

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7346425号

(P7346425)

(45)発行日 令和5年9月19日(2023.9.19)

(24)登録日 令和5年9月8日(2023.9.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/551(2006.01)

A 6 1 K 31/551

請求項の数 13 (全215頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-538841(P2020-538841)

(86)(22)出願日 平成31年1月11日(2019.1.11)

(65)公表番号 特表2021-510818(P2021-510818
A)

(43)公表日 令和3年4月30日(2021.4.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/013193

(87)国際公開番号 WO2019/140188

(87)国際公開日 令和1年7月18日(2019.7.18)

審査請求日 令和4年1月7日(2022.1.7)

(31)優先権主張番号 62/616,253

(32)優先日 平成30年1月11日(2018.1.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 520250659

セントラス セラピューティクス
CENTAURUS THERAPEU
TICS
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
4 0 1 9, ハーフ ムーン ベイ, ウェー
ブ アベニュー 4 3 3
4 3 3 Wave Avenue, Hal
f Moon Bay, CA 9 4 0 1 9
, United States of A
merica

(74)代理人 100149294

弁理士 内田 直人

(72)発明者 ロメロ, ドナ, エル.

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
最終頁に続く

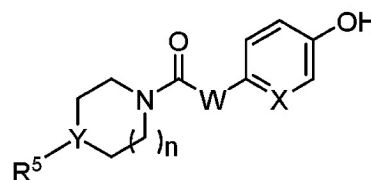
(54)【発明の名称】 疾患を治療するためのジヒドロセラミドデサチュラーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式 I I :

【化1】



(II)

式中、

Wが、—NH—であり、Xが、Nであり、Yが、CHおよびNから選択され、

R⁵が独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アリール)アリール、(ヘテロアリール)アリール、(アリール)ヘテロアリール、および(ヘテロアリール)ヘテロアリールから選択され、1、2、または3個のR⁶基で任意に置換され、

各 R⁶ が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択され、
n が、1 および 2 から選択される、
で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

R⁵ が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、1 または 2 個の R⁶ 基で任意に置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 R⁶ が独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

R⁵ が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1 または 2 個の R⁶ 基で任意に置換される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

各 R⁶ が独立して、ハロおよびトリフルオロメチルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

n が、1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Y が、N である、請求項 6 に記載の化合物。

20

【請求項 8】

R⁵ が、フェニルおよびピリジン-2-イルから選択され、1 または 2 個の R⁶ 基で任意に置換される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R⁶ が独立して、フルオロである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵ が、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、5-フルオロピリジン-2-イル、および 3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁵ が、2, 4-ジフルオロフェニルである、請求項 10 に記載の化合物。

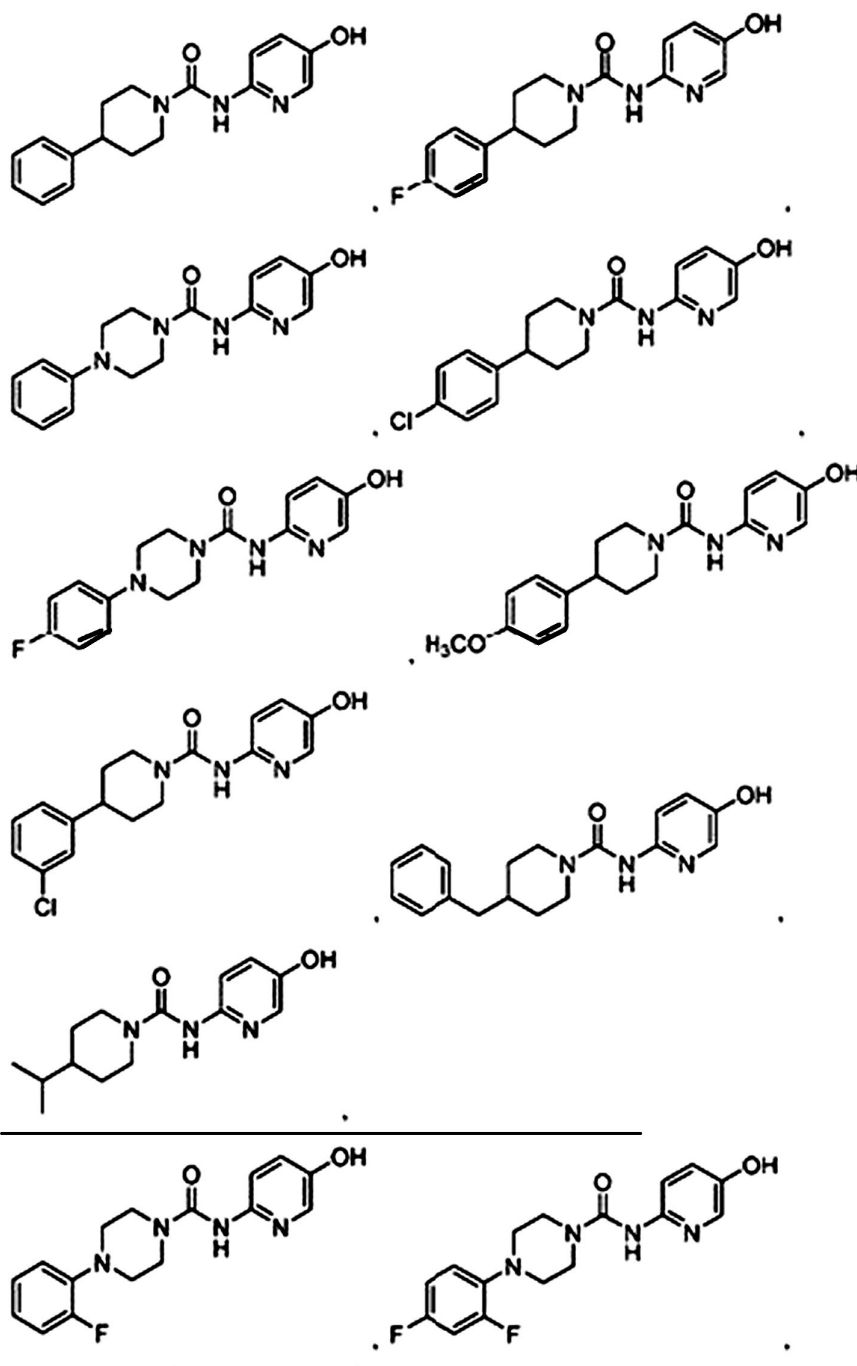
30

【請求項 12】

40

50

【化 2 - 1】



10

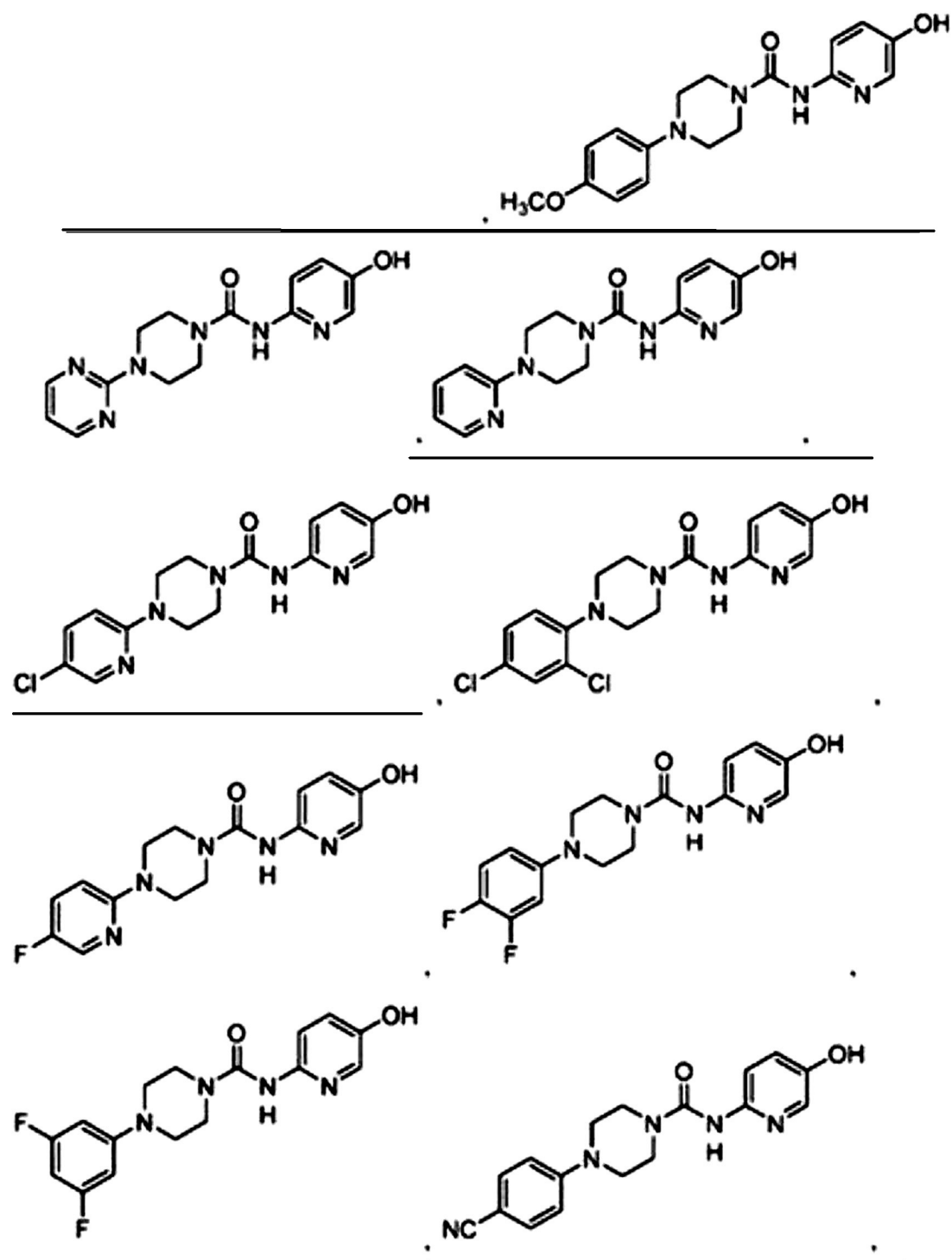
20

30

40

50

【化 2 - 2】



10

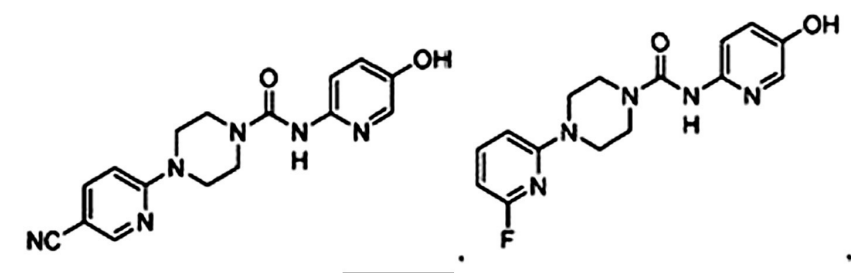
20

30

40

50

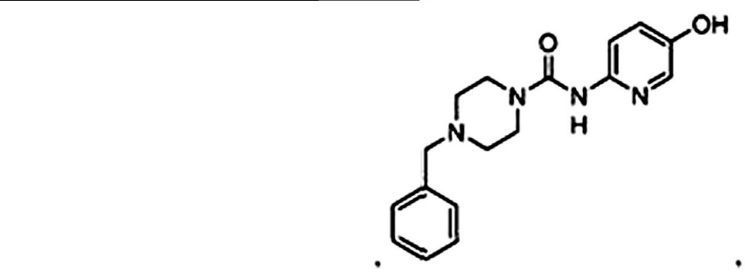
【化 2 - 3】



.

.

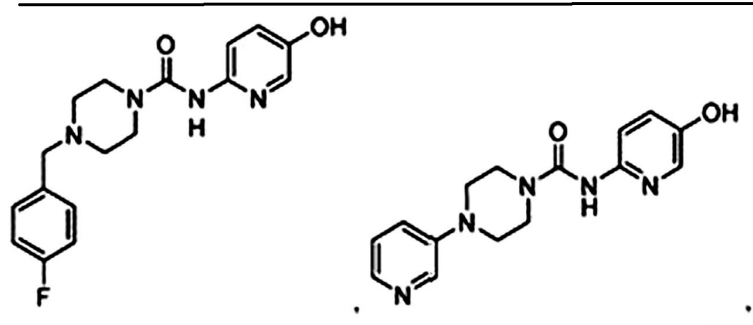
10



.

.

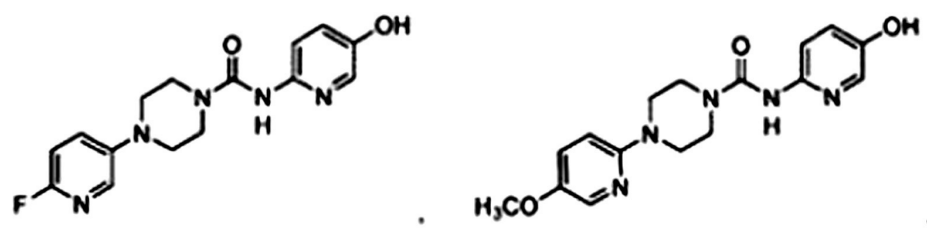
20



.

.

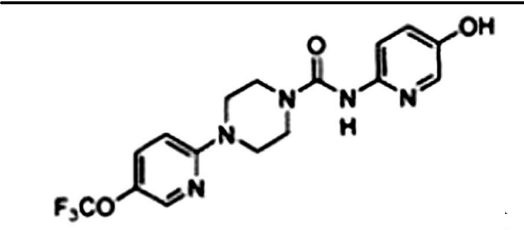
30



.

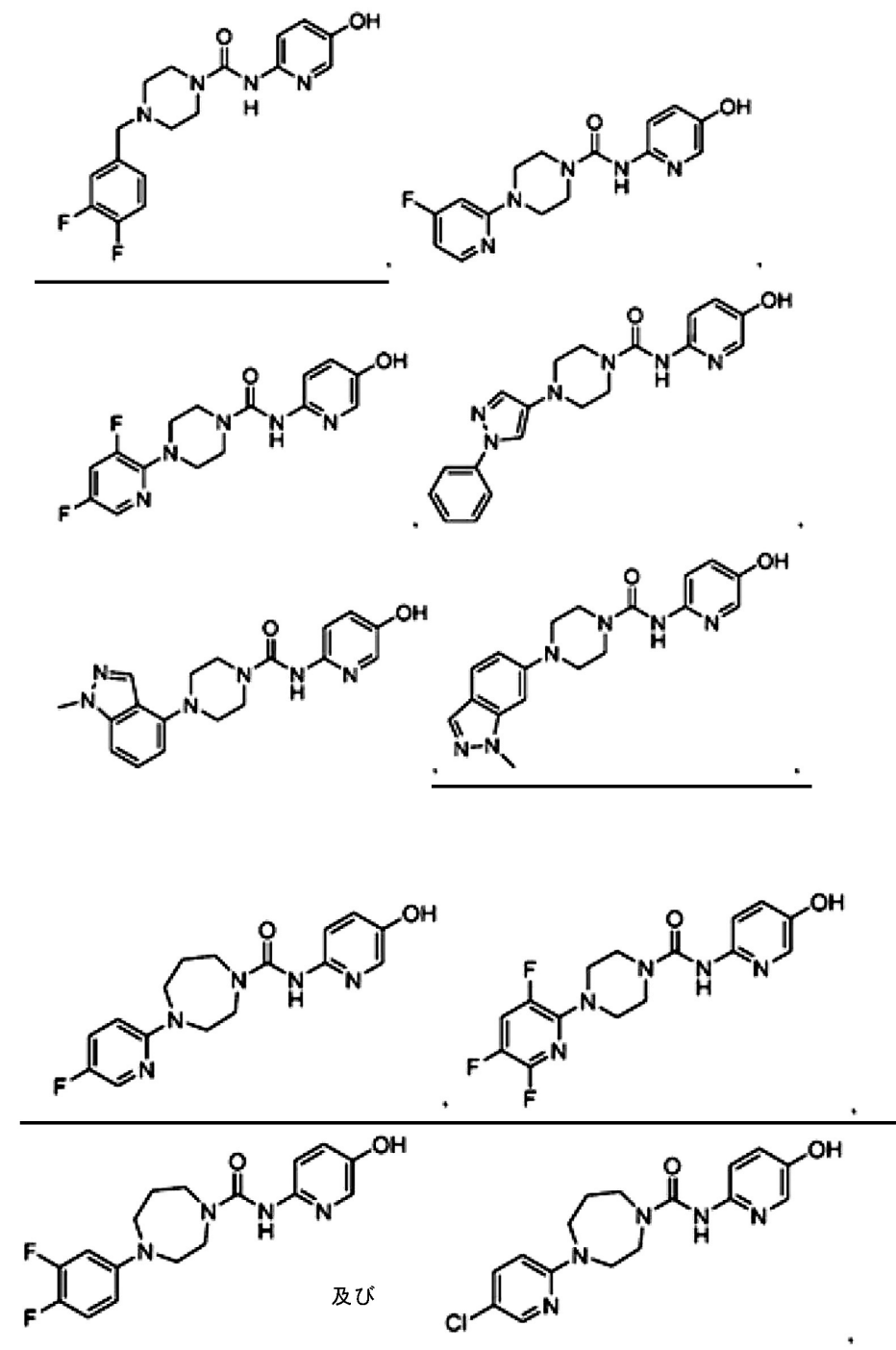
.

