - MS (m/z) : 510 . 14 [M + 1]⁺ .

20

【0491】

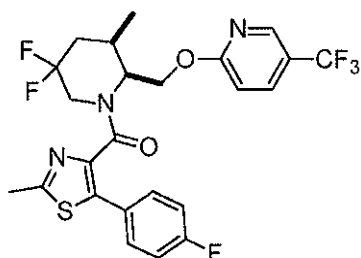
化合物 207、222 ~ 223 及び 244 ~ 248 は、化合物 204 の方法と類似の方法で調製した。

【0492】

化合物 207 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノン

30

【化 2 3 4】



40

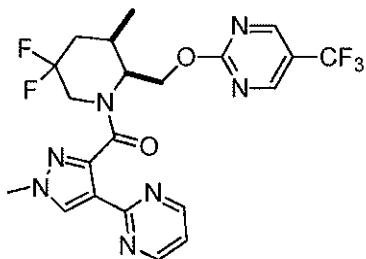
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.45 (s, 0.4 H), 8.30 (s, 0.6 H), 7.77 - 7.72 (m, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.11 - 7.07 (m, 1 H), 6.97 - 6.92 (m, 1 H), 6.76 - 6.72 (m, 1 H), 5.2 (brs, 0.4 H), 5.0 - 4.9 (m, 0.6 H), 4.75 - 4.7 (m, 0.5 H), 4.6 - 4.5 (m, 0.5 H), 4.40 - 4.37 (m, 0.6 H), 4.10 (brs, 0.5 H), 3.85 - 3.75 (m, 0.5 H), 3.50 - 3.35 (m, 0.5 H), 3.15 - 3.05 (m, 0.5 H), 2.69 (s, 1.3 H), 2.59 (s, 1.7 H), 2.30 - 2.20 (m, 0.7 H), 2.15 - 1.90 (m, 2 H), 1.85 - 1.6 (m, 1 H), 1.15 (d, 1.3 H), 0.86 (d, 1.7 H) ppm; ESI - MS (m/z) : 530 . 25 [M

50

+ 1]⁺ .

【 0 4 9 3 】

化合物 2 2 2 : ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【 化 2 3 5 】



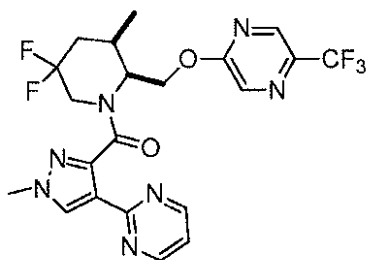
10

¹ H NMR (C D C l₃、4 0 0 M H z) 8 . 8 0 (s、1 . 3 H)、8 . 7 0 (s、0 . 7 H)、8 . 5 9 - 8 . 5 7 (m、0 . 7 H)、8 . 4 8 - 8 . 4 6 (m、1 . 3 H)、8 . 1 1 (s、0 . 7 H)、8 . 0 6 (s、0 . 3 H)、7 . 0 5 - 6 . 9 5 (m、0 . 4 H)、6 . 9 6 - 6 . 9 3 (m、0 . 6 H)、5 . 3 5 - 5 . 1 5 (m、1 H)、4 . 9 5 - 4 . 8 8 (m、1 . 4 H)、4 . 6 8 - 4 . 6 5 (m、0 . 6 H)、3 . 9 8 (s、2 . 1 H)、3 . 8 8 (s、0 . 9 H)、3 . 8 5 - 3 . 7 5 (m、1 H)、3 . 7 - 3 . 5 5 (m、1 H)、2 . 5 - 2 . 4 (m、1 H)、2 . 2 - 2 . 0 5 (m、2 H)、1 . 2 0 (s、2 . 1 H)、0 . 9 6 (d、0 . 9 H) p p m ; E S I - M S (m / z) : 4 9 8 . 3 [M + 1]⁺ .

20

【 0 4 9 4 】

化合物 2 2 3 : ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【 化 2 3 6 】



30

¹ H NMR (C D C l₃、4 0 0 M H z) 8 . 6 - 8 . 5 8 (m、1 H)、8 . 5 6 - 8 . 4 9 (m、0 . 6 H)、8 . 4 8 - 8 . 4 6 (m、1 H)、8 . 3 5 - 8 . 3 1 (m、0 . 4 H)、8 . 2 9 - 8 . 2 8 (m、1 H)、8 . 1 1 (s、0 . 6 H)、7 . 9 9 (s、0 . 4 H)、7 . 0 5 - 7 . 0 2 (m、0 . 5 H)、6 . 9 8 - 6 . 9 5 (m、0 . 5 H)、5 . 4 - 5 . 1 5 (m、1 H)、4 . 9 0 - 4 . 8 7 (m、1 H)、4 . 7 - 4 . 5 5 (m、1 H)、4 . 2 - 4 . 1 (m、0 . 4 H)、3 . 9 6 (s、1 . 7 H)、3 . 9 - 3 . 8 (m、0 . 6 H)、3 . 7 6 (s、1 . 3 H)、3 . 5 5 - 3 . 4 (m、0 . 6 H)、3 . 3 - 3 . 2 (m、0 . 4 H)、2 . 5 - 2 . 3 5 (m、1 H)、2 . 2 5 - 2 . 1 5 (m、1 H)、2 . 1 0 - 1 . 8 5 (m、1 H)、1 . 2 0 (d、1 . 7 H)、0 . 9 6 (d、1 . 3 H) p p m ; E S I - M S (m / z) : 4 9 8 . 2 [M + 1]⁺ .

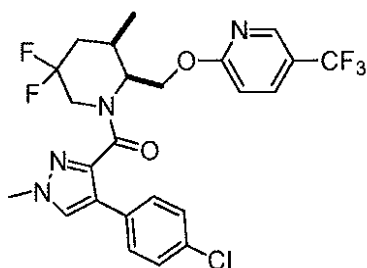
40

【 0 4 9 5 】

化合物 2 0 8 : (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - トリフルオロ

50

メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン
【化 2 3 7】

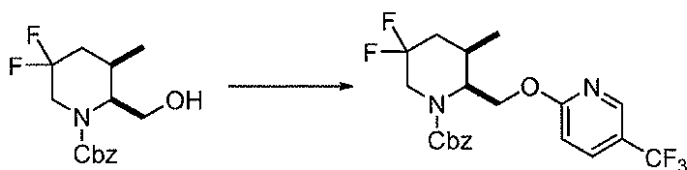


10

【0496】

工程 1 : (2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフル
オロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジ
ル

【化 2 3 8】



20

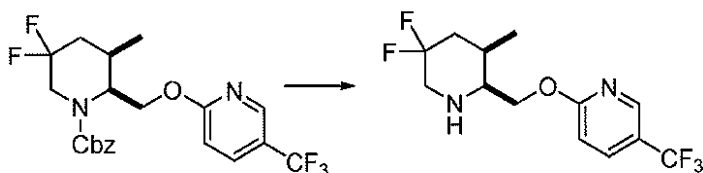
D M F 中の (2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メ
チルピペリジン - 1 - カルボキシン酸ベンジル (1 当量) と Cs_2CO_3 (2 当量) との混
合物に 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (5 当量) を加えた。反応
混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで E t O A c 及び水で希釈した。層を分離し、有機
層を 1 M H C l (2 回)、飽和 N a H C O ₃ 水 (2 回)、ブライン (1 回) で洗浄し、乾
燥し (M g S O ₄)、真空下濃縮した。S i O ₂ (E t O A c / ヘキサン) 上でのクロマ
トグラフィーにより表題化合物を得た。

【0497】

工程 2 : 2 - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イ
ル) メトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン

30

【化 2 3 9】



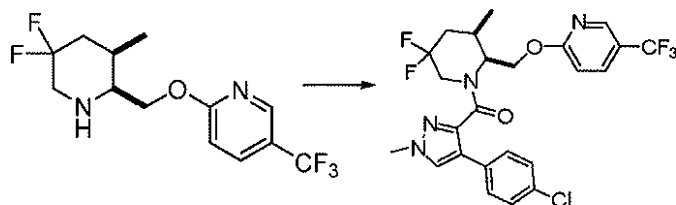
前工程からのカーバメートに H O A c 中の 30 % H B r を加えた。H P L C 分析により
、出発物質 (s m) が消費されたと判断されるまで、反応物を室温 (1 ~ 3 時間) で攪拌
した。反応物を真空下で濃縮して、表題化合物を淡黄色泡状物として得、これを精製する
ことなく使用した。E S I - M S (m / z) : 311 . 3 [M + 1] ⁺ .

40

【0498】

工程 3 : (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) (
(2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - トリフルオロメチル
) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン

【化 2 4 0】



DMF中の2-((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-2-イル)メトキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(1eq)とDIEA(4当量)との溶液に4-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1.5当量)を、続いてHATU(1.2当量)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、1M HCl及びEtOAcで希釈した。層を分離し、有機層を1M HCl(2回)、飽和NaHCO₃水(2回)水、ブライン(1回)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下濃縮した。粗製残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色の固体として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 8.46(s, 0.5H)、8.30(s, 0.5H)、8.80-8.75(m, 0.5H)、8.70-8.65(m, 0.5H)、7.49(s, 0.5H)、7.42(s, 0.5H)、7.36-7.26(m, 3H)、7.17-7.15(m, 1H)、6.75-6.72(m, 0.5H)、6.55-6.50(m, 0.5H)、5.30(brs, 0.5H)、5.05-4.95(m, 0.5H)、4.8-4.7(m, 0.5H)、4.63-4.6(m, 0.5H)、4.5-4.35(m, 1H)、4.3(brs, 0.5H)、4.1-4.0(m, 0.5H)、3.93(s, 1.5H)、3.84(s, 1.5H)、3.45-3.3(m, 0.5H)、3.2-3.05(m, 0.5H)、2.4-2.25(m, 0.5H)、2.23-2.2(m, 0.5H)、2.05-1.95(m, 2H)、1.7-1.6(m, 1H)、1.16(d, 1.5H)、0.89(d, 1.5H) ppm; ESI-MS(m/z): 529.3[M+1]⁺.