40



50

【化 2 - 4】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

10

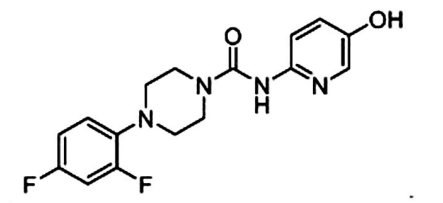
20

30

40

50

【化 3】



である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年1月11日に出願された米国仮特許出願第62／616,253号の優先権の利益を主張するものであり、その開示はその全体が本明細書に記載されたものとして参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、新しいジヒドロセラミドデサチュラーゼ（Des）阻害剤化合物および組成物、ならびに疾患の治療のための医薬品としてのそれらの適用に関する。ヒトまたは動物対象におけるジヒドロセラミドデサチュラーゼ1（Des1）および／またはDes2活性の阻害方法はまた、代謝性、心血管性、線維性、腎臓、自己免疫／慢性炎症性疾患、ならびに嚢胞性線維症、様々ながん、脂質貯蔵障害、神経変性障害、および虚血／再灌流傷害の治療のために提供される。

【0003】

連邦主催の研究または開発に関する陳述

本発明は、国立衛生研究所によって授与された認可番号2 R44 DK116450-02に基づく政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0004】

ジヒドロセラミドデサチュラーゼは、4,5-トランス二重結合をジヒドロセラミドのスフィンゴイド塩基骨格に導入することにより、セラミドの形成を触媒する。培養細胞および単離した筋肉を使用する研究は、内因性セラミドおよびグルコシルセラミドがインスリン刺激グルコースの取り込みおよびアナボリズムを拮抗し、したがって外因性スフィンゴ脂質類似体の効果を模倣する可能性があることを明らかにした。さらに、肥満のげっ歯類モデルにおける研究は、セラミドまたはグルコシルセラミド生合成の遺伝的または薬理的阻害がインスリン感受性であることを明らかにした。したがって、セラミドの過剰産生は、肥満に蓄積され、細胞代謝を変化させ、アポトーシスを促進し、したがって、代謝疾患に関連する多くの特徴的事象を引き起こす重要な栄養素代謝産物として現在認識されている。

【0005】

ヒトジヒドロセラミドデサチュラーゼタンパク質の少なくとも2つのアイソフォーム、Des1およびDes2が存在する。Des1は最初に特定され、より広義に表現されており、したがって、これまでに発表された研究のほとんどは、このアイソフォームに関するものである。公開されたデータは、セラミド合成の阻害剤、すなわち、ヒドロセラミドデサチュラーゼ（例えば、Des1）の阻害剤が、インスリン抵抗性および代謝疾患を治療するための治療薬として有効であることを証明し得ることを示唆している。さらに、公開されたデータは、ジヒドロセラミドデサチュラーゼ（例えば、Des1）の阻害剤が、種々のがん、嚢胞性線維症、線維性疾患、心血管疾患、自己免疫／慢性炎症性疾患、および虚血再灌流傷害を治療するための治療薬として有効であることも証明し得ることを示唆している。

【0006】

ジヒドロセラミドデサチュラーゼを阻害することが見出されるある種の新規な化合物および薬学的組成物が、その化合物の合成方法及び当該化合物を投与することにより患者の代謝障害を治療する方法を含む使用方法と共に発見されている。

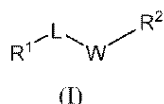
詳細な記載

【発明の開示】

【0007】

ここに提供される実施形態1は、以下の式(I)の構造を有する化合物又はその塩である。

【化1】



10

式中、

Lが、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_3\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$ 、および $-\text{OC}(=\text{O})-$ から選択され、

Wが、 $-\text{NH}-$ および $-\text{O}-$ から選択され、

R^1 が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらのいずれもが1、2、もしくは3個の R^5 基で任意に置換されていてもよく、

20

R^2 が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、1、2、もしくは3個の R^4 基で任意に置換されていてもよく、

R^3 がHであるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらのいずれもが1、2、もしくは3個の R^5 基で任意に置換されていてもよく、あるいは、 R^3 が、 R^1 および介在するNと結合してヘテロシクロアルキルを形成し、それは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換されていてもよく、

R^4 の少なくとも1つがヒドロキシであり、他は1つ以上の他の任意の置換基であってよく、

各 R^5 が独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アリール)アリール、(ヘテロアリール)アリール、(アリール)ヘテロアリール、および(ヘテロアリール)ヘテロアリールから選択され、1、2、または3個の R^6 基で任意に置換されていてもよく、

30

各 R^6 が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択される。

【0008】

本明細書に開示される特定の化合物は、有用なDes1阻害活性を有し、Des1が活性作用を果たす疾患もしくは状態の治療または予防に使用され得る。したがって、広い態様では、特定の実施形態は、薬学的に許容される担体と共に、本明細書に開示される1つ以上の化合物を含む薬学的組成物、かつ化合物および組成物を製造ならびに使用方法も提供する。特定の実施形態は、Des1を阻害するための方法を提供する。他の実施形態は、Des1媒介性障害の治療を必要とする患者においてそれを治療する方法であって、本発明による治療有効量の化合物または組成物を患者に投与することを含む方法を提供する。Des1の阻害により改善される疾患または状態の治療のための医薬の製造において使用するために本明細書に開示される特定の化合物の使用も提供される。

40

【0009】

特定の実施形態では、Lは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ である。

【0010】

特定の実施形態では、Lは、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}_3\text{S}(=\text{O})_2-$ から選択される

50

。

【0011】

特定の実施形態では、Lは、 $-S(=O)_2-$ である。

【0012】

特定の実施形態では、Lは、 $-NR_3S(=O)_2-$ である。

【0013】

特定の実施形態では、Lは、 $-NR_3C(=O)-$ および $-OC(=O)-$ から選択される。

【0014】

特定の実施形態では、Lは、 $-NR_3C(=O)-$ である。

10

【0015】

特定の実施形態では、Lは、 $-OC(=O)-$ である。

【0016】

特定の実施形態では、Wは、 $-NH-$ である。

【0017】

特定の実施形態では、Wは、 $-O-$ である。

【0018】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1または2個の R^4 基で任意に置換される。

【0019】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、およびピラジニルから選択され、1または2個の R^4 基で置換される。

20

【0020】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニルおよびピリジン-2-イルから選択され、1または2個の R^4 基で置換される。

【0021】

特定の実施形態では、 R^2 は、フェニルおよびピリジン-2-イルから選択され、1または2個の R^4 基で任意に置換される。

【0022】

特定の実施形態では、 R^3 は、 R^1 および介在するNと結合してヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される。

30

【0023】

特定の実施形態では、 R^3 は、 R^1 および介在するNと結合して6員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1または2個の R^5 基で任意に置換される。

【0024】

特定の実施形態では、 R^3 は、 R^1 および介在するNと結合して、 R^5 基で置換されたペリジンまたはペラジン環を形成する。

【0025】

特定の実施形態では、 R^3 は、 R^1 および介在するNと結合して7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1または2個の R^5 基で任意に置換される。

40

【0026】

特定の実施形態では、 R^3 は、 R^1 および介在するNと結合して、 R^5 基で置換されたアゼパンまたはジアゼパン環を形成する。

【0027】

特定の実施形態では、 R^5 は、アルキルおよびヘテロアルキルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される。

【0028】

特定の実施形態では、 R^5 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される。

【0029】

50

特定の実施形態では、 R^5 は、フェニルおよびピリジニルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される。

【0030】

特定の実施形態では、 R^5 は、1または2個の R^6 基で任意に置換されたフェニルである。

【0031】

特定の実施形態では、 R^5 は、1または2個の R^6 基で任意に置換されたピリジニルである。

【0032】

特定の実施形態では、 R^5 は、(アリール)アルキルおよび(ヘテロアリール)アルキルから選択され、これらのうちのいずれかが1または2個の R^6 基で任意に置換される。

【0033】

特定の実施形態では、 R^5 は、(アリール)メチルおよび(ヘテロアリール)メチルから選択され、これらのうちのいずれかが1または2個の R^6 基で任意に置換される。

【0034】

特定の実施形態では、 R^5 は、(フェニル)メチルであり、1または2個の R^6 基で任意に置換される。

【0035】

特定の実施形態では、 R^5 は、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、および3,5-ジフルオロピリジン-2-イルから選択される。

【0036】

特定の実施形態では、 R^5 は、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、および4-(トリフルオロメチル)フェニルから選択される。

【0037】

特定の実施形態では、 R^5 は、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、および3,5-ジフルオロピリジン-2-イルから選択される。

【0038】

特定の実施形態では、 R^5 は、4-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、5-フルオロピリジン-2-イル、および5-(トリフルオロ)ピリジン-2-イルから選択される。

【0039】

特定の実施形態では、各 R^6 は独立して、ハロ、ハロアルキル、およびシアノから選択される。

【0040】

特定の実施形態では、各 R^6 は独立して、ハロおよびハロアルキルから選択される。

【0041】

特定の実施形態では、各 R^6 は独立して、フルオロ、クロロ、およびトリフルオロメチルから選択される。

【0042】

特定の実施形態では、各 R^6 は独立して、フルオロおよびクロロから選択される。

【0043】

特定の実施形態では、各 R^6 は独立して、フルオロおよびトリフルオロメチルから選択される。

【0044】

本開示は、さらなる実施形態を提供する：

【0045】

実施形態2：式中、

10

20

30

40

50

各 R^4 が独立して、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロ、およびヒドロキシから選択され、

少なくとも 1 個の R^4 が、ヒドロキシである、実施形態 1 に記載の化合物。

【0046】

実施形態 3：式中、

各 R^4 が独立して、シアノ、ハロ、およびヒドロキシから選択され、

少なくとも 1 個の R^4 が、ヒドロキシである、実施形態 2 に記載の化合物。

【0047】

実施形態 4：式中、各 R^4 がヒドロキシである、実施形態 3 に記載の化合物。

【0048】

実施形態 5：式中、 R^2 が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1、2、または 3 個の R^4 基で任意に置換される、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0049】

実施形態 6：式中、 R^2 が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、およびピラジン-2-イルから選択され、1、2、または 3 個の R^4 基で任意に置換される、実施形態 5 に記載の化合物。

【0050】

実施形態 7：式中、 R^2 が、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、およびピリミジン-2-イルから選択され、1、2、または 3 個の R^4 基で任意に置換される、実施形態 5 に記載の化合物。

【0051】

実施形態 8：式中、 R^2 が、フェニルおよびピリジン-2-イルから選択され、1、2、または 3 個の R^4 基で任意に置換される、実施形態 7 に記載の化合物。

【0052】

実施形態 9：式中、 R^2 が、ピリジン-2-イルであり、1、2、または 3 個の R^4 基で置換される、実施形態 8 に記載の化合物。

【0053】

実施形態 10：式中、

R^2 が、1、2、または 3 個の R^4 基で置換され、

少なくとも 1 個の R^4 が、ヒドロキシである、実施形態 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0054】

実施形態 11：式中、

R^2 が、1 または 2 個の R^4 基で置換され、

少なくとも 1 個の R^4 が、ヒドロキシである、実施形態 10 に記載の化合物。

【0055】

実施形態 12：式中、 R^2 が、1 個のヒドロキシ基で置換される、実施形態 11 に記載の化合物。

【0056】

実施形態 13：式中、 R^2 が、W の結合点からパラ位にある R^4 基で置換される、実施形態 10～12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0057】

実施形態 14：式中、 R^2 が、W の結合点からパラ位にあるヒドロキシで置換される、実施形態 13 に記載の化合物。

【0058】

実施形態 15：式中、 R^2 が、4-ヒドロキシフェニルである、実施形態 1 に記載の化合物。

【0059】

実施形態 16：式中、 R^2 が、5-ヒドロキシピリジン-2-イルである、実施形態 1

10

20

30

40

50

に記載の化合物。

【0060】

実施形態17：式中、 R^2 が、5-ヒドロキシピリミジン-2-イルである、実施形態1に記載の化合物。

【0061】

実施形態18：式中、 R^2 が、5-ヒドロキシピラジン-2-イルである、実施形態1に記載の化合物。

【0062】

実施形態19：式中、 R^2 が、6-ヒドロキシピリダジン-3-イルである、実施形態1に記載の化合物。

【0063】

実施形態20：式中、Wが、-NH-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0064】

実施形態21：式中、Wが、-O-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0065】

実施形態22：式中、Lが、-C(=O)-、-S(=O)₂-、および-OC(=O)-から選択される、実施形態20および21のいずれか1つに記載の化合物。

【0066】

実施形態23：式中、Lが、-C(=O)-である、実施形態22に記載の化合物。

【0067】

実施形態24：式中、Lが、-S(=O)₂-である、実施形態22に記載の化合物。

【0068】

実施形態25：式中、Lが、-OC(=O)-である、実施形態22に記載の化合物。

【0069】

実施形態26：式中、Lが、-NR³S(=O)₂-および-NR³C(=O)-から選択される、実施形態20および21のいずれか1つに記載の化合物。

【0070】

実施形態27：式中、Lが、-NR³S(=O)₂-である、実施形態26に記載の化合物。

【0071】

実施形態28：式中、Lが、-NR³C(=O)-である、実施形態26に記載の化合物。

【0072】

実施形態29：式中、L-Wが、-NR³C(=O)NH-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0073】

実施形態30：式中、L-Wが、-NR³C(=O)O-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0074】

実施形態31：式中、L-Wが、-NR³S(=O)₂NH-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0075】

実施形態32：式中、L-Wが、-OC(=O)NH-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0076】

実施形態33：式中、L-Wが、-S(=O)₂NH-である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の化合物。

【0077】

10

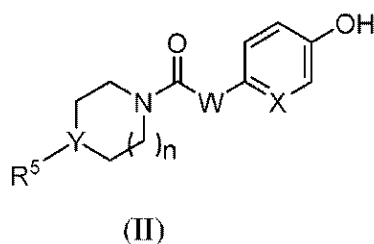
20

30

40

50

また、本明細書では、構造式ⅠⅠを有し、
【化２】



式中、

Wが、－NH－および－O－から選択され、

XおよびYが独立して、CHおよびNから選択され、

R⁵が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（アリール）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、（アリール）アリール、（ヘテロアリール）アリール、（アリール）ヘテロアリール、および（ヘテロアリール）ヘテロアリールから選択され、1、2、または3個のR⁶基で任意に置換され、

各R⁶が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択され、

nが、1および2から選択される、実施形態34の実施形態1の化合物またはその塩が提供される。

【0078】

式ⅠⅠの化合物の特定の実施形態では、Xは、Nである。

【0079】

式ⅠⅠの化合物の特定の実施形態では、Xは、CHである。

【0080】

式ⅠⅠの化合物の特定の実施形態では、nは、1である。

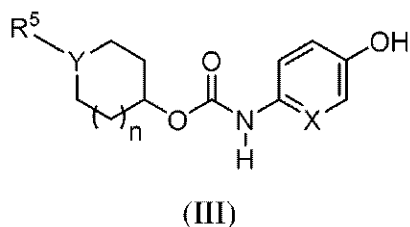
【0081】

式ⅠⅠの化合物の特定の実施形態では、nは、2である。

【0082】

また、本明細書では、構造式ⅠⅠⅠを有し、

【化３】



式中、

XおよびYが独立して、CHおよびNから選択され、

R⁵が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（アリール）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、（アリール）アリール、（ヘテロアリール）アリール、（アリール）ヘテロアリール、および（ヘテロアリール）ヘテロアリールから選択され、1、2、または3個のR⁶基で任意に置換され、

各R⁶が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択され、

nが、1および2から選択される、実施形態35の実施形態1の化合物またはその塩が提供される。

【0083】

実施形態 36：式中、N が 1 である、実施形態 34 および 35 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0084】

実施形態 37：式中、N が 2 である、実施形態 34 および 35 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0085】

実施形態 38：式中、Y が CH である、実施形態 34 ～ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

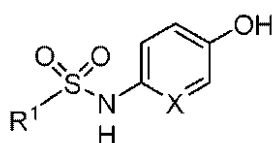
【0086】

実施形態 39：式中、Y が N である、実施形態 34 ～ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0087】

また、本明細書では、構造式 IV を有し、

【化 4】



(IV)

X が、CH および N から選択され、

R¹ が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらのいずれもが 1、2、または 3 個の R⁵ 基で任意に置換されるか、または

R³ が H であるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらのいずれもが 1、2、もしくは 3 個の R⁵ 基で任意に置換されるか、あるいは R³ が、R¹ および介在する N と結合してヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1、2、または 3 個の R⁵ 基で任意に置換され、

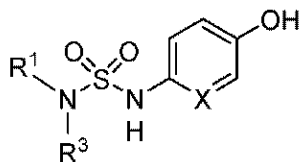
各 R⁵ が独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(アリール)アルキル、および(ヘテロアリール)アルキルから選択され、1、2、または 3 個の R⁶ 基で任意に置換され、

各 R⁶ が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択される、実施形態 40 の実施形態 1 の化合物が提供される。

【0088】

また、本明細書では、構造式 V を有し、

【化 5】



(V)

X が、CH および N から選択され、

R³ が H であるか、またはアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらのいずれもが 1、2、もしくは 3 個の R⁵ 基で任意に置換されるか、あるいは R³ が、R¹ および介在する N と結合してヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1、2、または 3 個の R⁵ 基で任意に置換され、

各 R^5 が独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(アリール) アルキル、および(ヘテロアリール) アルキルから選択され、1、2、または3個の R^6 基で任意に置換され、

各 R^6 が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択される、実施形態41の実施形態1の化合物が提供される。

【0089】

実施形態42：Xが、CHである、実施形態34～41のいずれか1つに記載の化合物。

【0090】

実施形態43：XがNである、実施形態34～41のいずれか1つに記載の化合物。

【0091】

実施形態44：式中、 R^3 が、Hである、実施形態26～31および41のいずれか1つに記載の化合物。

【0092】

実施形態45：式中、 R^3 が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それらのいずれもが1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される、実施形態26～31および41のいずれか1つに記載の化合物。

【0093】

実施形態46：式中、 R^3 が、 R^1 および介在するNと結合してヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される、実施形態26～31および41のいずれか1つに記載の化合物。

【0094】

実施形態47：式中、 R^3 が、 R^1 および介在するNと結合して6員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される、実施形態46に記載の化合物。

【0095】

実施形態48：式中、 R^3 が、 R^1 および介在するNと結合してピペリジンまたはピペラジン環を形成し、これは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される、実施形態47に記載の化合物。

【0096】

実施形態49：式中、 R^3 が、 R^1 および介在するNと結合して7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される、実施形態46に記載の化合物。

【0097】

実施形態50：式中、 R^3 が、 R^1 および介在するNと結合してアゼパンまたはジアゼパン環を形成し、これは、1、2、または3個の R^5 基で任意に置換される、実施形態49に記載の化合物。

【0098】

実施形態51：式中、 R^3 、 R^1 、および介在するNの結合により形成されるヘテロシクロアルキルが、1または2個の R^5 基で任意に置換される、実施形態46～50のいずれか1つに記載の化合物。

【0099】

実施形態52：式中、 R^3 、 R^1 、および介在するNの結合により形成されるヘテロシクロアルキルが、1または2個の R^5 基で置換される、実施形態51に記載の化合物。

【0100】

実施形態53：式中、 R^3 、 R^1 、および介在するNの結合により形成されるヘテロシクロアルキルが、1 R^5 基で任意に置換される、実施形態51に記載の化合物。

【0101】

実施形態54： R^3 、 R^1 、および介在するNの結合により形成されるヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルが、1 個の R^5 基で置換される、実施形態 5 3 に記載の化合物。

【0102】

実施形態 5 5：式中、 R^3 、 R^1 、および介在する N の結合により形成されるヘテロシクロアルキルが、非置換である、実施形態 5 3 に記載の化合物。

【0103】

実施形態 5 6：式中、 R^1 が、 C_{1-16} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7 員単環式ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員ヘテロアリールから選択され、それらのいずれかが 1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 1～4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0104】

実施形態 5 7：式中、 R^1 が、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびアゼパニルから選択され、これらのうちのいずれかが 1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 5 6 に記載の化合物。

【0105】

実施形態 5 8：式中、 R^1 が、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、およびピペリジニルから選択され、これらのいずれかが 1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 5 7 に記載の化合物。

【0106】

実施形態 5 9：式中、 R^1 が、フェニル、ナフタレニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、これらのいずれかが 1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 5 6 に記載の化合物。

【0107】

実施形態 6 0：式中、 R^1 が、フェニルおよびピリジンから選択され、これらのうちのいずれかが 1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 5 9 に記載の化合物。

【0108】

実施形態 6 1：式中、 R^1 が、 C_{1-12} アルキルであり、1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 5 6 に記載の化合物。

【0109】

実施形態 6 2：式中、 R^1 が、 C_{1-10} アルキルであり、1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 6 1 に記載の化合物。

【0110】

実施形態 6 3：式中、 R^1 が、 C_{1-8} アルキルであり、1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 6 2 に記載の化合物。

【0111】

実施形態 6 4：式中、 R^1 が、 C_{4-8} アルキルであり、1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 6 3 に記載の化合物。

【0112】

実施形態 6 5：式中、 R^1 が、 C_{6-8} アルキルであり、1、2、または 3 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 6 4 に記載の化合物。

【0113】

実施形態 6 6：式中、 R^1 が、1 または 2 個の R^5 基で任意に置換される、実施形態 1～4 5 および 5 6～6 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0114】

実施形態 6 7：式中、 R^1 が、1 または 2 個の R^5 基で置換される、実施形態 6 6 に記載の化合物。

【0115】

実施形態 6 8：式中、 R^1 が、1 R^5 基で任意に置換される、実施形態 6 6 に記載の化

10

20

30

40

50

合物。

【0116】

実施形態69：式中、 R^1 が、1個の R^5 基で置換される、実施形態68に記載の化合物。

【0117】

実施形態70：式中、 R^1 が、非置換である、実施形態66に記載の化合物。

【0118】

実施形態71：式中、

R^1 が、 $(CH_2)_mCH_3$ であり、

m が、3～15の間の整数であり、これを含む、実施形態56に記載の化合物。

10

【0119】

実施形態72：式中、 m が、14未満である、実施形態71に記載の化合物。

【0120】

実施形態73：式中、 m が、12未満である、実施形態72に記載の化合物。

【0121】

実施形態74：式中、 m が、10未満である、実施形態73に記載の化合物。

【0122】

実施形態75：式中、 m が、8未満である、実施形態74に記載の化合物。

【0123】

実施形態76：式中、 m が、6未満である、実施形態75に記載の化合物。

20

【0124】

実施形態77：式中、 m が、4を超える、実施形態71～76のいずれか1つに記載の化合物。

【0125】

実施形態78：式中、 m が、6を超える、実施形態71～75のいずれか1つに記載の化合物。

【0126】

実施形態79：式中、 m が、8を超える、実施形態71～74のいずれか1つに記載の化合物。

【0127】

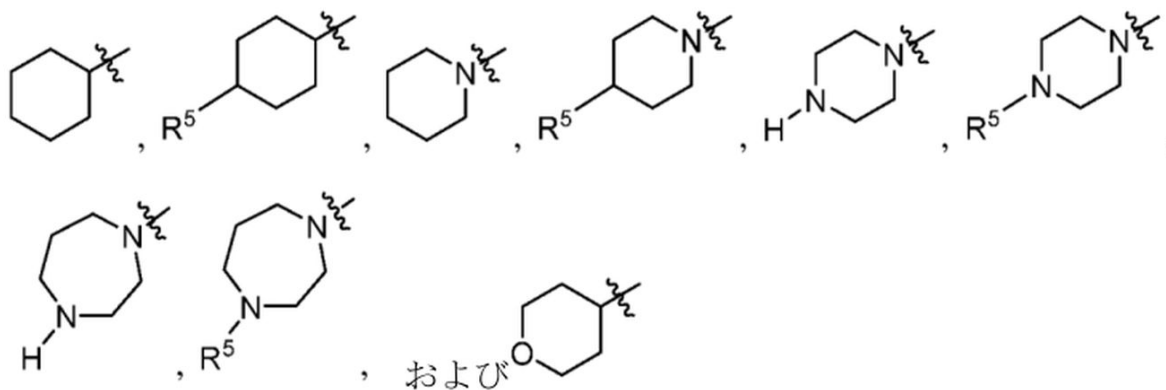
実施形態80：式中、 m が、10を超える、実施形態71～73のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0128】

実施形態81：式中、 R^1 が、

【化6】



40

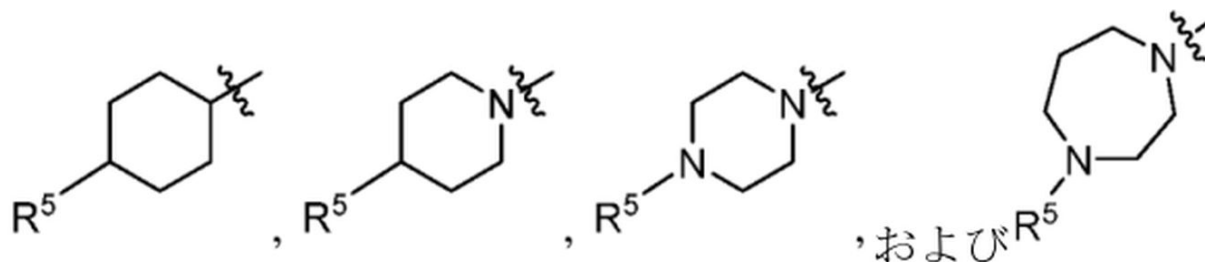
から選択される、実施形態56に記載の化合物。

【0129】

実施形態82：式中、 R^1 が、

50

【化 7】



から選択される、実施形態 56 に記載の化合物。

【0130】

実施形態 83：式中、L が、 $-C(=O)-$ である、実施形態 81 および 82 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0131】

実施形態 84：式中、W が、 $-NH-$ である、実施形態 83 に記載の化合物。

【0132】

実施形態 85：式中、 R^5 が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(アリール)メチル、および(ヘテロアリール)メチルから選択され、1、2、または 3 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 1～54、56～69、および 81～84 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0133】

実施形態 86：式中、 R^5 が、フェニル、ナフチル、単環式ヘテロアリール、および二環式ヘテロアリールから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 85 に記載の化合物。

【0134】

実施形態 87：式中、 R^5 が、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ピロロピリジニル、およびイミダゾピリジニルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 86 に記載の化合物。

【0135】

実施形態 88：式中、 R^5 が、インダゾリルであり、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 87 に記載の化合物。

【0136】

実施形態 89：式中、 R^5 が、インダゾール-4-イルおよびインダゾール-6-イルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 88 に記載の化合物。

【0137】

実施形態 90：式中、 R^5 が、ピロリル、イミダゾリル、およびピラゾリルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 86 に記載の化合物。

【0138】

実施形態 91：式中、 R^5 が、インドリルおよびインダゾリルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 86 に記載の化合物。

【0139】

実施形態 92：式中、 R^5 が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 86 に記載の化合物。

【0140】

実施形態 93：式中、 R^5 が、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 86 に記載の化合物。

【0141】

実施形態 94：式中、 R^5 が、フェニル、ピリジン-2-イル、およびピリミジン-2

ーイルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態86に記載の化合物。

【0142】

実施形態95：式中、 R^5 が、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態85に記載の化合物。

【0143】

実施形態96：式中、 R^5 が、(アリール)メチル、(ヘテロアリール)メチルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態95に記載の化合物。

【0144】

実施形態97：式中、 R^5 が、(フェニル)メチルであり、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態96に記載の化合物。

10

【0145】

実施形態98：式中、各 R^5 が、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態1～54、56～69、81～84、および85～97のいずれか1つに記載の化合物。

【0146】

実施形態99：式中、各 R^5 が、1または2個の R^6 基で置換される、実施形態98に記載の化合物。

【0147】

実施形態100：式中、各 R^5 は、1個の R^6 基で任意に置換される、実施形態98に記載の化合物。

20

【0148】

実施形態101：式中、各 R^5 が、1個の R^6 基で置換される、実施形態100に記載の化合物。

【0149】

実施形態102：式中、各 R^5 が、非置換である、実施形態100に記載の化合物。

【0150】

実施形態103：式中、各 R^6 が独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択される、実施形態1～54、56～69、81～84、および85～101のいずれか1つに記載の化合物。

【0151】

実施形態104：式中、各 R^6 が独立して、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、およびハロアルキルから選択される、実施形態103に記載の化合物。

30

【0152】

実施形態105：式中、各 R^6 が独立して、ハロおよびハロアルキルから選択される、実施形態104に記載の化合物。

【0153】

実施形態106：式中、各 R^6 が独立して、フルオロ、クロロ、およびトリフルオロメチルから選択される、実施形態105に記載の化合物。

【0154】

実施形態107：式中、各 R^6 が独立して、ハロおよびトリフルオロメチルから選択される、実施形態106に記載の化合物。

40

【0155】

実施形態108：式中、各 R^6 が独立して、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、シアノ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから選択される、実施形態103に記載の化合物。

【0156】

また、以下の実施形態も提供される：

実施形態C-2：式中、Lが、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR_3S(=O)_2-$ 、 $-NR_3C(=O)-$ 、および $-OC(=O)-$ から選択される、実施形態1の化合物。

【0157】

50

実施形態 C-3：式中、各 R^4 が独立して、シアノ、ハロ、およびヒドロキシから選択される、実施形態 C-2 の化合物。

【0158】

実施形態 C-4：式中、 R^2 が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1 または 2 個の R^4 基で置換される、実施形態 C-3 の化合物。

【0159】

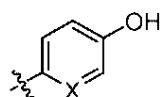
実施形態 C-5：式中、 R^2 が、W の結合点からパラ位にある R^4 基で置換される、実施形態 C-4 の化合物。

【0160】

実施形態 C-6：式中、

R^2 が、

【化 8】



であり、

X が、CH および N から選択される、実施形態 C-5 の化合物。

【0161】

実施形態 C-7：式中、L が、 $-NR_3C(=O)-$ である、実施形態 C-6 の化合物。

【0162】

実施形態 C-8：式中、L が、 $-OC(=O)-$ である、実施形態 C-7 の化合物。

【0163】

実施形態 C-10：式中、X が、N である、実施形態 34 の化合物。

【0164】

実施形態 C-11：式中、 R^5 が、アリールおよびヘテロアリールから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 C-10 の化合物。

【0165】

実施形態 C-12：式中、各 R^6 が独立して、アルキル、ハロ、ハロアルキル、およびヒドロキシから選択される、実施形態 C-11 の化合物。

【0166】

実施形態 C-13：式中、 R^5 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 C-12 の化合物。

【0167】

実施形態 C-14：式中、各 R^6 が独立して、ハロおよびトリフルオロメチルから選択される、実施形態 C-13 の化合物。

【0168】

実施形態 C-15：式中、n が、1 である、実施形態 C-14 の化合物。

【0169】

実施形態 C-16：式中、W が、NH である、実施形態 C-15 の化合物。

【0170】

実施形態 C-17：式中、Y が、N である、実施形態 C-16 の化合物。

【0171】

実施形態 C-18：式中、 R^5 が、フェニルおよびピリジン-2-イルから選択され、1 または 2 個の R^6 基で任意に置換される、実施形態 C-17 の化合物。

【0172】

実施形態 C-19：式中、各 R^6 が独立して、フルオロおよびトリフルオロメチルから選択される、実施形態 C-18 の化合物。

10

20

30

40

50

【0173】

実施形態C-20：式中、 R^5 が、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、および3,5-ジフルオロピリジン-2-イルから選択される、実施形態C-19の化合物。

【0174】

実施形態C-21：式中、 R^5 が、2,4-ジフルオロフェニルである、実施形態C-20の化合物。

【0175】

実施形態C-23：式中、Xが、Nである、実施形態35の化合物。

【0176】

実施形態C-24：式中、Yが、Nである、実施形態C-23の化合物。

【0177】

実施形態C-25：式中、各 R^6 が独立して、ハロおよびトリフルオロメチルから選択される、実施形態C-24の化合物。

【0178】

実施形態C-26：式中、 R^5 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態C-25の化合物。

【0179】

実施形態C-27：式中、 R^5 が、フェニルおよびピリジン-2-イルから選択され、1または2個の R^6 基で任意に置換される、実施形態C-26の化合物。

【0180】

実施形態C-28：式中、各 R^6 が独立して、フルオロおよびクロロから選択される、実施形態C-27の化合物。

【0181】

実施形態C-29：式中、 R^5 が、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、5-フルオロピリジン-2-イル、および5-(トリフルオロ)ピリジン-2-イルから選択される、実施形態C-28の化合物。