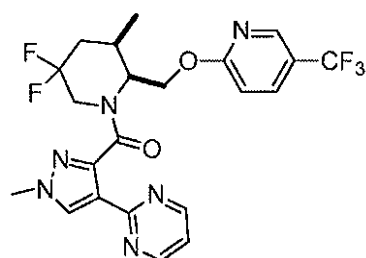
【0499】

化合物212~214、216、220、及び243は、化合物208の方法と類似の方法で調製した。

【0500】

化合物212: ((2S, 3R)-5,5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)(1-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

【化 2 4 1】



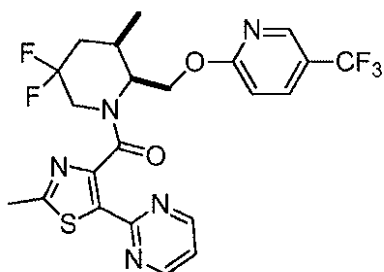
¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 8.60(d, 0.7H)、8.51(s, 0.7H)、8.42(d, 1.3H)、8.35(s, 0.3H)、8.15-8.10(m, 1H)、7.81-7.78(m, 1H)、7.05-7.0(m, 0.4H)、6.95-6.92(m, 0.6H)、6.84-6.80(m, 1H)、5.30-5.15(m, 1.2H)、4.86(m, 1.3H)、4.56(m, 0.8H)、4.2-4.05(m, 0.6H)、3.97(s, 2H)、3.84(s, 1H)、3.

8.2 - 3.7 (m, 1H)、3.65 - 3.5 (m, 0.6H)、3.35 - 3.2 (m, 0.4H)、2.5 - 2.3 (m, 1.4H)、2.25 - 2.05 (m, 1.6H)、1.19 (d, 2H)、0.95 (d, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 497.3 [M+1]⁺.

【0501】

化合物213: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (2 - メチル - 5 - (ピリミジン - 2 - イル)チアゾール - 4 - イル)メタノン

【化242】

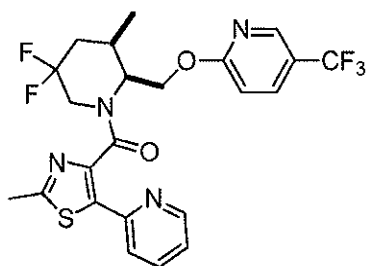


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.64 - 8.63 (m, 0.7H)、8.51 - 8.48 (m, 2H)、8.33 (s, 0.3H)、7.82 - 7.78 (m, 1H)、7.09 - 7.05 (m, 0.4H)、7.01 - 6.95 (m, 0.6H)、6.83 - 6.8 (m, 1H)、5.25 - 5.15 (br m, 1H)、4.90 - 4.87 (m, 1.3H)、4.57 - 4.54 (m, 0.7H)、3.95 (br s, 0.4H)、3.75 - 3.55 (m, 1.4H)、3.4 - 3.25 (m, 0.4H)、2.76 (s, 2H)、2.64 (s, 1H)、2.5 - 2.3 (m, 1H)、2.25 - 2.1 (m, 2H)、2.05 - 1.95 (m, 1.4H)、1.9 - 1.7 (m, 1.8H)、1.7 - 1.6 (m, 0.6H)、1.19 (d, 2H)、0.96 (d, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 514.08 [M+1]⁺.

【0502】

化合物214: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 4 - イル)メタノン

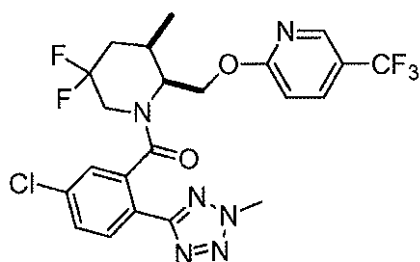
【化243】



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.77 - 8.73 (m, 1H)、8.46 - 8.41 (m, 2H)、7.90 - 7.82 (m, 1H)、7.48 - 7.45 (m, 1H)、7.34 - 7.28 (m, 1H)、7.0 - 6.9 (m, 0.6H)、5.35 - 5.30 (m, 0.7H)、5.05 - 4.95 (m, 0.8H)、4.85 - 4.70 (m, 3H)、4.5 - 4.3 (m, 1H)、3.8 - 3.6 (m, 0.9H)、3.5 - 3.3 (m, 1H)、2.98 (s, 1.5H)、2.90 (s, 1.5H)、2.5 - 2.3 (m, 1H)、2.25 - 2.1 (m, 2H)、2.05 - 1.95 (m, 2H)、1.80 - 1.70 (m, 3H)、1.20 (d, 2H)、0.88 (d, 1H) ppm; ESI-MS (m/z): 513.3 [M+1]⁺.

【0503】

化合物 216 : (5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン
【化 244】



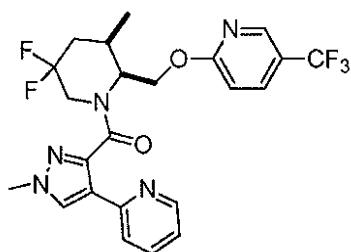
10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.50 - 8.36 (m, 1.0 H), 8.15 - 8.05 (m, 1.0 H), 7.92 - 7.75 (m, 1.0 H), 7.55 - 7.35 (m, 3.0 H), 7.0 - 6.8 (m, 1.0 H), 5.4 - 5.3 (m, 2.0 H), 5.15 - 4.95 (m, 1.0 H), 4.85 - 4.65 (m, 1.0 H), 4.36 (s, 2.0 H), 4.15 (s, 1.0 H), 3.90 - 3.8 (m, 0.4 H), 3.7 - 3.4 (m, 1.2 H), 3.25 - 3.05 (m, 0.3 H), 2.25 - 2.15 (m, 2.0 H), 1.21 (d, 2.0 H), 0.90 (d, 1.0 H) ppm; ESI-MS (m/z): 553.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

20

【0504】

化合物 220 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【化 245】



30

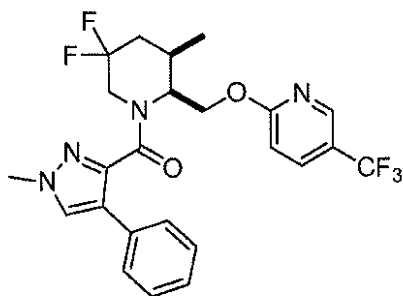
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.6 (brs, 0.5 H), 8.5 (brs, 0.5 H), 8.4 (brs, 0.5 H), 8.3 (brs, 0.5 H), 7.9 - 7.8 (m, 1 H), 7.8 - 7.5 (m, 3 H), 7.2 (m, 0.5 H), 7.05 (m, 0.5 H), 6.8 (d, 0.5 H), 6.6 (d, 0.5 H), 5.4 (m, 0.5 H), 5.1 (m, 0.5 H), 4.9 - 4.7 (m, 1 H), 4.6 - 4.4 (m, 1 H), 4.35 (m, 0.5 H), 4.0 (m, 0.5 H), 3.95 (s, 1.5 H), 3.8 (s, 1.5 H), 3.6 - 3.5 (m, 0.5 H), 3.3 - 3.2 (m, 0.5 H), 2.4 - 1.7 (m, 3 H), 1.2 (d, 1.5 H), 0.95 (d, 1.5 H); ESI-MS (m/z): 496.0 $[\text{M} + 1]^+$.

40

【0505】

化合物 243 : ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化 2 4 6】

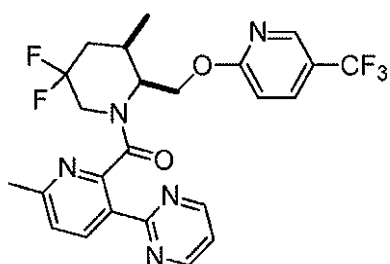


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.6 - 8.47 (m, 1.0 H), 8.4 - 8.31 (m, 1.0 H), 7.94 - 7.89 (m, 1.0 H), 7.85 - 7.75 (m, 0.5 H), 7.7 - 7.6 (m, 1.5 H), 7.6 - 7.45 (m, 2.0 H), 7.2 - 7.1 (m, 0.5 H), 7.1 - 7.0 (m, 0.5 H), 6.85 - 6.75 (m, 0.5 H), 6.55 - 6.5 (m, 0.5 H), 5.4 - 5.35 (m, 0.5 H), 5.1 - 5.0 (m, 0.5 H), 4.85 - 4.7 (m, 1.0 H), 4.55 - 4.4 (m, 1.0 H), 4.4 - 4.3 (m, 0.5 H), 4.1 - 4.0 (m, 0.5 H), 3.94 (s, 1.5 H), 3.85 (s, 1.5 H), 3.6 - 3.55 (m, 0.5 H), 3.3 - 3.15 (m, 0.5 H), 2.4 - 2.3 (m, 0.5 H), 2.25 - 2.2 (m, 0.5 H), 2.1 - 2.05 (m, 1.0 H), 1.7 - 1.6 (m, 1.0 H), 1.19 (d, 1.5 H), 0.93 (d, 1.5 H) ppm; ESI-MS (m/z): 495.97 [$M+1$] $^+$.

【0506】

化合物 215: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

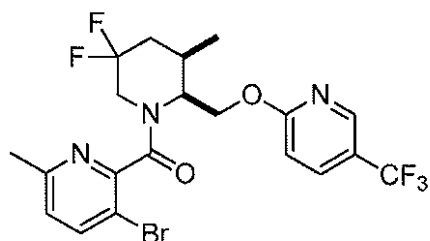
【化 2 4 7】



【0507】

工程 1: (3 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン

【化 2 4 8】



表題化合物を、化合物 208 における記載と同じ一般的なプロトコルに従って、2 - (

10

20

30

40

50

((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル)メトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン及び3 - ブロモ - 6 - メチルピコリン酸を用いて合成した。

【0508】

工程2: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)(6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

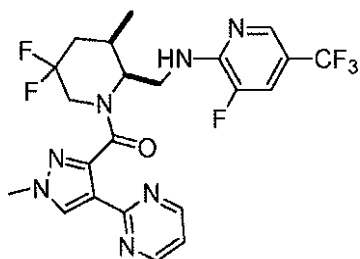
DMF中、(3 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル)((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン(1当量)と2 - (トリブチルスタンニル)ピリミジン(1.2当量)との溶液にPd(PPh₃)₄(10mol%)を添加した。反応混合物をマイクロ波反応器中で120℃に2時間加熱し、次いで混合物を冷却し、濃縮した。粗製物をEtOAcで溶解し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄ 4)、濃縮した。粗製物をSiO₂(EtOAc/ヘキサン)上のクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 8.69 - 8.67(m, 1.0H)、8.58 - 8.54(m, 1.6H)、8.47 - 8.45(m, 1.0H)、8.45 - 8.4(m, 0.4H)、7.74 - 7.72(m, 1.0H)、7.3 - 7.27(m, 1.0H)、7.2 - 7.15(m, 0.4H)、7.05 - 7.0(m, 0.6H)、6.8 - 6.75(m, 1.0H)、5.15 - 5.05(m, 1.0H)、4.85 - 4.8(m, 1.0H)、4.7 - 4.6(m, 1.0H)、3.8 - 3.75(m, 0.5H)、3.6 - 3.45(m, 1.0H)、3.4 - 3.25(m, 0.5H)、2.57(s, 1.6H)、2.50(s, 1.4H)、2.45 - 2.4(m, 0.4H)、2.4 - 2.3(m, 0.6H)、2.2 - 2.0(m, 2.0H)、1.12(d, 1.6H)、0.86(d, 1.4H) ppm; ESI-MS(m/z): 508.4 [M+1]⁺.

【0509】

化合物228: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル)(1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

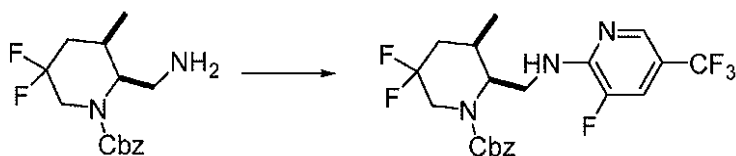
【化249】



【0510】

工程1: (2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル

【化250】



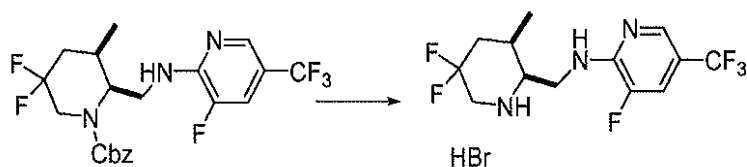
DMF (20 mL) 中の (2S, 3R) - ベンジル 2 - (アミノメチル) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) と Cs_2CO_3 (2 当量) との混合物に 2, 3 - ジフルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (3 当量) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、逆相分析 HPLC で呈示されるように出発物質が消費されたことを判断した。反応物を冷却し、EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、有機相を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。粗製残留物を SiO_2 (EtOAc / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製して、ほぼ無色の固化した油状物として表題化合物を得た。ESI-MS (m/z): 462.2 $[M+1]^+$

【0511】

10

工程 2: N - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル - 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン臭化水素酸塩

【化 251】



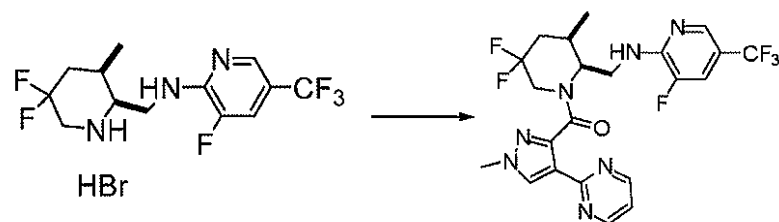
20

前工程からのカーバメートに HOAc 中の 30% HBr を加えた。HPLC 分析により、出発物質 (sm) が消費されたと判断されるまで、反応物を室温 (1 ~ 3 時間) で攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、淡黄色泡状物として表題化合物を得、これを精製することなく使用した。ESI-MS (m/z): 328.3 $[M+1]^+$.

【0512】

工程 3: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化 252】



30

表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて調製した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.65 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 8.2 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 8.1 (s, 0.5H), 7.35 - 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.7 - 6.6 (m, 1H), 5.35 - 5.2 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 0.5H), 4.15 - 4.05 (m, 0.5H), 4.0 (s, 1.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.9 - 3.8 (m, 0.5H), 3.6 - 3.5 (m, 0.5H), 3.5 - 3.3 (m, 1.5H), 3.2 - 3.05 (m, 0.5H), 2.5 - 2.4 (m, 1H), 2.2 - 2.1 (m, 1H), 2 - 1.6 (m, 1H), 1.25 (d, 1.5H), 1.0 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 513.7 $[M+1]^+$.

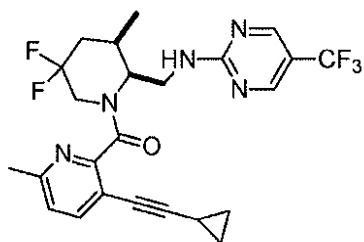
40

【0513】

化合物 234: (3 - (シクロプロピルエチニル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (

50

(2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン
【化 2 5 3】



10

ジイソプロピルアミン中、(3 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン (1 当量) とエチニルシクロプロパン (1 . 2 当量) との溶液に Cu I (0 . 1 当量) 及び Pd (Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ (5 mol %) を添加した。反応物を 8 5 に 1 4 時間加温し、次いで冷却し、濃縮した。粗製物を Et O A c 中に溶解し、飽和 Na H C O ₃ 水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na ₂ S O ₄) し、真空下濃縮した。粗製物を Si O ₂ (Et O A c / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

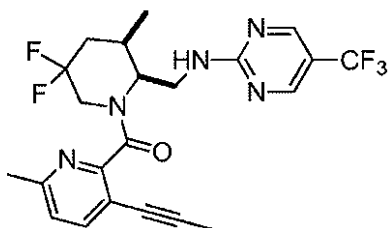
¹ H N M R (Me O D、4 0 0 M H z) 8 . 6 5 - 8 . 4 5 (m、1 . 0 H)、8 . 3 - 8 . 2 5 (s、0 . 7 H)、7 . 7 5 - 7 . 5 5 (m、1 . 0 H)、7 . 4 - 7 . 3 (s、0 . 3 H)、7 . 2 5 - 7 . 0 5 (m、1 . 0 H)、5 . 4 - 5 . 3 (m、0 . 7 H)、4 . 0 5 - 3 . 9 5 (m、1 . 0 H)、3 . 7 - 3 . 6 (m、1 . 0 H)、2 . 8 6 (s、0 . 5 H)、2 . 6 6 (s、2 . 5 H)、2 . 1 - 2 . 0 (m、4 . 0 H)、1 . 6 5 - 1 . 5 5 (m、1 . 0 H)、1 . 4 5 - 1 . 4 (m、1 . 0 H)、1 . 2 3 (d、0 . 5 H)、1 . 0 7 (d、2 . 5 H)、0 . 9 - 0 . 8 (m、4 . 0 H) p p m ; E S I - M S (m / z) : 4 9 4 . 4 [M + 1] ⁺ .

20

【 0 5 1 4 】

化合物 2 3 5 : ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (プロピ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン
【化 2 5 4】

30



40

D M F 中の (3 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン (1 当量) とトリブチル (プロピ - 1 - イン - 1 - イル) スタンナン (1 . 2 当量) との溶液に、C s F (2 当量)、Cu I (0 . 1 当量) 及び Pd (Ph ₃ P) ₄ (5 モル %) を添加した。反応物を 8 0 に 1 2 時間温めた後、冷却し、濃縮した。粗製物を Et O A c に溶解し、飽和 Na H C O ₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na ₂ S O ₄) し、真空下濃縮した。粗製物を Si O ₂ (Et O A c / ヘキサン) 上のクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

¹ H N M R (Me O D、4 0 0 M H z) 8 . 5 0 (s、1 . 0 H)、8 . 2 7 (s、1 . 0 H)、8 . 5 7 - 8 . 5 4 (m、1 . 0 H)、7 . 1 2 - 7 . 0 9 (m、1 . 0 H)

50

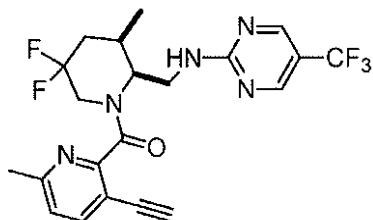
、5.4 - 5.3 (m、1.0H)、4.15 - 3.95 (m、1.0H)、3.7 - 3.6 (m、1.0H)、3.6 - 3.4 (m、2.0H)、2.65 - 2.55 (m、1.0H)、2.5 - 2.4 (m、1.0H)、2.34 (s、3.0H)、2.2 - 2.1 (m、4.0H)、1.06 (d、3.0H) ppm; ESI-MS (m/z): 468.32 [M+1]⁺.