【0182】

実施形態C-30：

10

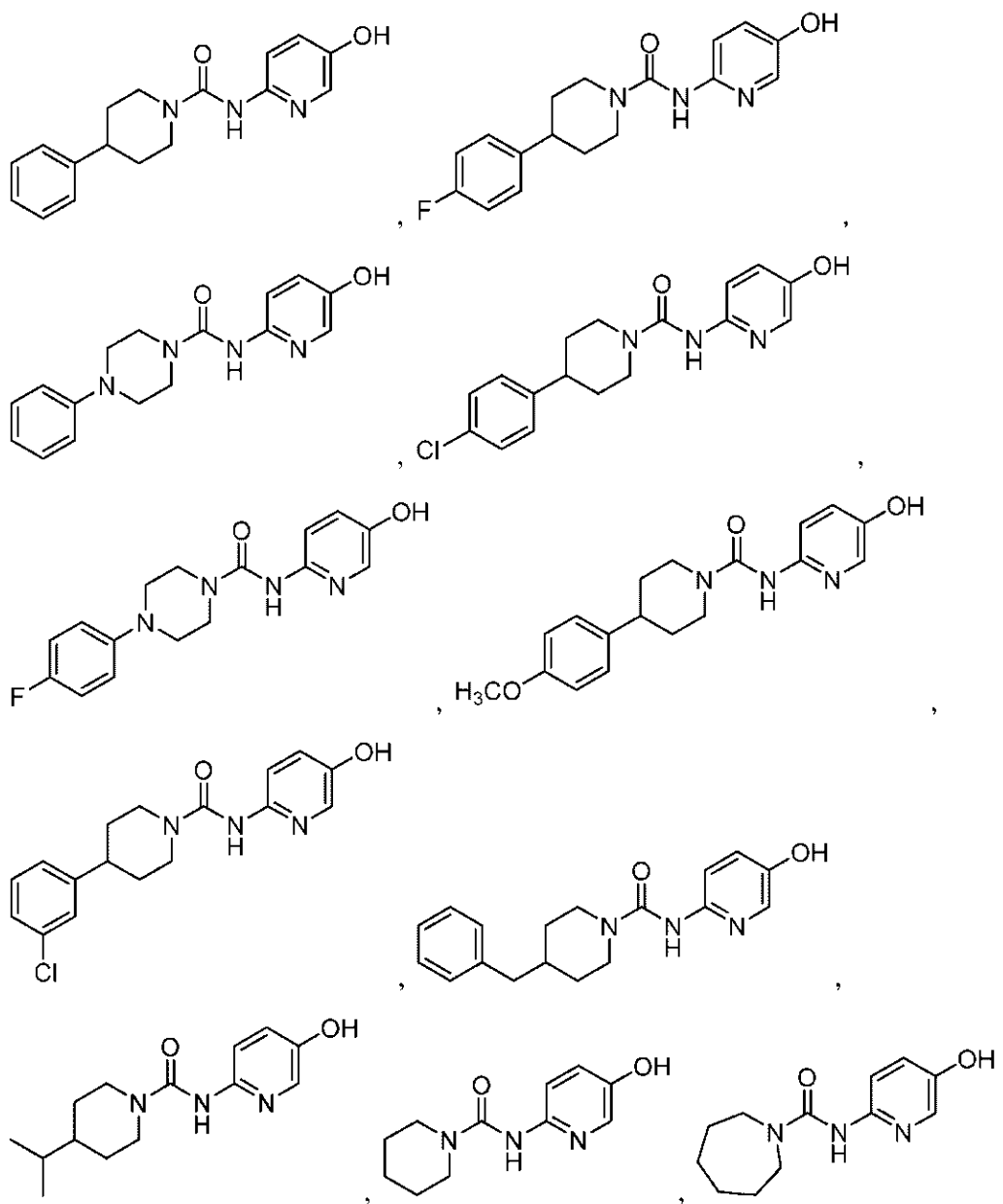
20

30

40

50

【化 9 - 1】



10

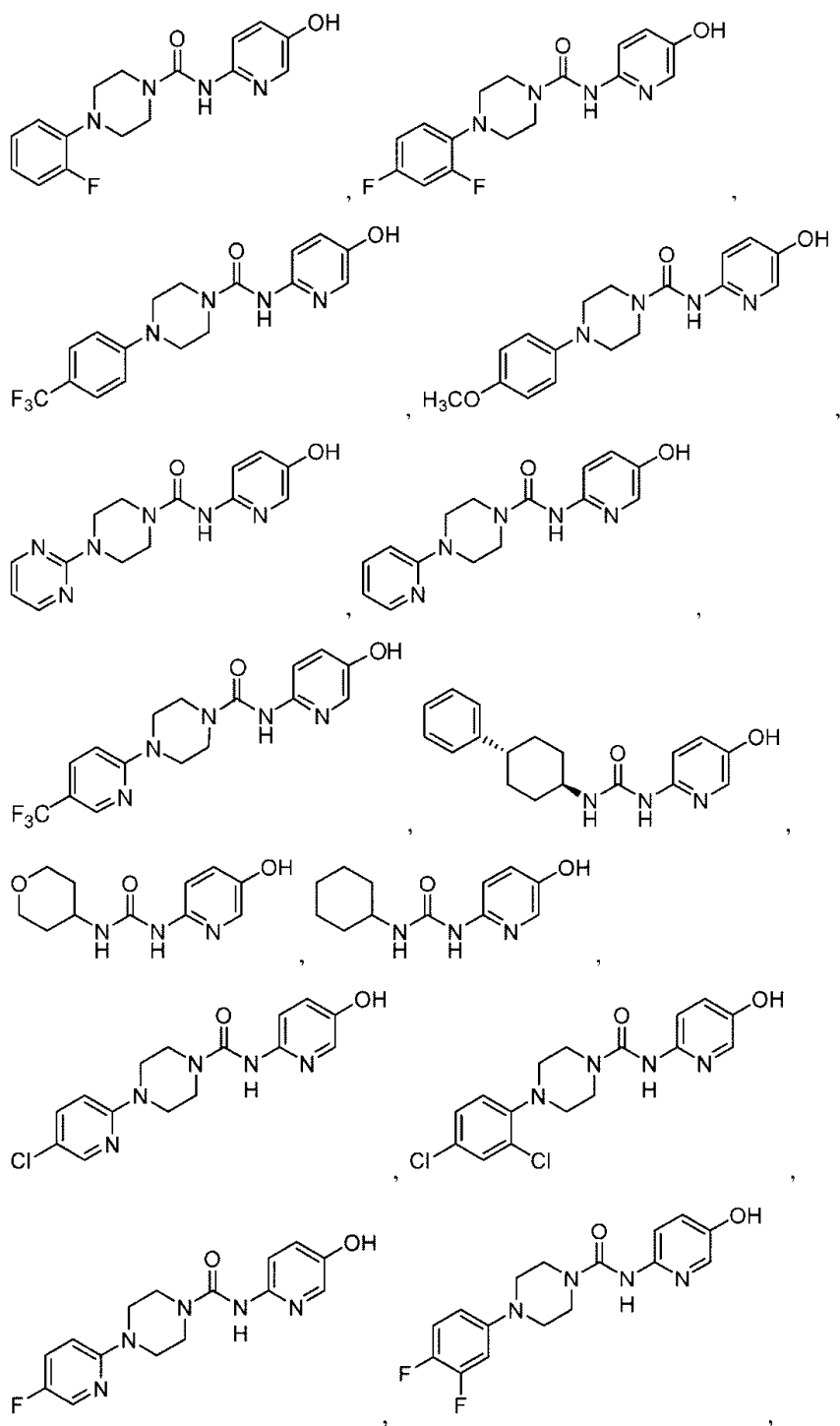
20

30

40

50

【化 9 - 2】



10

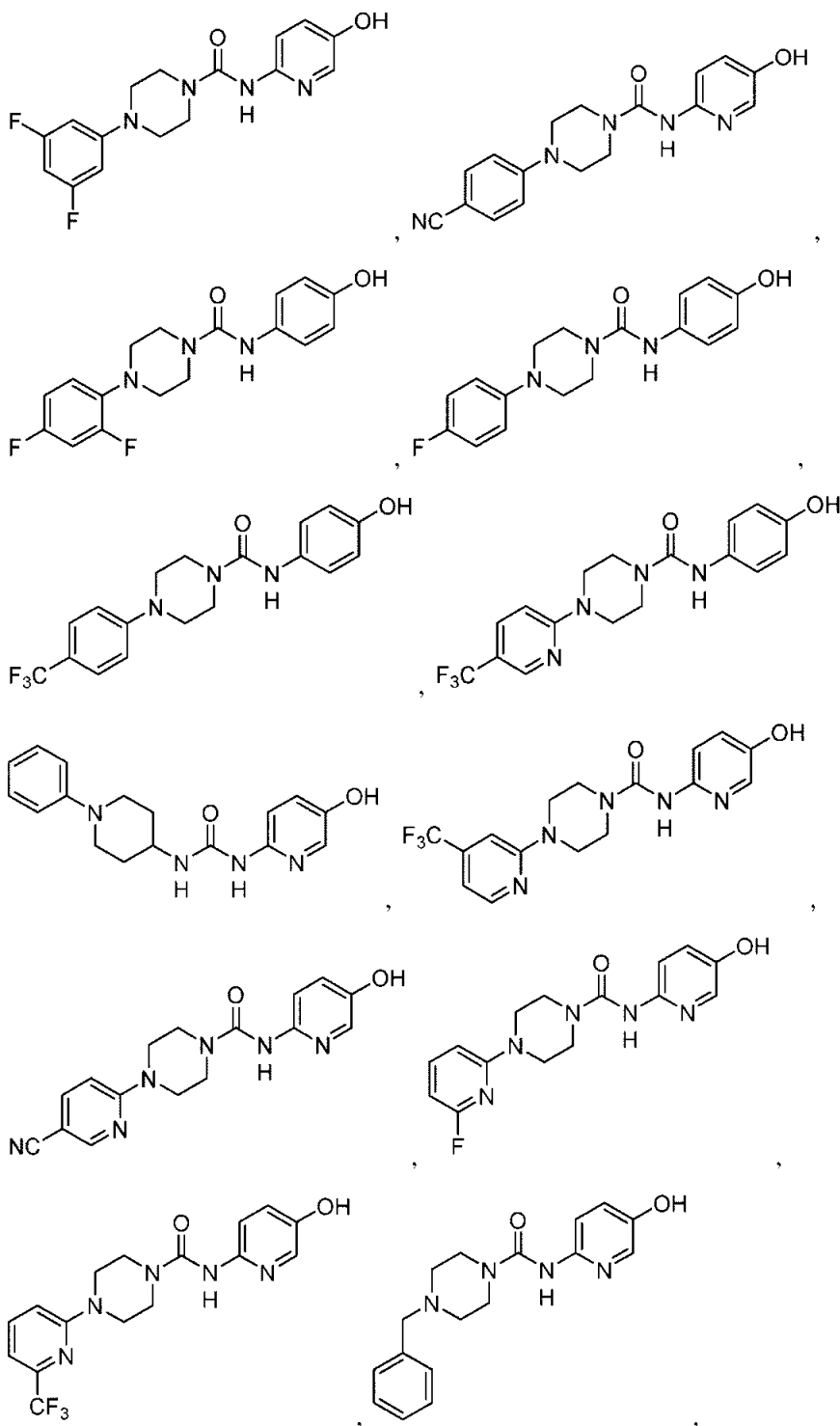
20

30

40

50

【化 9 - 3】



10

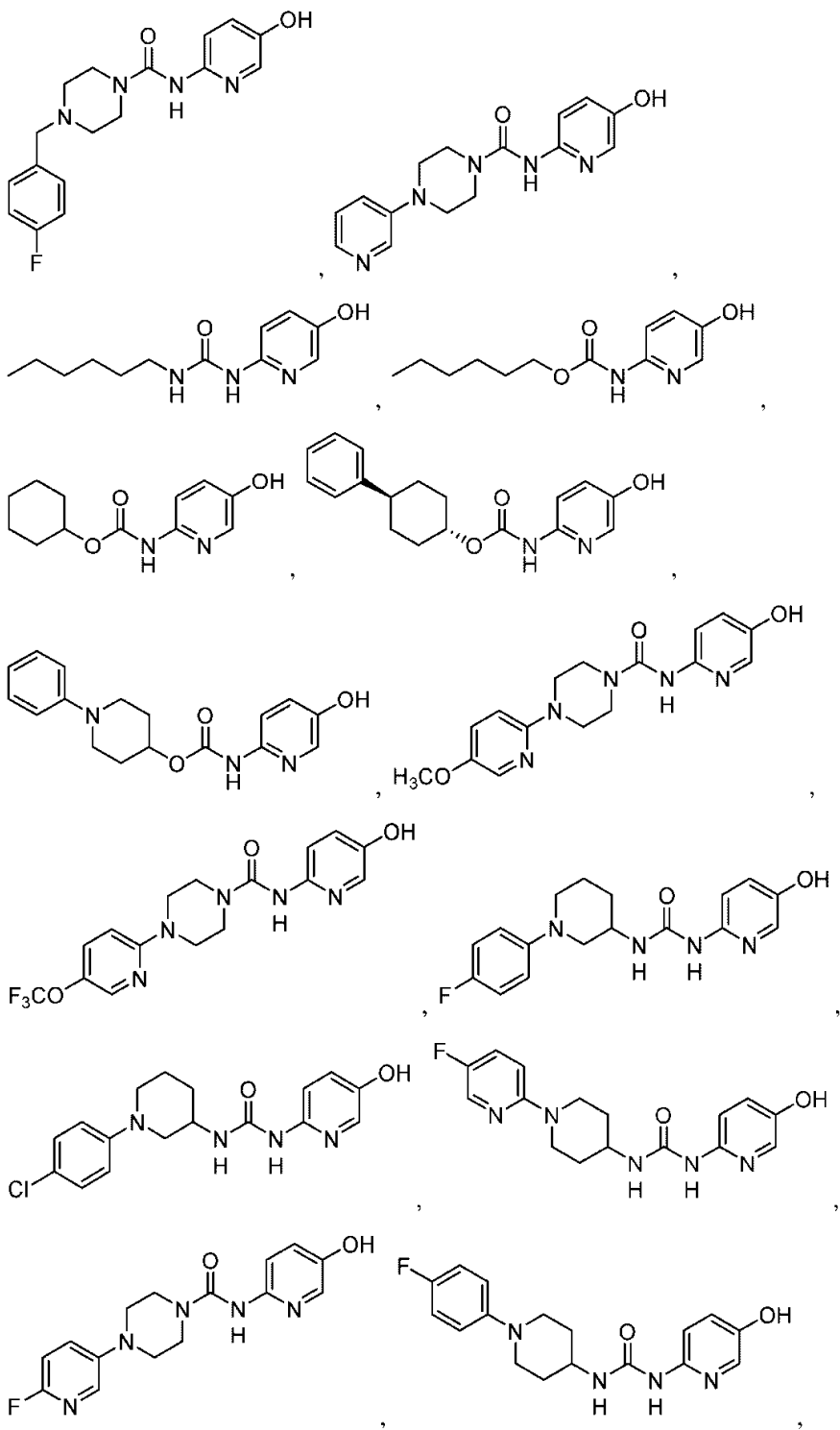
20

30

40

50

【化 9 - 4】



10

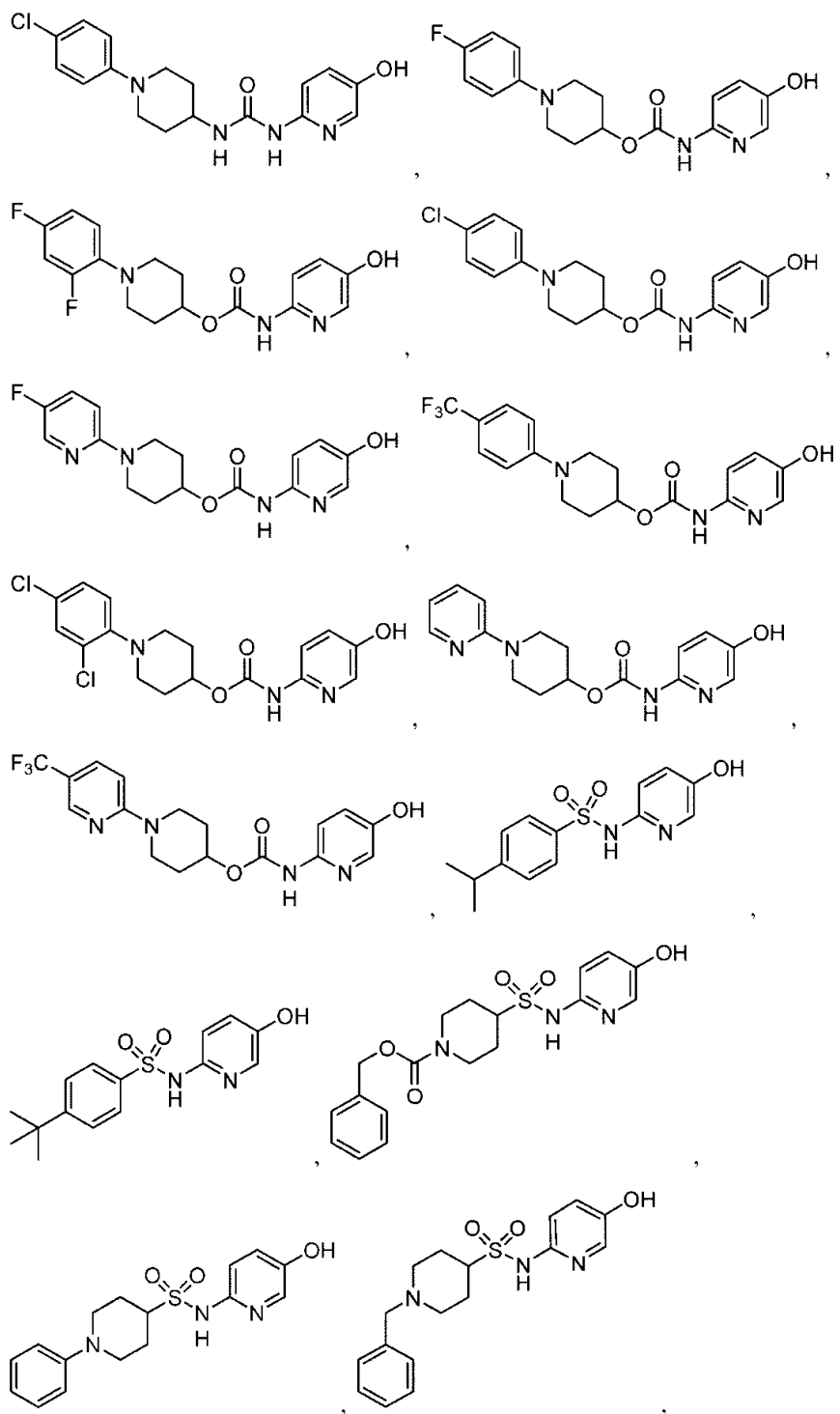
20

30

40

50

【化 9 - 5】



10

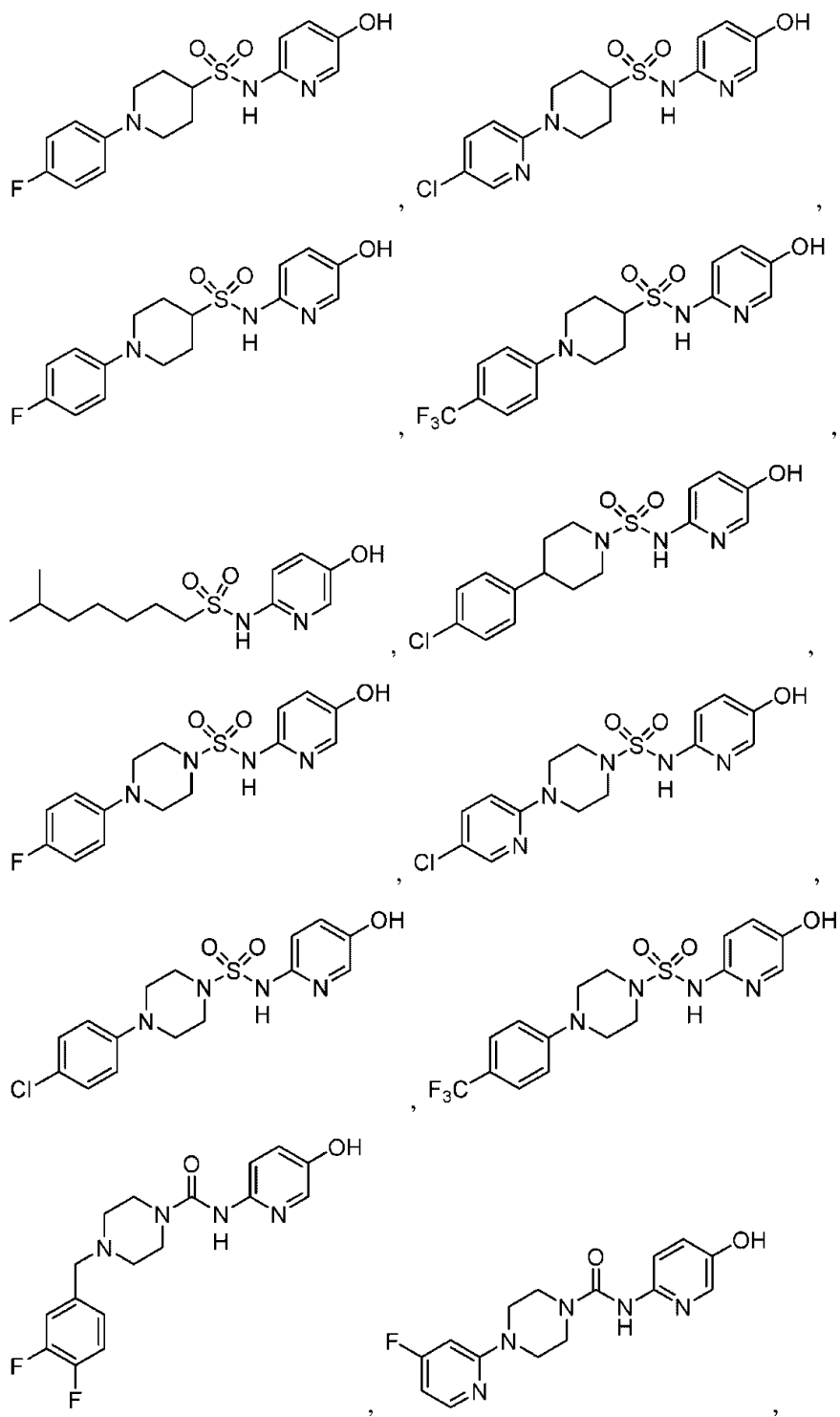
20

30

40

50

【化 9 - 6】



10

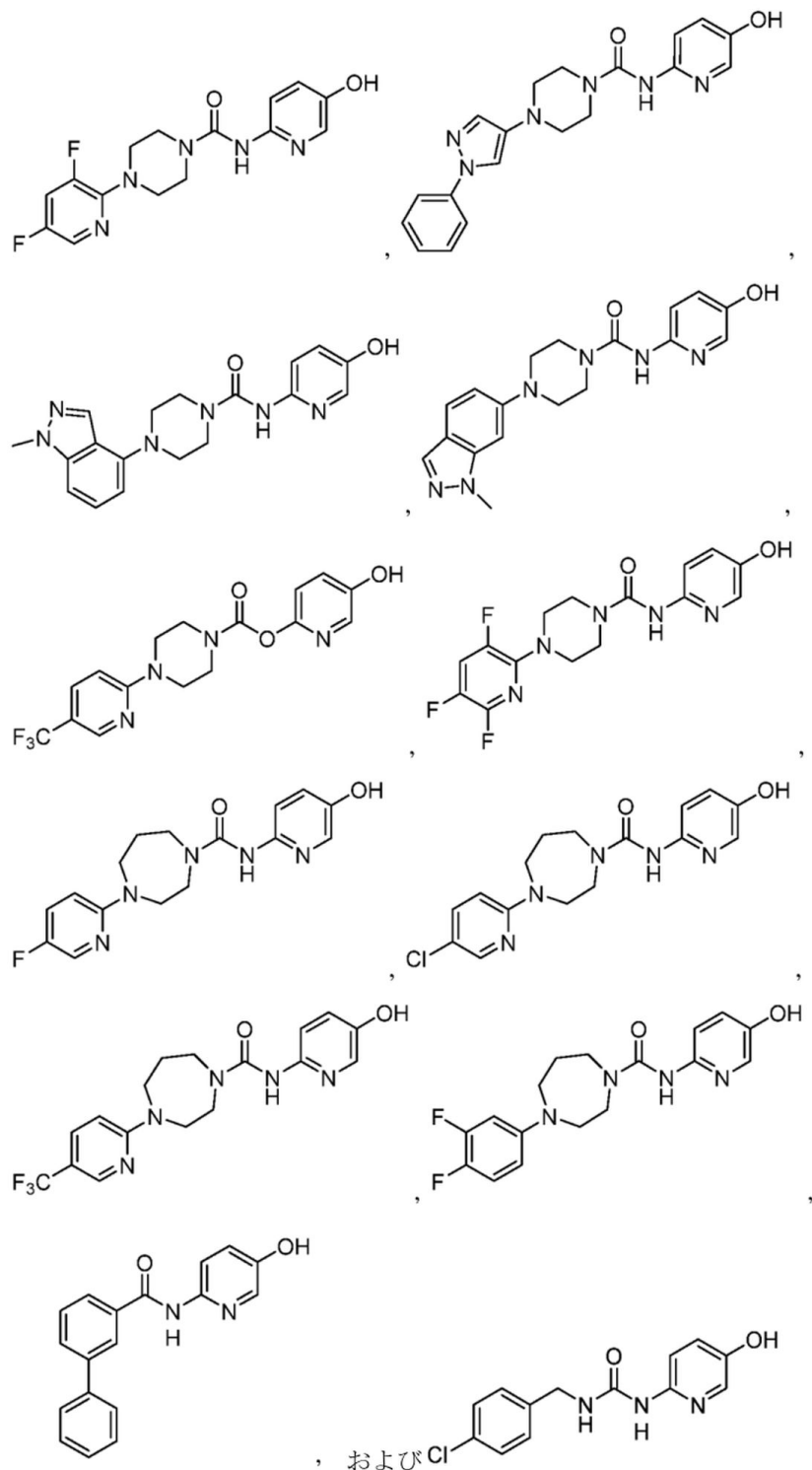
20

30

40

50

【化 9 - 7】



から選択される、実施形態 1 の化合物。

【0183】

また、上記のいずれかの実施形態が、これらの実施形態のうちのいずれか 1 つ以上と組み合わせることができる実施形態も提供されるが、その組み合わせは相互排他的でない。

【0184】

本明細書で使用される場合、2 つの実施形態は、一方が他方と異なるものであると定義される場合、「相互排他的」である。例えば、2 つの基が結合してシクロアルキルを形成する実施形態は、一方の基がエチルであり、他方の基が水素である実施形態と相互排他的である。同様に、1 個の基が CH_2 である実施形態は、同じ基が NH である実施形態と相

互排他的である。

【0185】

本明細書に開示される実施例から選択される化合物もまた提供される。

【0186】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物とDes1を接触させるステップを含む、少なくとも1つのDes1機能を阻害する方法に関する。細胞表現型、細胞増殖、Des1の活性、活性Des1によって産生される生化学的出力の変化、Des1の発現、またはDes1の天然結合パートナーとの結合をモニタリングし得る。かかる方法は、疾患の治療様式、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイなどであり得る。

【0187】

また、本明細書では、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、Des1媒介性疾患の治療方法も提供される。