【0515】

化合物236: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (3 - エチニル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル)メタノン

【化255】

10



表題化合物を、化合物235における記載と同じ一般的な手順に従って、2 - (トリブチルスタンニル)ピリミジンを用いて調製した。

20

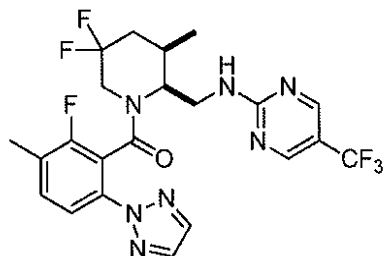
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.51 - 8.47 (m、2.0H)、7.95 - 7.85 (s、0.7H)、7.81 - 7.71 (m、1.0H)、7.22 - 7.14 (m、1.0H)、6.05 - 6.0 (m、0.3H)、5.3 - 5.2 (m、0.3H)、5.15 - 5.05 (m、0.7H)、3.90 - 3.7 (m、2.0H)、3.55 - 3.45 (m、0.5H)、3.4 - 3.3 (m、1.5H)、3.1 - 2.95 (m、1.0H)、2.67 (s、2.1H)、2.52 (s、0.9H)、2.45 - 2.35 (m、1.0H)、2.25 - 2.15 (m、1.0H)、1.95 - 1.80 (m、1.0H)、1.20 (d、0.9H)、1.01 (d、2.1H) ppm; ESI-MS (m/z): 454.27 [M+1]⁺.

【0516】

30

化合物251: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン

【化256】



40

CH₂Cl₂ 中の 2 - フルオロ - 3 - メチル - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)安息香酸に SOCl₂ を添加した。反応物を 50 に 3 時間加温し、次に真空下濃縮した。CH₂Cl₂ 中のこの酸クロライドを N - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル)メチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - アミン臭化水素酸塩と CH₂Cl₂ 中の DIEA (4 当量) に添加した。HPLC 分析によって出発ピペリジンが消費されるまで、反応物を室温で攪拌した。反応物を真空下濃縮し、次いで EtOAc に溶解し、1M HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液

50

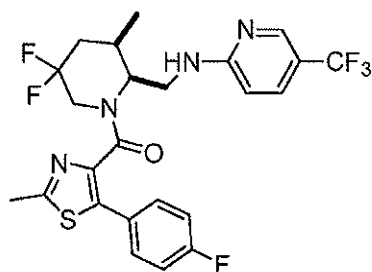
、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。 SiO_2 (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を固体として得た。ESI-MS (m/z): 514.1 [$M+1$]⁺.

【0517】

化合物185及び化合物129の合成

化合物185: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノン

【化257】



10

【0518】

工程1: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル.

20

DMF (20 mL) 中の粗製アミン化合物 r (1 当量) と K_2CO_3 (2 当量) との混合物に、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (3 当量) を添加した。反応物を 80 で 2 時間加熱し、逆相分析 HPLC による呈示で出発物質が消費されたことを判断した。反応物を冷却し、 EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、有機相を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。粗製残留物を SiO_2 (EtOAc / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製し、固化したほぼ無色の油状物として表題化合物を得た。ESI-MS (m/z): 444.4 [$M+1$]⁺.

【0519】

工程2: N - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン臭化水素酸塩

30

前工程からのカーバメートに HOAc 中の 30% HBr を添加した。HPLC 分析により、出発物質 (sm) が消費されたと判断されるまで、反応物を室温 (1 ~ 3 時間) で攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、淡黄色泡状物として表題化合物を得、これを精製することなく使用した。ESI-MS (m/z): 310.3 [$M+1$]⁺.

【0520】

工程3: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノン.

DMF (0.5 mL) 中の N - ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン臭化水素酸塩 (10 mg) に、DIEA (3 当量)、続いて 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸 (6 mg) 及び HATU (8 mg) を添加した。反応物を室温で 15 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、1 M HCl、飽和 NaHCO_3 、水溶液で、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) 上で精製して、表題化合物を固化した無色の油状物として得た。ESI-MS (m/z): 529.5 [$M+1$]⁺.

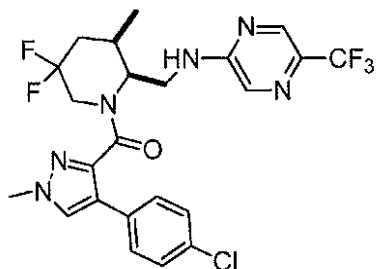
40

【0521】

化合物129: (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イ

50

ル) ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン
【化 2 5 8】



10

【 0 5 2 2 】

工程 1 : (2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル。

D M F (2 0 m L) 中の粗製アミン化合物 r (1 当量) と K_2CO_3 (2 当量) との混合物に、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン (1 . 5 当量) を添加した。反応物を 8 0 で 2 時間加温し、逆相分析 H P L C による呈示で出発物質が消費されたことを判断した。反応物を冷却し、E t O A c 及び水で希釈した。層を分離し、有機相を水 (3 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮した。粗製残留物を SiO_2 (E t O A c / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として表題化合物を得た。E S I - M S (m / z) : 4 4 5 . 4 [M + 1] ⁺ .

20

【 0 5 2 3 】

工程 2 : N - (((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - アミン臭化水素酸塩。

前工程からのカーバメートに H O A c 中の 3 0 % H B r を添加した。H P L C 分析により、出発物質 (s m) が消費されたと判断されるまで、反応物を室温 (1 ~ 3 時間) で撹拌した。反応物を真空下で濃縮して、淡黄色泡状物として表題化合物を得、これを精製することなく使用した。E S I - M S (m / z) : 3 1 1 . 3 [M + 1] ⁺ .

【 0 5 2 4 】

工程 3 : (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン。

表題化合物を、化合物 1 における工程 3 の記載と同じ一般的な手順に従って、N - (((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - アミン臭化水素酸塩及び 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸。を用いて調製した。粗製残留物を SiO_2 (E t O A c / ヘキサン) 上でのクロマトグラフィーにより精製し、固化した明黄色油状物として表題化合物を得た。E S I - M S (m / z) : 5 2 9 . 9 [M + 1] ⁺ .

30

40

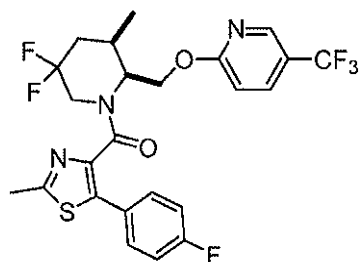
【 0 5 2 5 】

化合物 2 0 7、2 0 8、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 2 0、2 2 2、2 2 3 及び 2 2 8 は、化合物 1 8 5 及び 1 2 9 について上に示した方法と同様の方法で調製した。

【 0 5 2 6 】

化合物 2 0 7 : ((2 S、3 R) - 5、5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メタノン

【化 2 5 9】

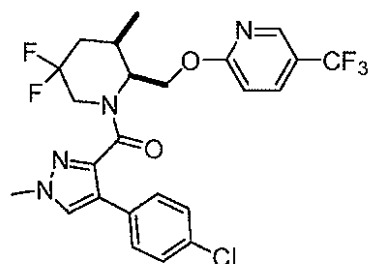


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.45 (s, 0.4 H), 8.30 (s, 0.6 H), 7.77 - 7.72 (m, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.11 - 7.07 (t, 1 H), 6.97 - 6.92 (t, 1 H), 6.76 - 6.72 (t, 1 H), 5.2 (brs, 0.4 H), 5.0 - 4.9 (m, 0.6 H), 4.75 - 4.7 (m, 1 H), 4.6 - 4.5 (m, 0.5 H), 4.40 - 4.37 (m, 1 H), 4.10 (brs, 0.5 H), 3.85 - 3.75 (m, 1 H), 3.50 - 3.35 (m, 0.5 H), 3.15 - 3.05 (m, 0.5 H), 2.69 (s, 1.3 H), 2.59 (s, 1.7 H), 2.30 - 1.8 (m, 2 H), 1.15 (d, 1.2 H), 0.86 (d, 1.8 H); ESI-MS (m/z): 530.3 [$M+1$]⁺.

【0527】

化合物 208: (4-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)((2S, 3R)-5, 5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化 2 6 0】

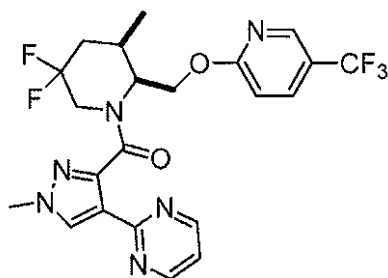


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.46 (s, 0.5 H), 8.30 (s, 0.5 H), 7.80 - 7.75 (dd, 0.5 H), 7.70 - 7.65 (dd, 0.5 H), 7.49 (s, 0.5 H), 7.42 (s, 0.5 H), 7.36 - 7.26 (m, 3 H), 7.2 (d, 1 H), 6.75 (d, 0.5 H), 6.55 (d, 0.5 H), 5.30 (brs, 0.5 H), 5.05 - 4.95 (m, 0.5 H), 4.8 - 4.7 (m, 0.5 H), 4.63 - 4.6 (m, 0.5 H), 4.5 - 4.4 (m, 1 H), 4.3 (brs, 0.5 H), 4.1 - 4.0 (m, 0.5 H), 3.93 (s, 1.5 H), 3.84 (s, 1.5 H), 3.45 - 3.3 (m, 0.5 H), 3.2 - 3.05 (m, 0.5 H), 2.3 - 2.25 (m, 0.5 H), 2.23 - 2.2 (m, 0.5 H), 2.05 - 1.7 (m, 2 H), 1.16 (d, 1.5 H), 0.89 (d, 1.5 H); ESI-MS (m/z): 529.3 [$M+1$]⁺.

【0528】

化合物 212: ((2S, 3R)-5, 5-ジフルオロ-3-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)(1-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン

【化 2 6 1】

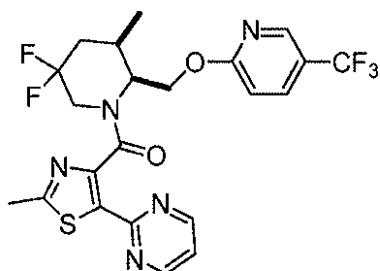


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.60 (d, 0.7 H), 8.51 (s, 0.7 H), 8.42 (d, 1.3 H), 8.35 (s, 0.3 H), 8.15 - 8.10 (m, 1 H), 7.81 - 7.78 (m, 1 H), 7.05 - 7.0 (m, 0.4 H), 6.95 - 6.92 (m, 0.6 H), 6.84 - 6.80 (m, 1 H), 5.30 - 5.15 (m, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 4.2 - 4.05 (m, 0.3 H), 3.97 (s, 2 H), 3.84 (s, 1 H), 3.82 - 3.7 (m, 0.7 H), 3.65 - 3.5 (m, 0.6 H), 3.35 - 3.2 (m, 0.4 H), 2.5 - 2.3 (m, 1 H), 2.25 - 2.05 (m, 2 H), 1.19 (d, 2 H), 0.95 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 497.3 [$M+1$] $^+$.

【0529】

化合物 213: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (2 - メチル - 5 - (ピリミジン - 2 - イル)チアゾール - 4 - イル)メタノン

【化 2 6 2】

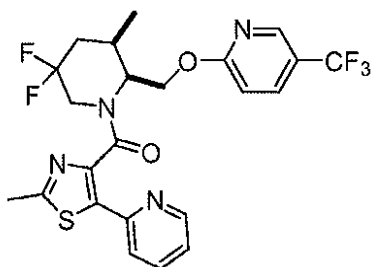


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.64 - 8.63 (d, 0.7 H), 6.62 (brs, 0.7 H), 8.5 (d, 1.3 H), 8.33 (s, 0.3 H), 7.82 - 7.78 (m, 1 H), 7.09 - 7.05 (t, 0.4 H), 7.01 - 6.95 (t, 0.6 H), 6.83 - 6.8 (m, 1 H), 5.25 - 5.15 (m, 1 H), 4.90 - 4.87 (m, 1.3 H), 4.57 - 4.54 (m, 0.7 H), 3.95 (m, 0.4 H), 3.75 - 3.55 (m, 1.2 H), 3.4 - 3.25 (m, 0.4 H), 2.76 (s, 2 H), 2.64 (s, 1 H), 2.5 - 2.3 (m, 1 H), 2.4 - 1.8 (m, 2 H), 1.19 (d, 2 H), 0.96 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 514.08 [$M+1$] $^+$.

【0530】

化合物 214: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 4 - イル)メタノン

【化 2 6 3】

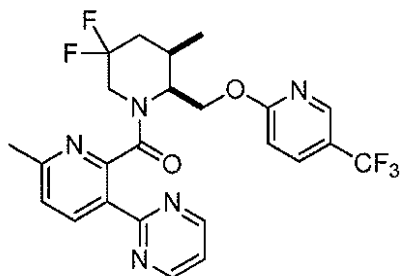


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 2H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.0 - 6.9 (m, 0.6H), 5.35 - 5.30 (m, 0.5H), 5.05 - 4.95 (m, 0.5H), 4.85 - 4.70 (m, 2.5H), 4.5 - 4.3 (m, 0.5H), 3.8 - 3.6 (m, 0.5H), 3.5 - 3.3 (m, 0.5H), 2.98 (s, 1.5H), 2.9 (s, 1.5H), 2.8 - 2.6 (s, 1H), 2.4 - 2.3 (m, 1H), 2.25 - 1.8 (m, 1H), 1.2 (d, 2H), 0.9 (d, 1H); ESI-MS (m/z): 513.3 $[M+1]^+$.

【0531】

化合物 215: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

【化 2 6 4】

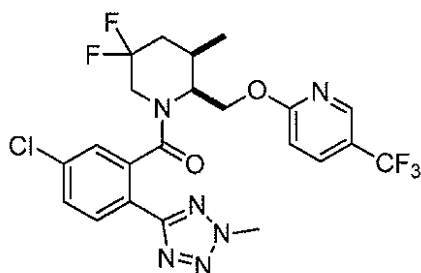


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.67 (d, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 1.6H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (brs, 0.4H), 7.8 - 7.7 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.25 (t, 0.5H), 7.05 (t, 0.5H), 6.8 (t, 1H), 5.2 - 5.1 (m, 1H), 4.9 - 4.85 (m, 1H), 4.7 - 4.6 (m, 1H), 3.8 (brs, 0.5H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.4 - 3.25 (m, 0.5H), 2.6 (s, 1.6H), 2.5 (s, 1.4H), 2.5 - 2.3 (m, 1H), 2.2 - 1.9 (m, 2H), 1.2 (d, 1.5H), 0.9 (d, 1.5H); ESI-MS (m/z): 508.4 $[M+1]^+$.

【0532】

化合物 216: (5 - クロロ - 2 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル)((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン

【化 2 6 5】



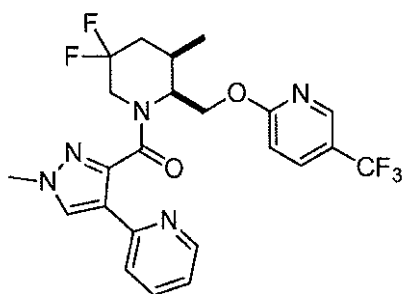
ESI-MS (m/z): 531.3 [$M+1$]⁺.

10

【0533】

化合物 220: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 2 6 6】



20

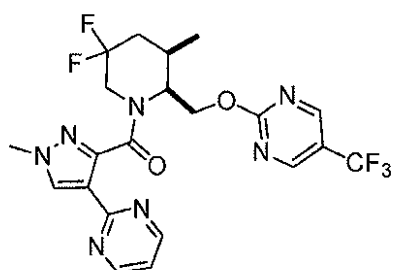
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.6 (brs, 0.5 H), 8.5 (brs, 0.5 H), 8.4 (brs, 0.5 H), 8.3 (brs, 0.5 H), 7.9 - 7.8 (m, 1 H), 7.8 - 7.5 (m, 3 H), 7.2 (m, 0.5 H), 7.05 (m, 0.5 H), 6.8 (d, 0.5 H), 6.6 (d, 0.5 H), 5.4 (m, 0.5 H), 5.1 (m, 0.5 H), 4.9 - 4.7 (m, 1 H), 4.6 - 4.4 (m, 1 H), 4.35 (m, 0.5 H), 4.0 (m, 0.5 H), 3.95 (s, 1.5 H), 3.8 (s, 1.5 H), 3.6 - 3.5 (m, 0.5 H), 3.3 - 3.2 (m, 0.5 H), 2.4 - 1.7 (m, 3 H), 1.2 (d, 1.5 H), 0.95 (d, 1.5 H); ESI-MS (m/z): 496.0 [$M+1$]⁺.

30

【0534】

化合物 222: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メタノン

【化 2 6 7】



40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.8 (s, 1.4 H), 8.7 (s, 0.6 H), 8.6 (d, 0.6 H), 8.5 (d, 1.4 H), 8.15 (s, 0.7 H), 8.1 (s, 0.3 H), 7.2 (m, 0.5 H), 7.0 (t, 0.3 H), 6.9 (t, 0.7 H), 5.4 - 5.2 (m, 1 H), 5.0 - 4.9 (m, 2 H), 4.2

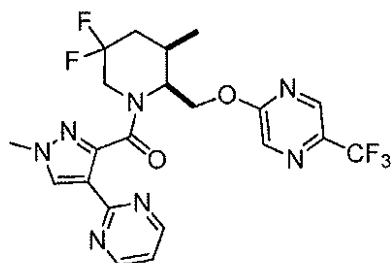
50

- 4.1 (m, 0.3 H)、4.0 (s, 2 H)、3.9 (s, 1 H)、3.9 - 3.8 (m, 0.7 H)、3.75 - 3.6 (m, 0.7 H)、3.4 (m, 0.3 H)、2.5 - 2.4 (m, 1 H)、2.4 - 2.0 (m, 2 H)、1.2 (d, 2 H)、1.0 (d, 1 H); ESI-MS (m/z): 498.3 [M+1]⁺.