【0188】

本明細書では、薬剤として使用するための本明細書に開示される化合物も提供される。

【0189】

また、本明細書では、Des1媒介性疾患を治療するために、薬剤として使用するための本明細書に開示される化合物も提供される。

【0190】

薬剤として本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【0191】

また、Des1媒介性疾患を治療するために、薬剤として本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【0192】

Des1媒介性疾患の治療のための薬剤の製造において使用するための、本明細書に開示される化合物も提供される。

【0193】

また、Des1媒介性疾患を治療するために、本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【0194】

また、本明細書では、Des1を、本明細書に開示される化合物またはその塩と接触させることを含む、Des1を阻害する方法も提供される。

【0195】

特定の実施形態では、Des1媒介性疾患は、代謝症候群、糖尿病、脂質異常症、高トリグリド血症、高コレステロール血症、脂肪肝疾患、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、肥満、およびインスリン抵抗性から選択される代謝障害である。

【0196】

いくつかの実施形態では、Des1媒介性疾患は、ファバー病、ニーマン・ピック病、ファブリー病、クラッペ病、ゴーシェ病、テイ・サックス病、異染性白質ジストロフィーから選択される脂質蓄積障である。

【0197】

特定の実施形態では、Des1媒介性疾患は、自己免疫疾患である。

【0198】

特定の実施形態では、Des1媒介性疾患は、慢性炎症性疾患である。

【0199】

特定の実施形態では、Des1媒介性疾患は、心血管疾患である。

【0200】

特定の実施形態では、Des1媒介性疾患は、線維症または関連疾患である。

【0201】

特定の実施形態では、Des1媒介性線維症は、肺線維症、嚢胞性線維症、肝線維症、肝硬変、心房線維症、心内膜心筋線維症、関節線維症、骨髄線維症、グリア瘢痕、ペイロ

10

20

30

40

50

二一病、進行性塊状線維症、塵肺症、後腹膜線維症、強皮症、全身性硬化症、腹部癒着、および癒着性関節包炎から選択される。

【0202】

特定の実施形態では、Des1媒介性線維症は、嚢胞性線維症である。

【0203】

特定の実施形態では、Des1媒介性疾患は、がんである。

【0204】

特定の実施形態では、Des1媒介性がんは、白血病、リンパ腫、卵巣がん、乳がん、子宮内膜がん、結腸がん（結腸直腸がん）、直腸がん、膀胱がん、肺がん（非小細胞肺がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん）、気管支がん、骨がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、胆嚢がん、胆管がん、食道がん、腎細胞がん、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮がん（頭頸部がん）、精巣がん、内分泌腺のがん、副腎のがん、下垂体のがん、皮膚のがん、軟部組織のがん、血管のがん、脳のがん、神経のがん、眼のがん、髄膜のがん、中咽頭のがん、下咽頭のがん、子宮頸部のがん、および子宮のがん、神経膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、神経膠腫、髄膜腫、ガストリノーマ、神経芽細胞腫、黒色腫、骨髄異形成症候群、および肉腫から選択される。

【0205】

また、虚血／再灌流傷害を治療するために、本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【0206】

また、臓器移植、急性腎傷害、心肺バイパス、肺高血圧、鎌状赤血球症、心筋梗塞、脳卒中、外科的切除および再建手術、付属器もしくは他の身体部分の再接合、皮膚移植、または外傷において生じる、虚血／再灌流傷害の治療のために、本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【0207】

また、治療有効量の本明細書に開示される化合物の投与を含む、対象においてDes1媒介性機能を調節する方法も提供される。

【0208】

また、本明細書に開示される化合物を、薬学的に許容される担体と共に含む、薬学的組成物も提供される。

【0209】

特定の実施形態では、薬学的組成物は、経口投与のために製剤化される。

【0210】

特定の実施形態では、経口薬学的組成物は、錠剤およびカプセルから選択される。

【0211】

略語および定義

本明細書で使用される場合、以下の用語は、示された意味を有する。

【0212】

本開示の要素またはその好ましい実施形態（複数可）を導入する場合、冠詞「a」、「an」、「the」、および「said」は、要素のうちの1つ以上が存在することを意味することが意図される。「含む（comprising）」、「含む（including）」、および「有する（having）」という用語は、包括的であることが意図され、列挙された要素以外の追加の要素が存在し得ることを意味する。

【0213】

「および／または」という用語は、2つ以上の項目のリストで使用される場合、列挙された項目のうちのいずれか1つが、それ自体で、または列挙された項目のうちのいずれか1つ以上と組み合わせて使用され得ることを意味する。例えば、「Aおよび／またはB」という表現は、AおよびBのいずれかまたは両方、すなわち、Aのみ、Bのみ、またはAおよびBの組み合わせを意味することを意図している。「A、B、および／またはC」という表現は、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AおよびBの組み合わせ、AおよびCの組み合わ

10

20

30

40

50

せ、BおよびCの組み合わせ、またはA、B、およびCの組み合わせを意味することを意図している。

【0214】

値の範囲が開示され、「 n_1 ...から n_2 」または「 n_1 ...から n_2 の間」という表記が使用され、 n_1 および n_2 が数字である場合、特に指定されない限り、この表記は、数字自体およびそれらの間の範囲を含むことが意図される。この範囲は、終値の間およびそれを含む整数的または連続的であり得る。例として、「2～6個の炭素」の範囲は、炭素が整数単位であるため、2個、3個、4個、5個、および6個の炭素を含むことが意図される。例として、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $3\text{ }\mu\text{M}$ 、およびこれらの間のすべてを含むことを意図する「1～3 μM (マイクロモル)」の範囲を、任意の数の有意な数値（例えば、 $1.255\text{ }\mu\text{M}$ 、 $2.1\text{ }\mu\text{M}$ 、 $2.9999\text{ }\mu\text{M}$ など）と比較する。

10

【0215】

本明細書で使用される「約」という用語は、誤差の範囲内の変数としてそのような値を示す、それが修正する数値を修飾することを意図する。グラフまたはデータの表に与えられた平均値に対する標準偏差などの特定の誤差が列挙されない場合、「約」という用語は、列挙された値を包含する範囲、および有意な数値を考慮してその数値に切り上げまたは切り捨てることによって含まれる範囲を意味すると理解されるべきである。

【0216】

本明細書で使用される「アシル」という用語は、単独または組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環と結合したカルボニル、またはカルボニルと結合した原子が炭素である任意の他の部分を指す。「アセチル」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基を指す。「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基は、カルボニル基を介して親分子部分と結合したアルキル基を指す。かかる基の例としては、メチルカルボニルおよびエチルカルボニルが含まれる。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイル、およびアロイルが含まれる。

20

【0217】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、単独または組み合わせて、1つ以上の二重結合を有し、2～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。ある特定の実施形態では、アルケニルは、2～6個の炭素原子を含むであろう。「アルケニレン」という用語は、エテニレン [$(-\text{CH}=\text{CH}-)$ 、 $(-\text{C}::\text{C}-)$]などの2つ以上の位置に結合した炭素-炭素二重結合系を指す。好適なアルケニルラジカルの例としては、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニルなどが含まれる。別途指定されない限り、「アルケニル」という用語は、「アルケニレン」基を含み得る。

30

【0218】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、単独または組み合わせて、アルキルエーテル基を指し、アルキルという用語は以下に定義されるとおりである。好適なアルキルエーテルラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが含まれる。

40

【0219】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、単独または組み合わせて、1～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを指す。特定の実施形態では、アルキルは、1～10個の炭素原子を含むであろう。さらなる実施形態では、アルキルは、1～6個の炭素原子を含むであろう。アルキル基は、本明細書で定義されるように任意に置換され得る。アルキルラジカルの例としては、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、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノイルなどが含まれる。本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、単独または組み合わせて、メチレン ($-\text{CH}_2-$) などの2つ以上の位置で結合した直鎖または分枝鎖飽和炭化水素に由来する飽和脂肪族基を指す。別途指定

50

されない限り、「アルキル」という用語は、「アルキレン」基を含み得る。

【0220】

「直鎖アルキル」という用語は、分枝のない直鎖配列で1～20個の炭素原子を含むアルキルラジカルを指す。直鎖アルキルラジカルの例としては、 n -オクチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、 n -ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、およびエチル ($-CH_2CH_2-$) が含まれる。

【0221】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分と結合したアルキル基を指す。好適なアルキルアミノ基は、モノまたはジアルキル化され、例えば、 N -メチルアミノ、 N -エチルアミノ、 N ， N -ジメチルアミノ、 N ， N -エチルメチルアミノなどの基を形成し得る。

10

【0222】

本明細書で使用される「アルキリデン」という用語は、単独または組み合わせて、炭素-炭素二重結合の1つの炭素原子がアルケニル基が結合する部分に属するアルケニル基を指す。

【0223】

本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、単独または組み合わせて、アルキルチオエーテル ($R-S-$) ラジカルを指し、アルキルという用語は上記で定義されたとおりであり、硫黄は一重または二重酸化され得る。好適なアルキルチオエーテルラジカルの例として、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、 sec -ブチルチオ、 $tert$ -ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニルなどが含まれる。

20

【0224】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、単独または組み合わせて、1つ以上の三重結合を有し、2～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、アルキニルは、2～6個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、アルキニルは、2～4個の炭素原子を含む。「アルキニレン」という用語は、エチニレン ($-C\equiv C-$) などの2つの位置で結合した炭素-炭素三重結合を指す。アルキニルラジカルの例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イルなどが含まれる。別途指定されない限り、「アルキニル」という用語は、「アルキニレン」基を含み得る。

30

【0225】

本明細書で使用される「アミド」および「カルバモイル」という用語は、単独または組み合わせて、カルボニル基を介して親分子部分と結合した、またはその逆の、以下に記載されるアミノ基を指す。本明細書で使用される「 C -アミド」という用語は、単独または組み合わせて、 $-C(O)N(RR')$ 基を指し、 R および R' は本明細書で定義されるか、または指定された詳細に列挙される「 R 」基によって定義される。本明細書で使用される「 N -アミド」という用語は、単独または組み合わせて、 $RC(O)N(R')$ 基を指し、 R および R' は本明細書で定義されるか、または指定された詳細に列挙される「 R 」基によって定義される。本明細書で使用される「アシルアミノ」という用語は、単独または組み合わせて、アミノ基を介して親部分に結合したアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例は、アセチルアミノ ($CH_3C(O)NH-$) である。

40

【0226】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、単独または組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、 R および R' は独立して、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、それらのいずれもそれ自体任意に置換され得る。さらに、 R および R' が結合してヘテロシクロアルキルを形成し得、それらのいずれも任意に置換され得る。

【0227】

50

本明細書で使用される「アリアル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、1個、2個、または3個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、そのような多環式環系と一緒に融合される。「アリアル」という用語は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントリルなどの芳香族基を包含する。

【0228】

本明細書で使用される「アリアルアルケニル」または「アラルケニル」という用語は、単独または組み合わせて、アルケニル基を介して親分子部分と結合したアリアル基を指す。

【0229】

本明細書で使用される「アリアルアルコキシ」または「アラルコキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、アルコキシ基を介して親分子部分と結合したアリアル基を指す。

10

【0230】

本明細書で使用される「アリアルアルキル」または「アラルキル」という用語は、単独または組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分と結合したアリアル基を指す。

【0231】

本明細書で使用される「アリアルアルキニル」または「アラルキニル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、アルキニル基を介して親分子部分と結合したアリアル基を指す。

【0232】

本明細書で使用される「アリアルアルカノイル」または「アラルカノイル」または「アロイル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル（ヒドロシナモイル）、4-フェニルブチリル、（2-ナフチル）アセチル、4-クロロヒドロシナモイルなどのアリアル置換アルカンカルボン酸に由来するアシルラジカルを指す。

20

【0233】

本明細書で使用される用語アリアルオキシは、単独でまたは組み合わせて、オキシを介して親分子部分と結合したアリアル基を指す。

【0234】

本明細書で使用される「ベンゾ」および「ベンズ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、ベンゼンに由来する二価のラジカル $C_6H_4=$ を指す。例としては、ベンゾチオフェンおよびベンジイミダゾールが含まれる。

30

【0235】

本明細書で使用される「カルバメート」という用語は、単独でまたは組み合わせて、窒素または酸末端のいずれかから親分子部分と結合され得、本明細書で定義されるように任意に置換され得るカルバミン酸 ($-NHCOO-$) のエステルを指す。

【0236】

本明細書で使用される「O-カルバミル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、本明細書で定義されるRおよびR'を有する基である $-OC(O)NRR'$ を指す。

【0237】

本明細書で使用される「N-カルバミル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、本明細書で定義されるRおよびR'を有する $ROC(O)NR'-$ 基を指す。

40

【0238】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、単独の場合、ホルミル [$-C(O)H$] を含み、組み合わせて $-C(O)-$ 基である。

【0239】

本明細書で使用する「カルボキシル」または「カルボキシ」という用語は、 $-C(O)OH$ またはカルボン酸塩中などの対応する「カルボキシレート」アニオンを指す。「O-カルボキシ」基は、 $RC(O)O-$ 基を指し、Rは、本明細書で定義される通りである。「C-カルボキシ」基は、 $-C(O)OR$ 基を指し、Rは、本明細書で定義される通りである。

50

【0240】

本明細書で使用される「シアノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、 $-CN$ を指す。

【0241】

本明細書で使用される「シクロアルキル」、または代替的に「炭素環」という用語は、単独でまたは組み合わせて、飽和または部分飽和の単環式、二環式、または三環式アルキル基を指し、各環状部分は、3～12個の炭素原子環員を含み、任意で本明細書で定義されるように任意に置換されているベンゾ縮合環系であり得る。特定の実施形態では、シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を含むであろう。かかるシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチルなどが含まれる。本明細書で使用される「二環式」および「三環式」は、両方の縮合環系、例えば、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレン、ならびに多環式（多中心）飽和または部分不飽和型を含むことが意図される。後者の型の異性体は、一般に、ビシクロ[1, 1, 1]ペンタン、カンフル、アダマンタン、およびビシクロ[3, 2, 1]オクタンによって例示される。

10

【0242】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、炭素原子で結合した2つの部分を架橋するカルボキシ基を指す。

【0243】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、炭素原子で結合した2つの部分を架橋するオキシ基を指す。

20

【0244】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独でまたは組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【0245】

本明細書で使用される「ハロアルコキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、酸素原子を介して親分子部分と結合したハロアルキル基を指す。

【0246】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、単独または組み合わせて、1つ以上の水素がハロゲンで置き換えられる、上記で定義される意味を有するアルキルラジカルを指す。詳細には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、およびポリハロアルキルラジカルが包含される。モノハロアルキルラジカルは、例えば、ラジカル内にヨード、ブロモ、クロロ、またはフルオロ原子を有し得る。ジハロおよびポリハロアルキルラジカルは、同じハロ原子のうちの2つ以上、または異なるハロラジカルとの組み合わせを有し得る。ハロアルキルラジカル例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが含まれる。「ハロアルキレン」は、2つ以上の位置に結合したハロアルキル基を指す。例としては、フルオロメチレン($-CFH-$)、ジフルオロメチレン($-CF_2-$)、クロロメチレン($-CHCl-$)などが含まれる。

30

40

【0247】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、指定された数の炭素原子、ならびにN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子からなる、完全飽和または1～3度の不飽和を含む、安定な直鎖もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせを指し、NおよびS原子は任意に酸化され得、Nヘテロ原子は任意に四級化され得る。ヘテロ原子（複数可）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。最大2個のヘテロ原子は、連続してもよく、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ であってもよい。

50

【0248】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、単独でまたは組み合わせて、3～15員の不飽和複素環式環、または縮合環の少なくとも1つが芳香族である縮合単環式、二環式、または三環式環系を指し、N、O、およびSから選択される少なくとも1つの原子を含む。特定の実施形態では、ヘテロアリールは、1～4個のヘテロ原子を環員として含むであろう。さらなる実施形態では、ヘテロアリールは、1～2個のヘテロ原子を環員として含む。特定の実施形態では、ヘテロアリールは、5～7原子を含むであろう。この用語は、複素環がアリール環と縮合し、ヘテロアリール環が他のヘテロアリール環と縮合し、ヘテロアリール環がヘテロシクロアルキル環と縮合し、またはヘテロアリール環がシクロアルキル環と縮合した、縮合多環式基も包含する。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンジイミダゾリル、キノリル、イソキノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾピロリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、ピエノピリジニル、ピロピリジニル、ピロリジニルなどが含まれる。例示的な三環式複素環基としては、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

10

20

【0249】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語、および互換的に「複素環」は、単独でまたは組み合わせて、それぞれ、少なくとも1つのヘテロ原子を環員として含む飽和、部分不飽和、または完全不飽和（ただし非芳香族）単環式、二環式、または三環式複素環基を指し、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択され得る。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1～4個のヘテロ原子を環員として含むであろう。さらなる実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1～2個のヘテロ原子を環員として含むであろう。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、各環に3～8個の環員を含むであろう。さらなる実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、各環に3～7個の環員を含むであろう。さらにさらなる実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、各環に5～6個の環員を含むであろう。「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」は、スルホン、スルホキシド、三級窒素環員のN-オキシド、ならびに炭素環式縮合およびベンゾ縮合環系を含むことを意図し、さらに、両方の用語は、本明細書で定義される複素環がアリール基または追加の複素環基に縮合されるシステムも含む。複素環基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが含まれる。複素環基は、特に禁止されない限り、任意に置換され得る。

30

40

【0250】

本明細書で使用される「ヒドラジニル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、単一結合によって連結される2つのアミノ基、すなわち、-N-N-を指す。

【0251】

本明細書で使用される「ヒドロキシ」という用語は、単独または組み合わせて、-OHを指す。

【0252】

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、単独または組み合わせて

50

、アルキル基を介して親分子部分と結合したヒドロキシ基を指す。

【0253】

本明細書で使用される「イミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、 $=N-$ を指す。

【0254】

本明細書で使用される「イミノヒドロキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、 $=N(OH)$ および $=N-O-$ を指す。

【0255】

「主鎖中」という語句は、本明細書に開示されている式のいずれか1つの化合物への基の結合点から始まる炭素原子の最長の連続鎖または隣接鎖を指す。

【0256】

「イソシアネート」という用語は、 $-NCO$ 基を指す。

【0257】

「イソチオシアナト」という用語は、 $-NCS$ 基を指す。

【0258】

「原子の直鎖」という語句は、独立して炭素、窒素、酸素、および硫黄から選択される原子の最長の直鎖を指す。

【0259】

本明細書で使用される「低級」という用語は、単独でまたは組み合わせて、他に特に定義されていない限り、1～6個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_6 アルキル）を含むことを意味する。

【0260】

本明細書で使用される「低級アリール」という用語は、単独でまたは組み合わせて、フェニルまたはナフチルを意味し、これらのいずれかは、提供されるように任意に置換され得る。

【0261】

本明細書で使用される「低級ヘテロアリール」という用語は、単独でまたは組み合わせて、1) 5 または 6 個の環員を含む単環式ヘテロアリールであって、そのうちの1～4個の環員が、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子であり得る、単環式ヘテロアリールであるか、または2) 二環式ヘテロアリールであって、縮合環のそれぞれが、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子をそれらの間に含む5または6個の環員を含む、二環式ヘテロアリールのいずれかを意味する。

【0262】

本明細書で使用される「低級シクロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、3～6個の環員（すなわち、 C_3-C_6 シクロアルキル）を有する単環式シクロアルキルを意味する。低級シクロアルキルは、不飽和であり得る。低級シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。