【0535】

化合物 223: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化268】

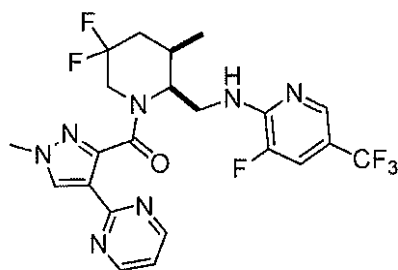


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.65 (d, 1 H)、8.6 (s, 0.5 H)、8.5 (d, 1.5 H)、8.4 (s, 0.5 H)、8.3 (s, 0.5 H)、8.15 (s, 0.55 H)、8.0 (s, 0.45 H)、7.05 (t, 0.4 H)、7.0 (m, 0.6 H)、5.4 - 5.35 (m, 0.5 H)、5.3 (t, 0.5 H)、4.9 (dd, 1 H)、4.7 - 4.6 (m, 1 H)、4.25 - 4.15 (m, 0.5 H)、4.0 (s, 1.6 H)、3.9 - 3.8 (m, 0.5 H)、3.8 (s, 1.4 H)、3.6 - 3.5 (m, 0.5 H)、3.45 - 3.35 (m, 0.5 H)、2.5 - 2.4 (m, 1 H)、2.3 - 1.9 (m, 2 H)、1.2 (d, 1.6 H)、1.0 (d, 1.4 H); ESI-MS (m/z): 498.2 [M+1]⁺.

【0536】

化合物 228: ((2S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

【化269】



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.65 (d, 1 H)、8.6 (d, 1 H)、8.25 (s, 0.5 H)、8.2 (s, 0.5 H)、8.15 (s, 0.5 H)、8.1 (s, 0.5 H)、7.35 - 7.2 (m, 1 H)、7.1 (m, 1 H)、6.7 - 6.6 (m, 1 H)、5.35 - 5.2 (m, 1 H)、4.35 - 4.25 (m, 0.5 H)、4.15 - 4.05 (m, 0.5 H)、4.0 (s, 1.5 H)、3.95 (s, 1.5 H)、3.9 - 3.8 (m, 0.5 H)、3.6 - 3.5 (m, 0.5 H)、3.5 - 3.3 (m, 1.5 H)、3.2 - 3.05 (m, 0.5 H)、2.5 - 2.4 (m, 1 H)、2.2 - 2.1 (m, 1 H)、2 - 1.6 (m, 1 H)、1.25 (d, 1.5 H)、1.0 (d, 1.5 H); ESI-MS (m/z): 513.7 [M+1]⁺.

【0537】

10

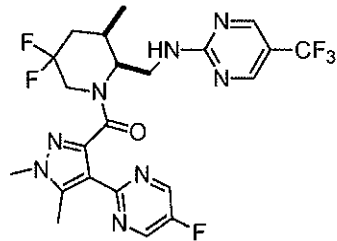
20

30

40

50

化合物 264 : ((2 S 、 3 R) - 5 、 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (4 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 1 、 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン
【化 270】



10

E S I - M S (m / z) : 529.1 [M + 1] ⁺ .
【 0538】

【表 24】

表 2 例示化合物のMS特性

化合物番号	MS (m/z)
1	500.2
2	466.19
3	501.2
4	517.1
5	496.2
6	462.2
7	510.2
8	511.2
9	477.2
10	516.2
11	482.2
12	497.1
13	463.25
14	507.2
15	473.2
16	507.2
17	508.2
18	474.05
19	531.2
20	455.2
21	495.16
22	461.15
23	513.2
24	509.15
25	513.11
26	509.15
27	529.18
28	495.15
29	525.09
30	513.13
31	479.16
32	509.18

化合物番号	MS (m/z)
33	529.1
34	495.19
35	525.14
36	496.08
37	462.2
38	514.15
39	510.21
40	510.21
41	474.22
42	514.1
43	480.1
44	510.2
45	526.26
46	510.16
47	526.22
48	512.2
49	514.09
50	480.06
51	506.2
52	472.05
53	500.05
54	511.2
55	506.94
56	526.92
57	493.3
58	531.19
59	497.18
60	526.14
61	542.08
62	542.05
63	526.11
64	526.09

化合物番号	MS (m/z)
65	512.2
66	530.13
67	530.12
68	530.12
69	496.15
70	513.13
71	479.15
72	531.16
73	497.17
74	527.19
75	527.13
76	527.08
77	527.2
78	543.08
79	531.17
80	543.13
81	514.15
82	496.2
83	497.16
84	514.14
85	496.07
86	462.17
87	497.2
88	463.15
89	510.2
90	496.2
91	512.13
92	478.12
93	496.06
94	462.06
95	496.06
96	462.15

20

30

40

【 0539】

【表 2 5】

化合物番号	MS (m/z)
97	497.38
98	463.2
99	517.2
100	488.1
101	517.2
102	526.2
103	543.09
104	543.16
105	543.15
106	543.16
107	539.19
108	539.26
109	555.23
110	555.23
111	542.17
112	560.17
113	560.2
114	560.19
115	556.2
116	556.19
117	556.2
118	572.23
119	572.19
120	495.07
121	513.05
122	509.16
123	509.15
124	525.16
125	525.07
126	513.14
127	513.18
128	529.09
129	529.13
130	496.23
131	514.13
132	510.22
133	510.28
134	510.19
135	526.24
136	526.2
137	530.15
138	526.13
139	526.13
140	512.12

化合物番号	MS (m/z)
141	542.1
142	542.14
143	530.07
144	530.07
145	526.08
146	531.1
147	527.2
148	527.14
149	527.2
150	531.06
151	543.17
152	527.19
153	497.1
154	516.1
155	496.16
156	497.15
157	496.1
158	496.06
159	497.24
160	512.04
161	531.15
162	509.22
163	509.14
164	509.2
165	525.1
166	525.23
167	495.2
168	511.17
169	512.13
170	494.15
171	512.11
172	512.1
173	508.09
174	496.17
175	508.2
176	524.14
177	524.19
178	528.24
179	528.18
180	515.2
181	510.21
182	530.16
183	507.16
184	513.06

化合物番号	MS (m/z)
185	529.14
186	525.11
187	525.17
188	541.16
189	541.16
190	511.18
191	529.16
192	529.16
193	525.14
194	526.14
195	512.1
196	526.17
197	526.05
198	526.18
199	542.17
200	496.15
201	509.23
202	512.5
203	550.2
204	496.9
205	512.73
206	510.14
207	530.25
208	529.3
210	494.95
211	513.2
212	497.3
213	514.08
214	513.3
215	508.4
216	553.2
217	515.3
218	531.3
219	511.3
220	496.0
221	529.9
222	498.3
223	498.2
224	497.32
225	511.4
226	565.3
227	530.3
228	513.7
229	563.7

10

20

30

40

【 0 5 4 0 】

【表 2 6】

化合物番号	MS (m/z)
230	496.8
231	521.3
232	511.0
233	511.1
234	494.4
235	468.32
236	454.27
237	525.40
238	565.70

化合物番号	MS (m/z)
239	490.43
240	512.4
241	497.3
242	532.3
243	495.97
244	515.86
245	532.87
246	515.86
247	514.79

化合物番号	MS (m/z)
248	514.79
249	531.35
250	500.19
253	511.2
254	461.06
264	529.1

10

【0541】

実施例 2：オレキシン受容体細胞を基準とした機能アッセイ

FLIPRを用いた $[Ca^{2+}]_i$ の測定：CHO- OX_1 又はCHO- OX_2 細胞を、黒色壁の透明な384ウェルプレート（Corning、カタログ番号3712）内の、10% FBSを補充したF12-K培地中に20、000細胞/ウェルの密度で播種し、5% CO_2 、37℃のインキュベーターで一晩インキュベートし培養密度を90%にした。その細胞を2.5 mMプロベネシドを含む等容量のカルシウム6添加液（Molecular Devices、Inc. 製）と共に37℃で2時間インキュベートし、続いて試験化合物（用量範囲0.1 nM～10 μ M）を更に30分間インキュベートした。次いで、プレートをFLIPR（Molecular Devices、Inc. 製）に入れ、 $[OX]$ の EC_{50} を添加する前後の蛍光（励起488 nm、放射540 nm）でモニターした。式（I）、（Ia）、（Ib）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IV）、（IVa）、（V）又は（Va）の例示化合物の結果を表3に示す。

20

【0542】

【表 2 7】

表 3： OX_1 及び OX_2 をそれぞれ適用した例示化合物の IC_{50} 生物活性

30

化合物番号	OX_2 , IC_{50} (nM)	OX_1 , IC_{50} (nM)
200	>5000	4
210	>5000	250
203	3700	>5000
202	>5000	150
97	>5000	12
13	>5000	15
129	3500	4
33	4700	4
206	NT	22
205	>5000	52
187	3000	7
186	>5000	6
177	170	6
197	>5000	3

40

【0543】

【表 2 8】

175	4136	4
174	>5000	4
204	>5000	40
147	>5000	5
148	>5000	6
45	>5000	47
48	>5000	607
29	>5000	4
135	>5000	19
136	>5000	40
124	1000	4
125	>5000	4
139	>5000	10
125	>5000	2
138	>5000	6
137	NT	5
132	>5000	7
63	>5000	3
134	>5000	4
123	>5000	2
133	>5000	11
64	>5000	4
122	>5000	5
76	>5000	10
75	>5000	12
74	>5000	6
44	>5000	10
24	>5000	385
26	>5000	4
32	>5000	12
39	>5000	1160
32	>5000	6
46	>5000	7
38	>5000	150
23	>5000	3
25	>5000	4
121	>5000	5
161	>5000	9
182	NT	17
85	>5000	12
183	>5000	12
167	>5000	5
142	>5000	4
141	NT	6
151	>5000	11
150	>5000	3

10

20

30

40

【 0 5 4 4 】

【表 2 9】

77	>5000	4
78	>5000	2
210	>5000	122
209	>5000	280
95	>5000	>1000
93	>5000	156
96	>5000	>1000
158	>5000	62
157	>5000	186
86	>5000	1388
85	>5000	30
156	>5000	>1000
87	>5000	>1000
155	>5000	38
154	>5000	12
92	>5000	24
90	>5000	206
153	>5000	27
20	>5000	87
83	>5000	56
72	>5000	237
84	>5000	130
41	>5000	>5000
82	>5000	45
81	>5000	102
42	>5000	>1000
22	>5000	7
211	>5000	2
130	>5000	6
120	>5000	2
21	>5000	2
89	>5000	23
91	>5000	7
19	>5000	10
15	>5000	46
14	>5000	52
17	>5000	8
70	>5000	5
31	>5000	4
30	>5000	3
101	1603	38
185	>5000	2
57	>5000	24
169	>5000	2
36	>5000	19
100	>5000	9

10

20

30

40

【表 3 0】

18	>5000	18
52	>5000	9
53	>5000	29
4	>5000	81
12	>5000	15
16	>5000	60
51	>5000	4
55	>5000	30
56	>5000	7
50	>5000	20
9	>5000	6
6	>5000	8
8	>5000	8
11	>5000	8
7	>5000	7
10	>5000	7
5	>5000	10
1	>5000	192
54	>5000	43
49	>5000	6
67	1113	5
66	2076	1
65	>5000	2
69	>5000	9
68	>5000	8
215	>5000	5
216	>5000	4
217	>5000	4
218	>5000	7
219	>5000	120
225	>5000	17
226	>5000	350
227	>5000	14
228	>5000	14
229	>5000	7
220	>5000	8
221	>5000	2
222	>5000	26
223	>5000	52
224	>5000	62
230	>5000	74
231	>5000	14
232	>5000	82
233	>5000	1
234	>5000	29
235	>5000	250

10

20

30

40

【表 3 1】

237	>5000	1700
238	>5000	>2000
239	>5000	29
240	>5000	29
241	>5000	>1000
242	>5000	5
243	>5000	8
244	>5000	1000
245	>5000	1000
246	>5000	4816
247	>5000	437
248	>5000	50
249	>5000	8
252	>5000	8
254	>5000	70
263	>5000	57
264	>5000	3

10

【 0 5 4 7 】

20

実施例 3：ニコチン自己投与アッセイ

全実験において、12時間逆転明/暗サイクル（午前8時に消灯）下、温度制御した飼育室内に、体重250～300gのラットを、1ケージあたり1～23匹の群で収容した。行動訓練を始めるまで、食物と水は自由に与えた。訓練中、ラットは食物摂取制限を受けて、自由摂取時体重の約85～90%を維持した。行動試験は、午前9時～午後1時の間の明/暗サイクルの暗い部分の間、サイクルの暗期の初期の部分で起こした。全ての手順は、実験動物の飼育及び使用のための国立衛生研究所のガイドラインを厳格に遵守して実施され、スクリプス研究所の施設の動物飼育と使用委員会によって承認された。ラットを酸素中1～3%イソフルランの吸入により麻酔し、シラスティックカテーテルを頸静脈に挿入した。簡単に説明すると、カテーテルは、ガイドカニューレ（Plastics One、Wallingford、CT）に取り付けられた長さ14cmのシラスティック管から構成され、湾曲した直角に曲げられ、歯科用アクリルで覆われている。カテーテル配管を各動物の背中から右頸静脈に皮下を通し、カテーテル先端の1cmの長さを静脈内に挿入した。手術後、カテーテルをヘパリン化（30USP単位/ml）滅菌生理食塩水0.1mLで毎日洗い流す。7日間の外科的回復の後、ラットは穏やかに食物を制限し自由摂食時体重の85～90%にし、餌ペレット（20mg；Test Diet、Richmond、IN）のために、固定比（fixed-ratio）5、タイムアウト20秒（FR5、TO20s）のカテーテル留置の前に強化スケジュール下に置いて、操作室のレバー（Med Associates、St. Albans、VT）を押すように訓練した。一度、安定した応答が達成されると（1セッション当たり25ペレット以上）、ラットは、毎日1時間、1週間に7日間、自己反応形成（autoshaping）によってIV（静脈内）ニコチン自己投与を得ることができた。ニコチンは、Razelシリンジポンプ（Med Associates）によってチューブを通してIVカテーテルに送達された。各ニコチンの自己投与セッションは、2つの格納式レバー（1個は活性、1個は不活性）を用いて行った。活性レバーに対して応答基準を完了すると、IVニコチン注入（0.03mg/kg/注入）の送達をもたらした。1週間後、継続訓練及び継続試験セッションを含めたのこりの実験のために、ニコチン用量を0.1mg/kg/infまで増加させた。ニコチン注入のすべての送達は、レバーの上に位置する光の合図によって示される20秒のタイムアウト（TO）期間の開始と一致した。TO期間中、レバーに対する応答は記録されたが、想定された結果はなかった。カテーテルの完全性は、実験の最後

30

40

50

に、超短時間作用型バルビツレートブレbitアル（メトヘキシタルナトリウム；E l i l l y）を用いて試験した。

【0548】

実施例4：ラット肝細胞における代謝安定性及び固有クリアランス

DMSOなどの適切な溶媒中で、化合物及び対照化合物のストック溶液10mMを調製した。L-15培地を使用前に37℃の水浴中に置き、少なくとも15分間温めた。96ウェルプレートの各ウェルに80μLのアセトニトリルを添加することによってクエンチプレートを調製した。新しい96ウェルプレートには、試験化合物及び対照化合物の10mMストック溶液を、198μLのアセトニトリルと2μLの10mMストックとを合わせることで100μMに希釈した。凍結保存したラット肝細胞のバイアルを保存から取り出し、解凍するまで極低温に維持した。穏やかに振盪しながら37℃の水浴中で細胞をできるだけ早く解凍した。氷の結晶のすべてが溶解し、もはや視認出来なくなるまでバイアルを水浴に保持した。解凍完了後、バイアルに70%エタノールを噴霧し、バイオセーフティーキャビネットに移した。バイアルの内容物をL-15培地を含む50mLコニカルチューブに移した。次いで、そのコニカルチューブを室温で3分間50gで遠心分離し、管底にペレットを形成した。吸引後、まず、少量の緩衝液（約200μL）でそのペレットを再懸濁し、次いで遠心分離のために緩衝液中で50mLに希釈した。遠心分離（spin）及び吸引が完了したら、肝細胞のペレットを十分量のインキュベーション培地に再懸濁して約 1.5×10^6 細胞/mLを得た。

次に、細胞をCellometer（登録商標）Visionで計数した。生存率が低い（生存率<80%）細胞は、使用に耐えられなかった。次いで、計数した細胞をインキュベーション培地で動作細胞密度である 1.0×10^6 生存細胞/mLに希釈した。247.5μLの肝細胞を96ウェル細胞培養プレートの各ウェルに移し、プレートをEppendorf Thermomixer Comfort plate振盪機上に置き、肝細胞を10分間温めた。細胞を含むインキュベーションウェルに2.5μLの試験化合物又は対照化合物100μMを加え、その混合物を混合して0.5分時点で均質な懸濁液を達成し、この達成した時を0.5分の時点として定義した。0.5分の時点で、インキュベートした混合物20μLを「クエンチプレート」中のウェルに移し、続いて攪拌（vortexing）した。クエンチプレートを、Eppendorf Thermomixer Comfortプレート振盪機上で37℃、900rpmでインキュベートした。5、15、30、45、60、80、100及び120分に、インキュベーション系を混合し、試料のアリコート（20μL）を、各時点で、別個の「クエンチプレート」中のウェルに移動し、インキュベートし、続いて攪拌した。クエンチプレートを4000rpmで20分間遠心分離した。異なる4種の化合物を1カセットにプールし、LC/MS/MS分析に使用した。全てのインキュベーションは一度に実施した。

【0549】

全ての計算は、Microsoft Excelを使用して実行した。抽出したイオンクロマトグラムからピーク面積を決定した。親化合物のインビトロ半減期（ $t_{1/2}$ ）は、Lnパーセント親消失対時間曲線の回帰分析によって決定した。インビトロの固有クリアランス（invitro Clint、μL/min/10⁶細胞中）を以下の式を用いて傾き値から決定した。

$$\text{invitro Clint} = kV / N :$$

$$V = \text{インキュベーション容量 (0.25 mL)}$$

$$N = 1 \text{ ウェルあたりの肝細胞の数 (0.25} \times 10^6 \text{ 細胞)}。$$

【0550】

【表 3 2】

表 4 : ラット肝細胞 (Rat Hepatocytes) における代謝安定性及び固有クリアランス

化合物番号	rHeps CLint (ug/min/10 ⁶ cells)
185	107
129	3.8

10

【0 5 5 1】

実施例 5 : ヒト肝ミクロソームにおける代謝安定性及び固有クリアランス

ヒト肝ミクロソーム (HLM) は、BD Gentest Ultra Pool 1150 ドナー (ロット番号 38289) から 20 mg/mL タンパク質の濃度で得た。HLM は -80 の冷凍庫に保存した。使用前に、プールした HLM を冷凍庫から取り出し、37 の水浴中で解凍し、次いで湿った氷上に保存した。DMSO 中 10 mmol/L 保存液 2 μL をアセトニトリル 198 μL に添加することにより、100 μmol/L 試験化合物溶液及び陽性対照 (PC) 溶液 (フェナセチン、ベラパミル、ジクロフェナク、イミプリミン、ベンジダミン及びメトプロロール) を調製した。HML 混合物は、20 mg/mL HLM 1320 μL をリン酸緩衝液 22260 μL に添加することによって、1.2536 mg/mL の HLM 混合物を調製した。化合物を試験する前に、1.1236 mg/mL の HLM 混合物 222.5 μL と 10 mM の NADPH 25 μL とを、インキュベーションプレート中、回転ミキサー (whirlymixer) 上で 10 秒間混合した。インキュベーションプレートを 37 で 8 分間予熱した。反応は、100 μM 試験化合物溶液又は PC 溶液 2.5 μL をインキュベーションプレートに添加して開始し、反応溶液を回転ミキサーで 10 秒間混合し、37 でインキュベートした。20 μL の反応混合物を、冷アセトニトリル 100 μL を含むクエンチプレートに 0.5、5、10、15、20 及び 30 分に移した。次いで、クエンチプレートを 4000 rpm で 20 分間遠心分離し、4 に 30 分間放置した後、4000 rpm で 20 分間再遠心分離してタンパク質を沈殿させた。各化合物の上清 40 μL を 96 ウェル分析プレートに移した。4 種の化合物を 1 つのカセットと一緒にプールし、純水 160 μL を各ウェルに添加した。全てのインキュベーションは一度に実施した。