【0263】

本明細書で使用される「低級ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、3～6個の環員を有する単環式ヘテロシクロアルキルを意味し、そのうちの1～4個は、N、O、およびS（すなわち、 C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル）から選択されるヘテロ原子であり得る。低級ヘテロシクロアルキルの例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルが含まれる。低級ヘテロシクロアルキルは、不飽和であり得る。

【0264】

本明細書で使用される「低級アミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、 $-NR R'$ を指し、R および R' は独立して、水素、アルキル、および低級ヘテロアルキルからなる群から選択され、そのいずれも任意に置換され得る。さらに、低級アミノ基のRとR' が結合して、5員または6員のヘテロシクロアルキルを形成し得、それらのいずれも任意

10

20

30

40

50

に置換され得る。

【0265】

本明細書で使用される「メルカプチル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、R S基を指し、Rは本明細書で定義される通りである。

【0266】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、単独または組み合わせて、 $-NO_2$ を指す。

【0267】

本明細書で使用される「オキシ」または「オキサ」という用語は、単独または組み合わせて、 $-O-$ を指す。

【0268】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、単独または組み合わせて、 $=O$ を指す。

【0269】

「ペルハロアルコキシ」という用語は、すべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルコキシ基を指す。

【0270】

本明細書で使用される「ペルハロアルキル」という用語は、単独または組み合わせて、すべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指す。

【0271】

本明細書で使用される「スルホネート」、「スルホン酸」、および「スルホン性」という用語は、単独または組み合わせて、スルホン酸が塩形成に使用されるとき、 $-SO_3H$ 基およびそのアニオンを指す。

【0272】

本明細書で使用される「スルファニル」という用語は、単独または組み合わせて、 $-S-$ を指す。

【0273】

本明細書で使用される「スルフィニル」という用語は、単独または組み合わせて、 $-S(O)-$ を指す。

【0274】

本明細書で使用される「スルホニル」という用語は、単独または組み合わせて、 $-S(O)_2-$ を指す。

【0275】

「N-スルホンアミド」という用語は、本明細書で定義されるRおよびR'を有する $R-S(=O)_2-NR'-$ 基を指す。

【0276】

「S-スルホンアミド」という用語は、本明細書で定義されるRおよびR'を有する $-S(=O)_2-NRR'$ 基を指す。

【0277】

本明細書で使用される「チア」および「チオ」という用語は、単独または組み合わせて、酸素が硫黄で置き換えられた $-S-$ 基またはエーテルを指す。チオ基の酸化誘導体、すなわち、スルフィニルおよびスルホニルは、チアおよびチオの定義に含まれる。

【0278】

本明細書で使用される「チオール」という用語は、単独または組み合わせて、 $-SH$ 基を指す。

【0279】

本明細書で使用される「チオカルボニル」という用語は、単独の場合、チオホルミル $-C(S)H$ を含み、組み合わせて $-C(S)-$ 基である。

【0280】

「N-チオカルバミル」という用語は、本明細書で定義されるRおよびR'を有する $RO-C(S)-NR'-$ 基を指す。

10

20

30

40

50

【0281】

「O-チオカルバミル」という用語は、本明細書で定義されるRおよびR'を有する-O C(S)NRR'基を指す。

【0282】

「チオシアナト」という用語は、-CNS基を指す。

【0283】

「トリハロメタンスルホンアミド」という用語は、Xがハロゲンであり、かつ本明細書で定義されるRを有するX₃CS(O)₂NR-基を指す。

【0284】

「トリハロメタンスルホニル」という用語は、X₃CS(O)₂-基を指し、Xはハロゲンである。

【0285】

「トリハロメトキシ」という用語は、X₃CO-基を指し、Xはハロゲンである。

【0286】

本明細書で使用される「三置換シリル」という用語は、単独または組み合わせて、置換アミノの定義下で本明細書に列挙される基でその3個の遊離原子価で置換されたシリコン基を指す。例としては、トリメチシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリルなどが含まれる。

【0287】

本明細書の任意の定義は、複合構造基を説明するために、任意の他の定義と組み合わせて使用することができる。慣例により、任意のそのような定義の後続要素は、親部分と付着する要素である。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子と結合したアルキル基を表し、アルコキシアルキルという用語は、アルキル基を介して親分子と結合したアルコキシ基を表す。

【0288】

基が「null」であると定義される場合、基が存在しないことを意味する。

【0289】

「任意に置換される」という用語は、先行基が置換または非置換であり得ることを意味する。置換される場合、「任意に置換される」基の置換基は、独立して以下の基または特定の指定された基のセットから選択される1つ以上の置換基を、単独でまたは組み合わせて含み得るが、これらに限定されない：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、アリール、チオ、スルホネート、スルホン酸、トリ置換シリル、N₃、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバメート、および低級尿素。構造的に実現可能な場合は、2つの置換基を一緒に結合して、例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成する0~3個のヘテロ原子からなる5、6、または7員の縮合炭素環または複素環を形成し得る。任意に置換される基は、非置換（例えば、-CH₂CH₃）、完全置換（例えば、-CF₂CF₃）、単置換（例えば、-CH₂CH₂F）、または完全置換と単置換との間の任意の場所のレベルで置換され得る（例えば、-CH₂CF₃）。置換基が、置換について限定なしに記載されている場合、置換および非置換形態の両方が包含される。置換基が「置換される」と限定される場合、置換形態は特に意図される。さらに、特定の部分に対する異なるセットの任意の置換基は、必要に応じて定義され得、これらの場合、任意の置換は、定義されるとおりであり、多くの場合、「任意に置換される」というフレーズの直後に続く。

10

20

30

40

50

【0290】

Rという用語またはR'という用語は、別途定義されない限り、それ自体および番号指定なしに表示され、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択される部分を指し、それらのいずれも任意に置換され得る。かかるRおよびR'基は、本明細書で定義されるように任意に置換されることを理解されたい。R基が番号指定を有するか否かにかかわらず、R、R'、およびRⁿを含むすべてのR基（式中、n = (1、2、3、... n)、すべての置換基、およびすべて用語は、基からの選択に関して互いに独立していると理解されるべきである。任意の可変性、置換基、または用語（例えば、アリール、複素環、Rなど）が式または一般構造において2回以上出現する場合、各出現時のその定義は、他の出現時の定義とは無関係である。当業者は、ある特定の基が親分子と結合し得るか、または記載されるように、いずれかの末端からの要素の鎖における位置を占有し得ることをさらに認識するであろう。例えば、-C(O)N(R)-などの非対称基は、炭素または窒素のいずれかで親部分と結合され得る。

【0291】

不斉中心は、本明細書に開示される化合物中に存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて、記号「R」または「S」で示される。本開示は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエプimer形態、ならびにd異性体およびl異性体、ならびにそれらの混合物を含む、すべての立体化学異性体形態を包含することを理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発物質から、またはエナンチオマー生成物の混合物の調製、続いてジアステレオマーの混合物への変換などの分離、続いて分離もしくは再結晶化、クロマトグラフィー技法、キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離、または当該技術分野で既知の任意の他の適切な方法によって合成的に調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販のものであるか、または当該技術分野で既知の技法によって作製および解決することができる。さらに、本明細書に開示される化合物は幾何異性体として存在し得る。本開示は、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲゲン（E）、およびツザンメン（Z）異性体、ならびにそれらの適切な混合物を含む。さらに、化合物は互変異性体として存在してもよく、すべての互変異性体は、本開示によって提供される。ヒドロキシピリジン基を含む化合物は、ピリドン互変異性体を様々な程度で含み得る。ヒドロキシピリジンおよびピリドン互変異性体形態の両方は、本開示によって提供される。さらに、本明細書に開示される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた非溶媒和形態および溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であると見なされる。

【0292】

「結合」という用語は、結合によって連結された原子がより大きな部分構造の一部であると見なされる場合、2つの原子、または2つの部分間の共有結合を指す。結合は、別段の指定がない限り、単一、二重、または三重であり得る。分子の図面における2つの原子間の破線は、その位置に追加の結合が存在し得るか、または存在しない場合があることを示す。

【0293】

本明細書で使用される「疾患」という用語は、概して、「障害」、「症候群」、および「状態」という用語と同義であり、（医学的状态と同様に）これらの用語と互換的に使用されることを意図しており、すべてが、正常な機能を損なうヒトもしくは動物の体、またはその部分のうちの1つの異常な状態を反映し、典型的には、徴候および症状を区別することによって表され、ヒトまたは動物に、低下した生存期間または生活の質をもたらす。

【0294】

「併用療法」という用語は、本開示に記載される治療状態または障害を治療するための2つ以上の治療剤の投与を意味する。かかる投与は、活性成分の固定比率を有する単一のカプセル内、または各活性成分について複数の別個のカプセル内などで、実質的に同時に

これらの治療剤を共投与することを包含する。加えて、かかる投与は、各タイプの治療剤を連続的に使用することも包含する。いずれの場合においても、治療レジメンは、本明細書に記載される状態または障害の治療において薬物の組み合わせの有益な効果を提供するであろう。

【0295】

「Des」という用語は、ジヒドロセラミドデサチュラーゼを意味し、Des1およびDes2アイソフォームを含む。化合物によるDes1調節が参照される場合、Des1に対して選択的であると特に記載されない限り、化合物はまた、他のアイソフォームを調節し得ることを理解されたい。

【0296】

Des阻害剤（Des1阻害剤を含む）という用語は、本明細書で使用され、例えば、以下に概して記載されるDes1細胞アッセイにおいて測定される、約100 μM以下、より典型的には約50 μM以下のDes活性に関して、IC₅₀を示す化合物を指す。IC₅₀は、酵素（例えば、Des）の活性を半減させる阻害剤の濃度である。本明細書に開示されるある特定の化合物は、Desに対する阻害を示すことが発見されている。ある特定の実施形態では、化合物は、Desに関して約10 μM以下のIC₅₀を示し、さらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約5 μM以下のIC₅₀を示し、なおさらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約1 μM以下のIC₅₀を示し、なおさらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約200 nM以下のIC₅₀を示し、なおさらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約100 nM以下のIC₅₀を示し、なおさらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約50 nM以下のIC₅₀を示し、なおさらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約25 nM以下のIC₅₀を示し、なおさらなる実施形態では、化合物は、Desに関して約10 nM以下のIC₅₀を示すであろう。

【0297】

「線維症」という用語は、傷害または損傷に対する修復応答としての線維性結合組織の発達を説明する。本明細書において治療される疾患と称される場合、線維症とは、正常な臓器または身体機能を妨げる、臓器または組織における過剰な線維性結合組織の病理学的形成／堆積を意味する。

【0298】

「治療有効」という語句は、疾患もしくは障害の治療において、または臨床エンドポイントの効果に使用される活性成分の量を限定することを意図する。

【0299】

「治療的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応を伴わずに患者の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に相応し、それらの意図された使用に有効である化合物（または塩、プロドラッグ、互変異性体、両性イオン形態など）を指す。

【0300】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」などは、その原因、その進行、その重症度、またはその症状のうちの1つ以上を軽減する、改善する、もしくは排除する、またはそれ以外の場合、対象の疾患を有益に改変するように、疾患を改善することを意味する。患者の「治療する」または「治療」への言及は、予防を含むことが意図される。治療はまた、本質的に先行的であり得、すなわち、疾患に曝露される対象または疾患のリスクのある対象における疾患の予防を含み得る。疾患の予防は、例えば病原体による感染の予防の場合のように、疾患からの完全な保護を伴い得るか、または例えば、糖尿病以前から糖尿病への疾患進行の予防を伴い得る。例えば、疾患の予防は、疾患に関連するあらゆるレベルのあらゆる影響の完全な排除を意味するのではなく、代わりに、疾患の症状を臨床的に有意なレベルまたは検出可能なレベルに予防することを意味し得る。疾患の予防はまた、疾患の後期段階への進行の予防を意味し得る。

【0301】

本開示では、「放射線」という用語は、十分なエネルギーを有するか、またはイオン化（電子の獲得または損失）を生成するために核相互作用を介して十分なエネルギーを生成することができる粒子または光子を含む電離放射線を意味する。例示的および好ましい電離放射線はX線である。標的組織または細胞にX線を送達するための手段は、当該技術分野で周知である。所与の細胞で必要とされる電離放射線の量は、一般に、その細胞の性質に依存する。有効量の放射線を判定するための手段は、当該技術分野において周知である。本明細書で使用される場合、「有効用量」という用語は、細胞損傷または死の増加を生じる電離放射線の用量を意味する。

【0302】

「放射線療法」という用語は、腫瘍の治療における電磁放射線または粒子放射線の使用を指し、電離放射線および非電離放射線の使用を含む。

【0303】

「患者」という用語は、概して、「対象」という用語と同義であり、ヒトを含む全ての哺乳動物を含む。患者の例としては、ヒト、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびウサギなどの家畜、ならびにイヌ、ネコ、ウサギ、およびウマなどのコンパニオン動物が含まれる。好ましくは、患者はヒトである。

【0304】

「プロドラッグ」という用語は、インビボでより活性化される化合物を指す。本明細書に開示される特定の化合物は、プロドラッグとしても存在し得る。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、化合物を提供するために生理学的条件下で容易に化学変化を受ける化合物の構造修飾形態である。加えて、プロドラッグは、エクスビボ環境において化学的または生化学的方法によって化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに配置されると、化合物にゆっくりと変換することができる。プロドラッグは、場合によっては、化合物または親薬物よりも投与しやすい場合があるため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグは、親薬物よりも薬学的組成物中の溶解性が向上し得る。加水分解切断またはプロドラッグの酸化活性化に依存するものなど、多種多様なプロドラッグ誘導体が当該技術分野で既知である。限定されないが、プロドラッグの一例は、エステルとして投与されるが、次いで活性物質であるカルボン酸に代謝加水分解される化合物である。さらなる例としては、化合物のペプチジル誘導体が含まれる。

【0305】

本明細書に開示される化合物は、治療的に許容される塩として存在することができる。本開示は、酸付加塩を含む塩の形態で上記に列挙された化合物を含む。好適な塩としては、有機酸および無機酸の両方で形成される塩が含まれる。かかる酸付加塩は通常、薬学的に許容されるであろう。しかしながら、薬学的に許容されない塩の塩は、問題の化合物の調製および精製において有用であり得る。塩基性付加塩も形成されてよく、薬学的に許容される。

【0306】

本明細書で使用される「治療的に許容される塩」という用語は、本明細書で定義されるように、水もしくは油溶性または分散性であり、治療的に許容される、本明細書に開示される化合物の塩または両性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終単離および精製中に、または遊離塩基形態の適切な化合物を好適な酸と反応させることによって別個に調製することができる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、酪酸塩、カンファ酸塩、カンファスルホン酸塩、クエン酸塩、ニグルコン酸、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、D,L-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン

10

20

30

40

50

酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩（p-トシレート）、およびウンデカン酸塩が含まれる。また、本明細書に開示される化合物中の塩基は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、ならびにヨウ化物、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルの硫酸、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリルの塩化物、臭化物、ならびにヨウ化物、臭化ベンジルおよび臭化フェネチルで四量化することができる。治療的に許容できる付加塩を形成するために使用できる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸などの有機酸が含まれる。塩は、化合物をアルカリ金属またはアルカリ土類イオンと配位することによって形成することもできる。したがって、本開示は、本明細書に開示される化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウム塩などを企図する。

【0307】

塩基性付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩などの好適な塩基と反応させることによって、またはアンモニアもしくは有機一級、二級、もしくは三級アミンと反応させることによって、化合物の最終単離および精製中に調製することができる。治療的に許容される塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアラニン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、およびN,N'-ジベンジルエチレンジアミンのような無毒性四級アミンカチオンが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが含まれる。

【0308】

化合物の塩は、遊離塩基形態の適切な化合物を適切な酸と反応させることによって作製することができる。

【0309】

薬学的組成物

本開示の化合物を生体の化学物質として投与することは可能であり得るが、それらを薬学的製剤として提示することも可能である。したがって、本明細書に提供されるのは、本明細書に開示される特定の化合物のうちの1つ以上、またはその1つ以上の薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、アミド、もしくは溶媒和物と、その1つ以上の薬学的に許容される担体と、任意に1つ以上の他の治療成分と、を含む薬学的製剤である。担体（複数可）は、製剤の他の成分と互換性があり、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容できる」ものでなければならない。適切な製剤は、選択した投与経路に依存する。周知の技法、担体、および賦形剤のうちのいずれかが、好適であり、当該技術分野で理解されるように使用され得る。本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、カプセル化、封入、または圧縮プロセスによって、当該技術分野で既知の任意の方法で製造され得る。

【0310】

製剤としては、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸、および局所（皮膚、頬、舌下、および眼内を含む）投与に好適なものが含まれるが、最も好適な経路は、例えば、レシピエントの状態および障害に依存し得る。製剤は、単位剤形で好都合に提示され得、薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。典型的には、これらの方法は、1つ以上の補助成分を構成

する担体と共に、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグ、もしくは溶媒和物（「活性成分」）を会合させるステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体または微粉固体担体またはその両方と均一かつ密接に会合させ、その後、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。

【0311】

本明細書に開示される化合物の製剤は、カプセル、錠剤、カシェ剤、パケット、またはアンプルなどの個別の単位として提示され得、それぞれが所定量の活性成分を含む。

【0312】

本明細書に記載の化合物は、以下のように投与することができる。

【0313】

経口投与

本開示の化合物は、嚥下を含む経口投与されてもよく、したがって、化合物は、胃腸に入るか、または舌下もしくは口腔内投与を含む、口から直接血流に吸収される。

【0314】

経口投与に好適な組成物としては、液体、ゲル、粉末、または顆粒を含み得る錠剤、丸薬、カシェ剤、ロゼンジ、および硬質または軟質カプセルなどの固体制剤が含まれる。

【0315】

錠剤またはカプセル剤形では、存在する薬物の量は、剤形の約0.05重量%～約95重量%、より典型的には約2重量%～約50重量%であり得る。

【0316】

加えて、錠剤またはカプセルは、剤形の約0.5重量%～約35重量%、より典型的には約2重量%～約25重量%を含む崩壊剤を含み得る。崩壊剤の例としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプンなどが含まれる。

【0317】

錠剤での使用に好適な結合剤としては、ゼラチン、ポリエチレングリコール、糖、ゴム、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースなどが含まれる。錠剤で使用するのに好適な希釈剤としては、マンニトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、およびデンプンが含まれる。

【0318】

錠剤またはカプセルでの使用に好適な表面活性剤および流動化剤は、約0.1重量%～約3重量%の量で存在し得、ポリソルベート80、ドデシル硫酸ナトリウム、タルク、および二酸化ケイ素を含む。

【0319】

錠剤またはカプセルでの使用に好適な潤滑剤は、約0.1重量%～約5重量%の量で存在し得、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、またはステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウムなどを含む。

【0320】

錠剤は、任意で1つ以上の補助成分を用いて、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を好適な機械で圧縮し、任意で結合剤、不活性希釈剤、または潤滑剤、界面活性剤または分散剤と混合することにより調製され得る。成形錠剤は、液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。染料または色素は、同定のために、または活性化化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために錠剤に添加され得る。

【0321】

液体制剤は、乳液、溶液、シロップ、エリキシル、および懸濁液を含み得、軟質カプセルまたは硬質カプセルで使用され得る。かかる製剤は、薬学的に許容される担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、セルロース、または油を含み得る。製剤はまた、1つ以上の乳化剤および／または懸濁剤を含み得る。

10

20

30

40

50

【0322】

経口投与のための組成物は、遅延放出または持続放出を含む即時放出または調節放出として、任意で腸溶性コーティングで製剤化され得る。

【0323】

別の実施形態では、薬学的組成物は、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む。

【0324】

経口的に使用することができる薬学的製剤としては、錠剤、ゼラチン製の押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤製の密封された軟質カプセルが含まれる。錠剤は、任意で1つ以上の補助成分を用いて、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を好適な機械で圧縮し、任意で結合剤、不活性希釈剤、または潤滑剤、界面活性剤または分散剤と混合することにより調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。錠剤は、任意でコーティングまたは刻み目を付けてもよく、その中に活性成分の徐放または制御放出をもたらすように製剤化されてもよい。経口投与のためのすべての製剤は、かかる投与に好適な投薬量であるべきである。押し込み型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意で安定剤と混合した有効成分を含むことができる。軟質カプセルでは、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤が追加され得る。糖衣錠コアには、好適なコーティングが提供される。この目的のために、任意で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る濃縮糖溶液が使用され得る。染料または色素は、同定のために、または活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに添加され得る。

【0325】

非経口投与

本開示の化合物は、注射によって、例えば、ボーラス注射または連続注入によって、血流、筋肉、または内臓に直接投与することができる。非経口投与のための好適な手段は、静脈内、筋肉内、皮下動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、頭蓋内などを含む。非経口投与に好適なデバイスとしては、注射器（針および針を含まない注射器を含む）および注入方法が含まれる。製剤は、単位用量または多用量容器、例えば、密封アンプルおよびバイアル中に提示され得る。

【0326】

ほとんどの非経口製剤は、塩、緩衝剤、懸濁剤、安定化剤、および／または分散剤、抗酸化剤、静菌剤、防腐剤、ならびに製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質、ならびに炭水化物を含む賦形剤を含む水溶液である。

【0327】

非経口製剤は、脱水形態（例えば、凍結乾燥によって）または滅菌非水溶液として調製することもできる。これらの製剤は、滅菌水等の好適なビヒクルと共に使用することができる。溶解度向上剤は、非経口溶液の調製にも使用することができる。非経口投与用の組成物は、遅延放出または持続放出を含む即時放出または調節放出として製剤化され得る。化合物は、デポ調製物として製剤化することもできる。かかる長時間作用する製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳濁液として）もしくはイオン交換樹脂と共に、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。

【0328】

化合物は、注射によって、例えば、ボーラス注射または連続注入によって非経口投与の

ために製剤化され得る。注射用製剤は、単位剤形で、例えば、追加された防腐剤と共に、アンプルまたは多用量容器中に提示され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳濁液などの形態をとることができ、懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの製剤剤を含み得る。製剤は、単位用量または多用量容器、例えば、密封されたアンプルおよびバイアルで提供され得、使用の直前に、滅菌液体担体、例えば、生理食塩水または滅菌熱原を含まない水の添加のみを必要とする、粉末形態または凍結乾燥（凍結乾燥）状態で保管され得る。即時注射溶液および懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製され得る。

【0329】

非経口投与のための製剤としては、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および製剤を意図されるレシipientの血液と等張にする溶質を含み得る活性化合物の水性および非水性（油性）滅菌注射溶液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含み得る。任意で、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増加させ、高濃度溶液の調製を可能にする好適な安定剤または薬剤を含み得る。

【0330】

前述の製剤に加えて、化合物は、デポ調製物として製剤化され得る。かかる長時間作用する製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳濁液として）もしくはイオン交換樹脂と共に、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。

【0331】

局所投与

本開示の化合物は、局所的に（例えば、皮膚、粘膜、耳、鼻、または眼に）または経皮的に投与され得る。局所投与のための製剤は、限定されないが、ローション、溶液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、フォーム、インプラント、パッチなどを含むことができる。局所投与製剤に薬学的に許容される担体は、水、アルコール、鉱油、グリセリン、ポリエチレングリコールなどを含むことができる。局所投与は、例えば、エレクトロポレーション、イオントフォレーシス、フォノフォレーシスなどによって行うこともできる。

【0332】

典型的には、局所投与のための有効成分は、製剤の0.001%～10%w/w（重量）を含み得る。特定の実施形態において、活性成分は、製剤の最大10%w/w、5%w/w未満、2%w/w～5%w/w、または0.1%～1%w/wを含み得る。

【0333】

局所投与のための組成物は、遅延放出または持続放出を含む即時放出または調節放出として製剤化され得る。

【0334】

本明細書に開示される特定の化合物は、局所的に、すなわち非全身投与によって投与され得る。これには、本明細書に開示される化合物を表皮または口腔の外部に適用すること、ならびに化合物が血流に著しく進入しないよう、かかる化合物を耳、眼、および鼻に滴下することが含まれる。

対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内投与を指す。

【0335】

局所投与に好適な製剤としては、ゲル、塗布薬、ローション、クリーム、軟膏、またはペーストなどの皮膚を通して炎症部位への浸透に好適な液体または半液体調製物、および眼、耳、または鼻への投与に好適な滴下物が含まれる。局所投与のための活性成分は、例えば、製剤の0.001%～10%w/w（重量）を含み得る。特定の実施形態では、活

10

20

30

40

50

性成分は、10%w/wまで含み得る。他の実施形態では、それは、5%w/w未満を含み得る。特定の実施形態では、活性成分は、2%w/w～5%w/wを含み得る。他の実施形態では、それは、製剤の0.1%～1%w/wを含み得る。

【0336】

直腸、口腔、舌下投与

本開示の化合物の直腸投与のための座薬は、活性剤を、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する、カカオバター、合成モノ、ジ、またはトリグリセリド、脂肪酸、またはポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。

【0337】

口腔または舌下投与の場合、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤、ロゼンジ、パステル、またはゲルの形態をとり得る。かかる組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントなどのフレーバーベースで活性成分を含み得る。

【0338】

化合物は、座薬または保持浣腸などの直腸組成物中に、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドなどの従来の座薬基剤を含み得る。

【0339】

吸入による投与

吸入による投与のために、化合物は、噴霧器、ネブライザー加圧パック、またはエアゾルスプレーを送達する他の好都合な手段から好都合に送達され得る。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスなどの好適な噴射剤を含み得る。加圧エアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。代替的に、吸入または吹送による投与のために、本開示による化合物は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物の形態をとり得る。粉末組成物は、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチン、またはブリスターパック中で単位剤形で提供され得、そこから粉末は、吸入器または注入器を用いて投与され得る。

【0340】

薬学的技術分野で既知の他の担体材料および投与様式も使用され得る。本発明の薬学的組成物は、有効な製剤および投与手順など、薬学的に周知の技法のいずれかによって調製され得る。好ましい単位用量製剤は、本明細書で以下に列挙する有効用量、またはその適切な分画の有効成分を含むものである。

【0341】

特に上述した成分に加えて、上述の製剤は、問題の製剤の種類を考慮して当該技術分野において従来の他の薬剤を含み得、例えば、経口投与に好適なものは、香味剤を含み得ることを理解されたい。

【0342】

化合物は、1日あたり0.1～500mg/kgの用量で経口的にまたは注射によって投与され得る。成人ヒトの用量範囲は、概して、5mg～2g/日である。別個の単位で提供される錠剤または他の提示形態は、好都合に、そのような用量でまたはその倍数として有効な1つ以上の化合物、例えば、5mg～500mg、通常は約10mg～200mgを含む単位を含み得る。

【0343】

単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与様式に応じて変化するであろう。

【0344】

化合物は、様々なモードで、例えば、経口的に、局所的に、または注射によって投与され得る。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任となる。任意の特定の患者の特定の用量レベルは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態

10

20

30

40

50

、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療される正確な障害、および治療される適応症または状態の重症度を含む様々な要因に依存するであろう。加えて、投与経路は、状態およびその重症度に応じて変化し得る。効果的な製剤および投与手順に関する上記の考慮事項は当該技術分野で周知であり、標準的な教科書に記載される。

【0345】

治療方法

本開示は、Des活性を阻害する化合物および薬学的組成物を提供し、したがって、Desに関連する障害の治療または予防に有用である。本開示の化合物および薬学的組成物は、Desを阻害するため、Des1に関連する様々な障害の治療または予防に有用である。

10

【0346】

代謝障害

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、代謝障害の治療または予防において有用である。

【0347】

いくつかの実施形態では、代謝障害は、代謝症候群、糖尿病、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、肥満、およびインスリン抵抗性から選択される。

【0348】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は脂質蓄積障害の治療または予防に有用である。いくつかの実施形態では、脂質蓄積障害は、ファバー病、ニーマン・ピック病、ファブリー病、クラッペ病、ゴーシェ病、テイ・サックス病、異染性白質ジストロフィーから選択される。

20

【0349】

いくつかの実施形態では、化合物および薬学的組成物は、脂質異常症、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、心血管疾患、および肝疾患から選択される状態に対して有効性を示し得る。

【0350】

いくつかの実施形態では、化合物および薬学的組成物は、NASHおよびNAFLDから選択される肝臓疾患に対して有効性を示し得る。

30

【0351】

いくつかの実施形態では、化合物および薬学的組成物は、インスリン耐性に対して有効性を示し得る。

【0352】

いくつかの実施形態では、化合物および薬学的組成物は、高血糖に対して有効性を示し得る。

【0353】

心血管障害

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、冠動脈疾患および末梢血管疾患、高血圧および心筋症を含むアテローム性動脈硬化症の治療または予防に有用であり得る。

40

【0354】

いくつかの実施形態では、化合物および薬学的組成物は、アテローム性動脈硬化症の治療において有用であり得る。

【0355】

嚢胞性線維症

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、嚢胞性線維症の治療または予防に有用であり得る。様々な研究は、嚢胞性線維症を有するヒトの肺、ならびに嚢胞性線維症膜貫通伝導調節物質の遺伝子破壊を有するマウスを含む、嚢胞性線維症の対

50

応するマウスモデルに、スフィンゴ脂質、特にセラミドが蓄積されることが示されている。この蓄積は、炎症、細菌感染に対する感受性の増加（Grassme et al. 2013 Ceramide in cystic fibrosis. Handb. Exp. Pharmacol. 216, 265–274）、および肺線維症（Ziobro et al. 2013 Ceramide mediates lung fibrosis in cystic fibrosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 434, 705–709）を引き起こすことが示されている。

【0356】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、急性および慢性炎症性疾患を含む自己免疫疾患または炎症障害の治療または予防に有用である。

【0357】

炎症性病態としては、これらに限定されないが、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、急性リウマチ性関節炎、腸障害性関節炎、神経障害性関節炎、乾癬性関節炎、および膿毒性関節炎などのサブタイプおよび関連する病態を含む関節炎、骨粗鬆症、腱炎、滑液包炎、ならびに他の関連する骨および関節障害、逆流性食道炎、下痢、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、膵臓の急性および慢性炎症などの胃腸疾患、ウイルス感染および嚢胞性線維症に関連する肺炎症、乾癬、湿疹、火傷、日焼け、皮膚炎（接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、およびアレルギー性皮膚炎など）、および蕁麻疹などの皮膚関連の状態、膵炎、肝炎、そう痒症、ならびに白斑が含まれる。加えて、本発明の化合物は、単独で、または従来の免疫調節物質と組み合わせて臓器移植患者にも有用である。自己免疫疾患は、多くの場合、炎症性疾患にも分類される。

【0358】

自己免疫疾患としては、クローン病、潰瘍性大腸炎、皮膚炎、皮膚筋炎、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群（GBS）、自己免疫性脳脊髄炎（AE）、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症、ナルコレプシー、尋常性天疱瘡、悪性貧血、乾癬、乾癬性関節炎、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチ（RA）、シェーグレン症候群、強皮症、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られている）、血管炎、およびウェゲナー肉芽腫症が含まれる。

【0359】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患または慢性炎症性疾患は、関節炎、多発性硬化症、乾癬、クローン病、炎症性腸疾患、狼瘡、グレーブス病および橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、ならびに嚢胞性線維症から選択される。

【0360】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）活性を有し得る。特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、関節リウマチの治療に使用され得る。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物による関節リウマチの治療は、鎮痛剤（従来のNSAIDおよびCOX2選択的阻害剤を含む）、ステロイド、メトトレキサート、金塩、ヒドロキシクロロキン、PAD4阻害剤、スルファサラジン、レフルノマイド、抗TNF α 、ヤヌスキナーゼ阻害剤、アバタセプト、リツキシマブ、およびアナキナから選択される別の薬剤の同時投与を含む。

【0361】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、フィンゴリモド、スフィンゴシン-1-リン酸受容体調節物質、テリフルオノミド、フマル酸ジメチル、PAD4阻害剤、抗CD20 mAb、抗CD52 mAb、ナタリズマブ、酢酸グラチラマー、およびインターフェロン- β から選択される治療薬との共投与時に、多発性硬化症に対する相乗活性を有し得る。

【0362】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患炎症性疾患は、自己免疫性関節炎である。

【0363】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患炎症性疾患は、関節リウマチである。

【0364】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、鎮痛剤（従来のNSAIDおよびCOX2選択的阻害剤を含む）、ステロイド、メトトレキサート、金塩、ヒドロキシクロロキン、PAD4阻害剤、スルファサラジン、レフルノマイド、抗TNF α 、ヤヌスキナーゼ阻害剤、アバタセプト、リツキシマブ、およびアナキナから選択される治療薬との併用投与時に、関節炎に対する相乗活性を有し得る。

【0365】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、心血管疾患の治療または予防に有用であり得る。いくつかの実施形態では、心血管疾患はアテローム性動脈硬化症、高血圧、および心筋症から選択される。

【0366】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、虚血／再灌流傷害の治療または予防に有用であり得る。いくつかの実施形態では、虚血／再灌流傷害は、臓器移植、急性腎傷害、心肺バイパス、肺高血圧、鎌状赤血球症、心筋梗塞、脳卒中、外科的切除および再建手術、付属器もしくは他の身体部分の再接合、皮膚移植、または外傷において生じる。

【0367】

例えば、がんなどの増殖性疾患

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、がんの治療または予防に有用であり得る。

【0368】

いくつかの実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、卵巣がん、乳がん、子宮内膜がん、結腸がん（結腸直腸がん）、直腸がん、膀胱がん、肺がん（非小細胞肺がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん）、気管支がん、骨がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、胆嚢がん、胆管がん、食道がん、腎細胞がん、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮がん（頭頸部がん）、精巣がん、内分泌腺のがん、副腎のがん、下垂体のがん、皮膚のがん、軟部組織のがん、血管のがん、脳のがん、神経のがん、眼のがん、髄膜のがん、中咽頭のがん、下咽頭のがん、子宮頸部のがん、および子宮のがん、神経膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、神経膠腫、髄膜腫、ガストリノーマ、神経芽細胞腫、黒色腫、骨髄異形成症候群、および肉腫から選択される。

【0369】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、腫瘍成長、血管新生、および化学耐性に対して有効であり、潜在的に、直接的細胞毒性（アポトーシスの誘導を含む）によって、または間接的に、免疫系の腫瘍殺傷能力を増強することのいずれかによって腫瘍殺傷を促進することができる。

【0370】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、免疫チェックポイント阻害剤との共投与時に、がんに対する相乗活性を有し得る。

【0371】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、PD1、PD-L1、CTLA-4、CD47、およびOX40から選択される標的を対象とするモノクローナル抗体との共投与時に、がんに対する相乗活性を有し得る。

【0372】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ1およびアルギナーゼ-1から選択される標的を対象とする小分子との共投与時に、がんに対する相乗活性を有し得る。

【0373】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、線維症および関連疾患の治療または予防に有用であり得る。線維症は、結合組織の過剰な細胞外マトリックス産生を伴う病理学的状態である。結果として、組織機能障害および臓器不全が含まれ得る。

【0374】

いくつかの実施形態では、線維症は、肺、腎臓、肝臓、心臓、皮膚、および結合組織から選択される部位に影響を及ぼす。

【0375】

いくつかの実施形態では、線維症は、肺、例えば肺線維症または嚢胞性線維症、肝臓、例えば肝硬変、心臓、例えば心房線維症、心筋梗塞に起因する心内膜心筋線維症、脳、例えばグリア瘢痕、糖尿病性腎症に起因する腎臓線維症、胆嚢線維症、皮膚または皮膚線維症、例えば強皮症、肥厚性瘢痕およびケロイド、骨髄線維症に起因する骨髄線維症、クローン病などの腸線維症、またはいくつかの他の創傷であり得、この場合、瘢痕と称され得る。線維症はまた、関節線維症、デュピュイトラン拘縮、縦隔線維症、骨髄線維症、ペイロニー病、腎性全身性線維症、進行性塊状線維症、石炭労働者の塵肺症の合併症、後腹膜線維症、強皮症、全身性硬化症、および癒着性関節包炎、ならびに腹部手術に続発する腹部癒着から選択され得る。

【0376】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、心臓発作を予防、治療、または改善するために使用され得る。

【0377】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、様々なタイプの鬱血性心不全の治療に使用され得る。特定のさらなる実施形態では、鬱血性心不全は、虚血に二次的である。特定のさらなる実施形態では、鬱血性心不全は、糖尿病、肥満、および脂肪毒性から選択される障害と関連付けられる。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物による鬱血性心不全の治療は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断剤（ARB）、 β -アドレナリン受容体遮断剤（カーベジロールを含む）、利尿剤（フロセミドを含む）、アルドステロンアンタゴニスト（エプレレノンを含む）、イノトロープ（ミリノンを含む）、グアニル酸シクラーゼ阻害剤、およびジゴキシンから選択される別の薬剤の共投与を含む。

【0378】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、腎疾患の治療に使用され得る。特定のさらなる実施形態では、腎疾患は、糖尿病性腎疾患および腎症から選択される。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物による腎臓病の治療は、標準治療剤の共投与を含む。特定のさらなる実施形態では、標準治療剤は、ACE阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断剤（ARB）、コレステロール低下剤（スタチンおよび／またはPCSK9阻害剤を含む）、および骨の健康のためにリン酸カルシウムレベルを管理する薬剤（セベラマーを含む）から選択される。

【0379】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、サルコペニアの治療に使用され得る。特定のさらなる実施形態では、サルコペニアの病因は、加齢、慢性腎臓病、悪性腫瘍、および化学療法から選択される。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物によるサルコペニアの治療は、テストステロン、選択的アンドロゲン受容体調節物質、グレリンアゴニスト、ミオスタチン抗体、アクチビンIIIRアンタゴニスト、ACE阻害剤、ベータアンタゴニスト、および高速骨格筋トロポニン活性化因子から選択される別の薬剤の共投与を含む。

【0380】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、神経変性疾患を予防、治療、または改善するために使用され得る。セラミドレベルの上昇は、多くの場合、様々な神経変性疾患に関連して見出される。

【0381】

いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病、血管性認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、フリードリヒ失調症、および脊髄小脳失調症から選択される。

【0382】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、アルツハイマー病を治療するために使用され得る。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、疾患修飾活性を有し得る。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、症状の緩和を提供し得る。特定のさらなる実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物によるアルツハイマー病の治療は、コリンエステラーゼ阻害剤およびメマンチンから選択される別の薬剤の共投与を含む。

10

【0383】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、コリンエステラーゼ阻害剤およびメマンチンから選択される治療薬との共投与時に、神経変性疾患に対する相乗活性を有し得る。

【0384】

特定の実施形態では、本開示の化合物および薬学的組成物は、ALSの第2の治療剤との共投与時に、ALに対する相乗活性を有し得る。特定の実施形態では、ALSの第2の治療剤は、リルゾールおよびエダバロンから選択される。