20

30

【0 5 5 2】

定量的 LC-MS 分析を、API 4000 (AB Sciex, USA) Ultra 質量分析計を用いて MRM モード (MS/MS) で行った。抽出したイオンクロマトグラムからピーク面積を決定した。残存親パーセントを、試験化合物又は PC のピーク面積から計算した。勾配値 k は、残留親パーセント対インキュベーション時間曲線の自然対数の線形回帰によって決定した。すべての計算は、Microsoft Excel を使用して実行した。

【0 5 5 3】

インビトロ半減期 ($in vitro t_{1/2}$) を、勾配値から決定した。 $in vitro t_{1/2} = - (0.693 / k)$ 。 $in vitro t_{1/2}$ (in min) から $in vitro$ 固有クリアランス ($in vitro CL_{int}$, μL/min/mg タンパク質) への変換は、以下の式を用いて行った。

40

【数 1】

$$in vitro CL_{int} = \left(\frac{0.693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{インキュベーション容量 } (\mu\text{L})}{\text{タンパク質量 (mg)}} \right)$$

【0 5 5 4】

50

【表 3 3】

表 5：ヒト肝ミクロソーム (Human Liver Microsomes) における代謝安定性及び固有クリアランス

化合物番号	hMics CLint (ug/min/mg タンパク質)
185	29
129	<3

【0 5 5 5】

10

本特許出願に記載した化合物は、ラット及びヒトの *in vitro* において好ましい代謝安定性を (ヒト肝ミクロソーム及びラット肝細胞で測定した場合)、並びにげっ歯類の *in vivo* において良好な薬物動態学的特性を示す。

【0 5 5 6】

実施例 6：Wistar ラットの Harlan RCC 株における静脈カセット投与による薬物動態学的評価

投与日に 10 ~ 12 週齢の 2 匹の雄 Wistar ラット (株：Harlan RCC) を召集し、1つの研究グループとして割り当てた。各ラットの投与日の体重は、250 - 300 g であり、投薬前の断食はしなかった。ラットは、制御下の環境 (20 ~ 25 で相対湿度 40 ~ 70 % を維持するように設定) 環境に収容した。12 時間の明 / 12 時間の暗サイクルは、研究関連の事象により中断される場合を除き維持した。ラットに IV ポーラス経由で尾静脈を介して約 5 秒以上かけて投与した。個々の投与値は、ラットの最も最近記録した体重に基づいて計算した。投与量は 0.5 mg / kg 体重 (濃度 0.5 mg / mL で 1 mL / kg、) であった。ラットは生存段階に評価した。単回投与の製剤試料を製剤の途中に採取し、可能性のある分析のために 5 ± 3 で保存した。試料 (試料サイズ 0.2 mL の) の採取は、投薬の 2 分後、5 分後、10 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後及び 24 時間後に、足背静脈のカニューレ挿入管を介して血液から行った。EDTA を抗凝固剤として使用した。

20

【0 5 5 7】

次いで、血液試料を 4 で 5 分間遠心分離して血漿を得た。血漿試料をポリプロピレン試験管に保存し、氷箱中で急速凍結し、-80 に保存した。次いで、血漿試料を溶媒沈殿によって脱蛋白質化した。血漿及び組織試料中の試験物質の濃度は、8 - 10 標準、2 倍希釈の LC - MS / MS 法を用いて分析し公称濃度の 25 % 以内の 10 ng / mL の定量下限 (LOQ) 及び 75 % の標準を有した。高、中及び低重複 QC は 5 / 6 < 25 % の誤差であった。WinNonlin バージョン 6.2 を薬物動態パラメータの計算に使用した。PK パラメータは非コンパートメントモデルを用いた C_0 、 C_{max} 、 T_{max} 、 CL 、 V_{ss} 、 V_z 、 $T_{1/2}$ 、 T_{last} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-infinity}$ 、 $AUC_{Extrap} (%)$ 、及び MRT を含む。

30

【0 5 5 8】

終端 $T_{1/2}$ を決定するために、定量可能な濃度を有する最新の 3 つの時点を使用した。 $T_{1/2}$ は、相関係数 (Rsq 調整値) が末端相で < 0.85 であった場合、計算されなかったと報告した。 AUC は対数台形法を用いて計算した。

40

【0 5 5 9】

実施例 7：カセット静脈内 (ポーラス) 及び経口投与後の雄 Sprague - Dawley ラットにおける薬物動態及び脳 / 血漿分布

雄 SD (Sprague - Dawley) ラット、7 ~ 9 週齢で 250 ~ 300 g、を召集し、2つの用量群に割り当てた。静脈内投与 (IV) 試験のための第 1 群及び経口投与 (PO、1 日当たり) のための第 2 群である。第 1 群では、ラットに (各検体の) 0.5 mg / mL の投薬濃度で 0.5 mg / kg (各検体につき 0.5 mg / kg) を投与した。IV 投与のための製剤は、DMSO : 水中の SBE - CD (30 % w / v) が 5

50

：95を含む。pH値は1M HCl (SBEはCaptisolと同じ)で調整した。製剤の投与は各単回用量につき1 mL / kgの投与容量でIVボラスを介して行った。この研究の2日目に2回目の投与から15分後にラットから脳を採取した。第2群では、ラットに(各検体の)0.2 mg / mLの投薬濃度で1 mg / kg (各検体につき1 mg / kg)を投与した。PO投薬のための製剤は、0.5%HPMC、0.1%Tween 80を含み、各単回用量につき5 mL / kgのレベルで経口胃管栄養によって投与した。両群とも5、10、15、30、60、120、240、360、480、720及び1440分の各々の時点で、150 µLの血液試料を採集した。

【0560】

第2の研究群では、両群の各ラットからの血漿試料をPK研究のために採取した。IV用量(カセット用量として0.5 mg / kg - 各検体)で投与した第1群の脳及び血漿試料を投与後15分に採取した。第1群のラットには、最初の用量から最終の時点(24時間)の採取をした後に、2日目の投与を行った。脳試料を適切なサイズの試験管に計り入れ、同じ容器内で均質化しても良い。用量溶液及び血漿/脳試料は分析するまで-80で保存した。

【0561】

投与製剤のアリコート適切な溶媒で希釈し、LC/MSによって分析して、投与溶液中の分析物の濃度を得た。PK研究からの血漿試料を、Frontage Bioanalytical Tier 2基準に従ってFrontage Laboratoriesにより開発されたLC/MS/MS法によって分析した。脳試料を0.1 Mリン酸塩緩衝液、pH 7.4 (脳：緩衝液容量比1:3、)中で均質化し、LC/MS/MSによる分析のためにタンパク質沈殿により抽出する前に、各均質体からのアリコートを対照ラット血漿で更に2~4倍に希釈した。脳均質体(0.1 Mリン酸塩緩衝液のみで調製)のアリコートもRED装置(6時間)中で平衡透析を行ない、遊離脳濃度を測定した。同時に、脳均質体、血漿及びRED試験(投与後15分で犠牲にしたIV投与動物由来の全て)からの試料のLC/MS/MS分析を実施した。血漿及び脳中に存在する分析物の濃度を用いて、各化合物の脳/血漿比を得た。Phoenix(登録商標)WinNonlin(登録商標)ソフトウェア(バージョン6.5.1)を使用し、各分析物の測定された血漿濃度を用いてPKパラメータを得た。

【0562】

参照による組み込み

本出願に引用した全ての参考文献及びそれらの参考文献は、追加又は代替の詳細、特徴、及び/又は技術的背景の教示に適しており、その全体を参照により本明細書に取り込む。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/12
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	409/14	(2006.01)	C 0 7 D	409/14
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 セオドア・エム・カメネッカ

アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 1 0 , パーム・ビーチ・ガーデンズ・ストーニー・ドライブ 5 0

(72)発明者 イェルク・ホーレンツ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 4 0 , ボルトン・メイン・ストリート 9 2 1

(72)発明者 スティーヴン・ウェソロウスキー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 6 0 , ネイティック・スクール・ストリート・エクステンション 1 8

(72)発明者 ユアンディン・フー

アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 1 8 , パーム・ビーチ・ガーデンズ・マグノリア・ストリート 1 0 8 4 2

(72)発明者 ローランド・ビュルリ

イギリス国ケンブリッジ シービー 2 1 6 ジーエイチ・グランタ・パーク・アーロン・クラッグ・ビルディング・メドイミュン・リミテッド

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第2015/123355(WO, A1)

特表2015-506382(JP, A)

特表2015-511951(JP, A)

Jiang, Rong; Song, Xinyi 他, Disubstituted piperidines as potent orexin (hypocretin) receptor antagonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012年, 22(12), 3890-3894

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12 - 417/14

A61K 31/4545 - 31/506

A61P 1/00 - 43/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)