【0385】

併用および併用療法

20

本発明の化合物は、単独でまたは他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて、上述のような状態を治療するために使用され得る。本発明の化合物（複数可）および他の薬学的に活性な化合物（複数可）は、同時に（同じ剤形または別個の剤形のいずれかで）または連続的に投与することができる。したがって、一実施形態では、本発明は、対象に、治療有効量の本発明の1つ以上の化合物および1つ以上の追加の薬学的に活性な化合物を投与することによって状態を治療する方法を含む。

【0386】

別の実施形態では、本発明の1つ以上の化合物、1つ以上の追加の薬学的に活性な化合物、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物が提供される。

【0387】

30

別の実施形態では、1つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、メトホルミン、HMG-CoAレダクターゼの阻害剤、ナトリウム／グルコース共輸送体の阻害剤、フィブラート、オメガ-3脂肪酸、グルカゴン様ペプチド-1類似体、およびグルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニスト（例えば、PF-06882961）、FXRアゴニスト（例えば、オペチコール酸、INT-767、GS-9674、トロピフェキソル、MET409、EDP-305）、LXRリガンド、PPARアゴニスト（例えば、エラフィブラナー）、ビタミンE、FGF19類似体（例えば、NGM-282）、FGF21類似体（例えば、BMS-986036）、線維芽細胞成長因子受容体1c-ベータ-クロト-1のアゴニスト（例えば、NGM-313）、アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害剤（例えば、GS-0976、PF-05221304、MK4074）、ステアロイルCoA脱サターゼ-1の阻害剤、CCR2／CCR5アンタゴニスト（例えば、セニクリビロク）、ケトヘキソキナーゼの阻害剤（例えば、PF-06835919）、ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2の阻害剤（例えば、PF-06865571）、ASK1の阻害剤（例えば、セロンセルチブ、SRT-015）、甲状腺ホルモン受容体-βのアゴニスト（例えば、MGL-3196、MGL-3745、VK2809）、ジペプチジルペプチダーゼ-4の阻害剤（例えば、エボグリブチン）、ステアロイルCoA脱サターゼ-1の阻害剤（例えば、アラムコール）、AOC3の阻害剤（例えば、BI 1467335）、カスパーゼの阻害剤（例えば、エムリカサン）、ガレクチン-3の阻害剤（例えば、GR-MD-02）、回腸性胆汁酸ナトリウム輸送体阻害剤（例えば、ポリキシバット）、P2Y13受容体のアゴニスト（例えば、CER209）、DUR

40

50

ー 9 2 8、D S 1 0 2、およびブタン酸を含む、抗代謝障害剤からなる群から選択される。
【 0 3 8 8 】

可能な併用療法の追加の非限定的な例としては、本明細書に開示される化合物、および以下を含む群から選択される少なくとも1つの他の薬剤の使用が含まれる：a) インスリン、インスリン誘導体および模倣物などの抗糖尿病剤、スルホニル尿素、例えば、グリピジド、グリブリド、およびアマリルなどのインスリン分泌促進剤、インスリン分泌性スルホニル尿素受容体リガンド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニドなどのメグリチニド、P T P - 1 1 2 などのタンパク質チロシンホスファターゼ-1 B (P T P - 1 B) 阻害剤などのインスリン感作物質、S B - 5 1 7 9 5 5、S B - 4 1 9 5 0 5 2、S B - 2 1 6 7 6 3、N N - 5 7 - 0 5 4 4 1、およびN N - 5 7 - 0 5 4 4 5 などのG S K 3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3) 阻害剤、G W - 0 7 9 1 およびA G N - 1 9 4 2 0 4 などのR X R リガンド、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、T - 1 0 9 5 などのナトリウム依存性グルコース共輸送阻害剤、B A Y R 3 4 0 1 などのグリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤、メトホルミンなどのビグアニド、アカルボースなどのアルファグルコシダーゼ阻害剤、エキセンディン-4 およびG L P - 1 の模倣物などのG L P - 1 (グルカゴン様ペプチド-1)、G L P - 1 アナログ類似体、ジャヌビア、ガルバス、オングリザ、D P P 7 2 8、L A F 2 3 7 (ビルダグリブチン-W O 0 0 / 3 4 2 4 1 の実施例1)、M K - 0 4 3 1、サクサグリブチン、G S K 2 3 A などのD P P I V (ジペプチジルペプチダーゼI V) 阻害剤、A G E ブレーカー、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン誘導体 (グリタゾン)、ならびに例えばG I - 2 6 2 5 7 0 などの非グリタゾン型のP P A R デルタアゴニスト、b) 3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA (H M G - C o A) レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびリバスタチンなどの脂質低下剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、F X R (ファルネソイドX受容体) およびL X R (肝臓X受容体) リガンド、P C S K 9 アンタゴニスト、例えばアリロクマブおよびエボロクマブ、コレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミブ、胆汁樹脂、例えば、コレステラミン、コレセベラム、フィブラート、ニコチン酸、ならびにアスピリン、c) フェンテルミン、レプチン、プロモクリプチン、デキサンフェタミン、アンフェタミン、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、シブトラミン、オルリスタット、デクスフェンフルラミン、マジンドール、フェンテルミン、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、フルオキセチン、ブプロピオン、トピラメート、ベンジエチルプロピタミン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミンもしくはエコピパム、エフェドリン、プソイドエフェドリン、またはカンナビノイドアンタゴニストなどの抗肥満剤または食欲調節剤、d) 降圧剤、例えば、エタクリン酸、フロセミド、およびトルセミドなどのループ利尿剤、チアジド誘導体、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、アミロリドなどの利尿剤、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリルなどのアンジオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害剤、ジゴキシンなどのN a - K - A T P a s e 膜ポンプの阻害剤、中性エンドペプチダーゼ (N E P) 阻害剤、例えば、チオルファン、t e r t e o - チオルファン、S Q 2 9 0 7 2、E C E 阻害剤、例えばS L V 3 0 6、オマパトリラート、サンパトリラート、およびファシドトリルなどのA C E / N E P 阻害剤、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テニサルタン、バルサルタン、特にバルサルタンなどのアンジオテンシンnアンタゴニスト、アリスキレン、テルラキレン、ジテキレン、R O 6 6 - 1 1 3 2、R O - 6 6 - 1 1 6 8 などのレニン阻害剤、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、メトプロロール、カルベジロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロールなどの直交アドレナリン受容体遮断剤、ジゴキシン、ドブタミン、ミルリノンなどの強心剤、アムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、およびベラパミル

10

20

30

40

50

などのカルシウムチャネル遮断剤、アルドステロン受容体アンタゴニスト、ならびにアルドステロンシンターゼ阻害剤、e) HDL 増加化合物、f) エゼチミブおよび KT 6-971 などのコレステロール吸収修飾因子、[0148]、g) Apo-AI 類似体および模倣物、h) キシメラガトランなどのトロンビン阻害剤、アナストラゾール、ファドラゾール、およびエブレネノンなどのアルドステロン阻害剤、アスピリンのような血小板凝集の阻害剤、ならびにクロピドグレル重硫酸塩。

【0389】

別の実施形態では、1つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、化学療法剤を含む抗がん剤、チオテパおよびシクロホスファミド、プスルファン、インプロスルファン、ピボスルファンなどのスルホン酸アルキル、ベンゾデパ、カルボコン、メトレドパ、およびウレドパなどのアジリジン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンリン酸アミド、トリエチレンチオリン酸アミドおよびトリメチロールメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン、クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロデビクリン、ストレプシノ、ストレプシノ、ストレプシノ、ゾルピシンなどの抗生物質、メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)などの抗代謝剤、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FUなどのピリミジン類似体、カルステロン、ドロモスタロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎、フロリン酸などの葉酸補充剤、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸、アムサクリン；ベストラブシル、ビスアントレン、エダトラキサート、デソサミン、デメコルシン、ジアジコン、エフロミチン、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダミン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、シトシンアラビノシド(Ara-C)、シクロホスファミド、チオテパ、タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル、クロラムブシル、ゲムシタビン、6-チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート、シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金および白金配位錯体、ビンブラスチン、エトポシド(VP-16)、イホスファミド、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ナベルビン、ノバントロン、テニポシド、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、CPT 11、トポイソメラーゼ阻害剤、ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)、レチノイン酸、エスペラマイシン、カペシタビン、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体からなる群から選択される。

【0390】

10

20

30

40

50

化学療法剤はまた、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害性 4 (5) -イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、オナプリストン、トレミフェン、およびフルベストラントを含む、抗エストロゲン、選択的エストロゲン受容体調節物質および選択的エストロゲン受容体分解物質の両方を含む)、ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセリンなどの抗アンドロゲン、ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体などの腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤も含む。特定の実施形態では、併用療法は、ホルモンまたは関連するホルモン剤の投与を含む。

【0391】

化学療法剤はまた、シグナル伝達阻害剤 (STI) を含む。「シグナル伝達阻害剤」という用語は、シグナル伝達経路における 1 つ以上のステップを選択的に阻害する薬剤を指す。本発明のシグナル伝達阻害剤 (STI) としては、(i) bcr / abl キナーゼ阻害剤 (例えば、GLEEVEC)、(ii) キナーゼ阻害剤および抗体を含む上皮成長因子 (EGF) 受容体阻害剤、(iii) her-2 / neu 受容体阻害剤 (例えば、HERCEPTIN)、(iv) Akt ファミリーキナーゼまたは Akt 経路の阻害剤 (例えば、ラパマイシン)、(v) 細胞周期キナーゼ阻害剤 (例えば、フラボピリドールおよびパルボシクリブ)、(vi) ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤、(vii) 選択的エストロゲン受容体調節物質 (例えば、タモキシフェン)、(viii) 選択的エストロゲン受容体分解物質 (例えば、フルベスト)、(ix) 選択的アンドロゲン受容体調節物質 (例えば、エンザルタミド、アパフルタミド)、(x) 血管新生阻害剤 (例えば、ベバシズマブ、S スーテント) が含まれる。

【0392】

化学療法剤はまた、チェックポイント阻害剤 (例えば、抗 PD1、抗 PDL1、抗 CTLA4 抗体)、ならびに抗 GITR、抗 OX40、および抗 CD47 抗体、IDO1 阻害剤、アルギナーゼ-1 阻害剤、グルココルチコイド受容体阻害剤、制御性 T 細胞阻害剤、および骨髄由来サプレッサー細胞阻害剤を含む他の免疫調節剤を含む、様々な免疫調節剤を含む。

【0393】

別の実施形態では、1 つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、ステロイド、メトトレキサート、スルファサラジン、金塩、ならびに抗 TNF、抗 IL1、抗 IL6、および NLRP3 インフラマソームの阻害剤、およびヤヌスキナーゼ阻害剤を含む、疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARD) からなる群から選択される。

【0394】

別の実施形態では、1 つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、インターフェロナーベータ 1a、インターフェロナーバイオベータ 1b、酢酸グラチラマー、ミトキサントロン、フィンゴリモド、テリフルオノミド、フマル酸ジメチル、抗アルファ 4 インテグリンモノクローナル抗体、抗 CD52 モノクローナル抗体、抗 CD25 モノクローナル抗体、および抗 CD20 モノクローナル抗体を含む、複数の硬化症薬剤からなる群から選択される。

【0395】

別の実施形態では、1 つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、酵素補充療法からなる群から選択される。酵素補充療法としては、例えば、組換えヒト酸セラミダーゼが含まれ得る。

【0396】

別の実施形態では、1 つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、膵臓酵素サプリメント、マルチビタミン、粘液溶解剤、抗生物質、気管支拡張剤、抗炎症剤、インスリン、ビスホスホネート、抗線維化剤 (例えば、ピルフェニドン、ニンテダニブ)、N-アセチルシステイン、イバカフター、およびルマカフター / イバカフターからなる群から選択される。

【0397】

別の実施形態では、1 つ以上の追加の薬学的に活性な化合物は、ドネペジル、ガランタ

10

20

30

40

50

ミン、リバスティグミン、メマンチン、リルゾール、レボドーパ／カルビドパ、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、セレギリン、アポモルフィン、セレギリン、ラサギリン、エンタカポン、トルカポン、ベンズトロピン、トリヘキシフェニジル、アマンタジン、テトラベナジン、ハロペリドール、リスペリドン、クエチアピン、レベチラセタム、クロナゼパム、エダラボンからなる群から選択される。

【0398】

本明細書に記載されるDes阻害剤化合物および組成物はまた、治療される状態に対するそれらの治療的価値について選択される他の治療試剤と組み合わせて任意に使用される。一般に、本明細書に記載される化合物、および併用療法が用いられる実施形態では、他の薬剤は、同じ薬学的組成物で投与される必要はなく、異なる物理的および化学的特徴のために、異なる経路によって任意に投与される。初回投与は、一般に、確立されたプロトコルに従って行われ、次いで、観察される効果に基づいて、投薬量、投与様式、および投与時間がその後修正される。特定の事例では、本明細書に記載されるDes1阻害剤化合物を別の治療薬と組み合わせて投与することが適切である。例としてのみ、Des1阻害剤の治療有効性は、治療的利益も有する別の治療剤（治療レジメンも含む）の投与によって増強される。治療される疾患、障害または状態にかかわらず、患者が経験する全体的な利益は、単に2つの治療剤の相加であるか、または患者が強化された（すなわち、相乗的な）利益を経験するかのいずれかであり得る。代替的に、本明細書に開示される化合物が副作用を有する場合、副作用を低減するために薬剤を投与することが適切であり得るか、または本明細書に記載される化合物の治療有効性は、アジュバントの投与によって増強され得る。

【0399】

治療有効投薬量は、薬物が治療の併用で使用される場合に变化する。併用治療レジメンで使用するための薬剤および他の薬剤の治療有効用量を実験的に決定するための方法は、文書化された方法論である。併用治療は、患者の臨床管理を支援するように、様々な時間に開始および停止する周期的治療をさらに含む。いずれの事例においても、複数の治療剤（そのうちの1つは、本明細書に開示されるDes阻害剤である）は、任意の順次で、または同時に投与され得る。同時である場合、複数の治療剤は、単一の、統一された形態で、または複数の形態で任意に提供される（例としてのみ、単一の丸薬または2つの別個の丸薬のいずれかとして）。

【0400】

いくつかの実施形態では、治療剤のうちの1つが、複数用量で与えられるか、または両方とも、複数用量として与えられる。同時でない場合、複数用量間のタイミングは、0週間超～12週間未満で任意に変化する。

【0401】

加えて、組み合わせ方法、組成物、および製剤は、2つの薬剤のみの使用に限定されるものではなく、複数の治療的組み合わせの使用も想定される。緩和が求められる状態（複数可）を治療、予防、または改善するための投薬レジメンは、様々な要因に従って任意に変更されることが理解される。これらの因子には、対象が罹患する障害、ならびに対象の年齢、体重、性別、食事、および医学的状态が含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、実際に用いられる投与レジメンは広く異なり、したがって、本明細書に記載される投与レジメンから逸脱する。

【0402】

本明細書に開示される併用療法を構成する医薬剤は、任意で、実質的に同時の投与を意図した、併用剤形または別個剤形である。併用療法を構成する薬剤は、任意で連続投与され、いずれかの薬剤は、2ステップ投与を必要とするレジメンによって投与される。2ステップ投与レジメンは、任意で活性剤の連続的投与または別個の活性剤の離間投与を必要とする。複数の投与ステップ間の時間は、薬剤の有効性、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿半減期、および動態プロファイルなどの各薬剤の特性に応じて、数分から数時間の範囲である。

【0403】

別の実施形態では、Des阻害剤は、患者にさらなる利益を提供する手順と組み合わせて任意に使用される。Des阻害剤および任意の追加の療法は、疾患または状態が生じる前、最中、または後に任意に投与され、Des阻害剤を含む組成物を投与するタイミングは、いくつかの実施形態において変化する。

したがって、例えば、Des阻害剤は、予防薬として使用され、疾患または状態の発生を防止するために、状態または疾患を発症する傾向を有する対象に連続的に投与される。Des阻害剤および組成物は、症状の発症中または発症後できるだけ早く対象に任意に投与される。本明細書では本発明の実施形態を示して記載したが、そのような実施形態は、単なる例として提供されることは、当業者には明らかであろう。本発明から逸脱することなく、多数の変形例、変更例、および置換例が、当業者に生じるであろう。本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載の実施形態に対する様々な代替物が、本発明を実施する際に用いられることを理解されたい。

10

【0404】

化合物合成

本開示の化合物は、以下に詳述する一般的な合成スキームおよび実験手順で例示される方法を使用して調製することができる。一般的な合成スキームおよび実験手順は、例示の目的のために提示され、制限することは意図されない。本開示の化合物を調製するために使用される開始材料は、市販のものであるか、または当該技術分野で既知の通例の方法を使用して調製することができる。

20

【0405】

略語一覧

Ac₂O＝無水酢酸；AcCl＝塩化アセチル；AcOH＝酢酸；AIBN＝アゾビスイソブチロニトリル；aq.＝水性；Bu₃SnH＝水素化トリブチルスズ；CD₃OD＝重水素化メタノール；CDCl₃＝重水素化クロロホルム；CDI＝1, 1'-カルボニルジイミダゾール；DBU＝1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；DCM＝ジクロロメタン；DEAD＝ジエチルアゾジカルボキシレート；DIBAL-H＝水素化ジ-イソブチルアルミニウム；DIEA＝DIPEA＝N,N-ジイソプロピルエチルアミン；DMAP＝4-ジメチルアミノピリジン；DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド；DMSO-d₆＝重水素化ジメチルスルホキシド；DMSO＝ジメチルスルホキシド；DPPA＝ジフェニルホスホリルアジド；EDC・HCl＝EDCI・HCl＝1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩；Et₂O＝ジエチルエーテル；EtOAc＝酢酸エチル；EtOH＝エタノール；h＝時間；HATU＝2-(1H-7-アザ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ホスフェートメタンアミノ；HMDS＝ヘキサメチルジシラン；HOBt＝1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；i-PrOH＝イソプロパノール；LAH＝水素化アルミニウムリチウム；LiHMDS＝リチウムビス(トリメチルシリル)アミド；MeCN＝アセトニトリル；MeOH＝メタノール；MPカーボネート樹脂＝マクロポラスポリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート樹脂；MsCl＝塩化メシル；MTBE＝メチルターシャリーブチルエーテル；MW＝マイクロ波照射；n-BuLi＝n-ブチルリチウム；NaHMDS＝ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド；NaOMe＝ナトリウムメトキシド；NaOtBu＝ナトリウムt-ブトキシド；NBS＝N-ブロモスクシンイミド；NCS＝N-クロロスクシンイミド；NMP＝N-メチル-2-ピロリドン；Pd(PPh₃)₄＝テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)；Pd₂(dba)₃＝トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)；PdCl₂(PPh₃)₂＝ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド；PG＝保護基；分取HPLC＝分取高速液体クロマトグラフィー；PyBop＝(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸；Pyr＝ピリジン；RT＝室温；RuPhos＝2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル；sat.＝飽和；ss＝飽和溶

30

40

50

液； $t\text{-BuOH}$ = t ert-ブタノール； T3P = プロピルホスホン酸無水物； TBS = TBDMS = t ert-ブチルジメチルシリル； TBSCl = TBDMSCl = t ert-ブチルジメチルクロロシラン； TEA = Et_3N = トリエチルアミン； TFA = トリフルオロ酢酸； TFAA = トリフルオロ酢酸無水物； THF = テトラヒドロフラン； Tol = トルエン； TscL = 塩化トシル； XPhos = 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル。

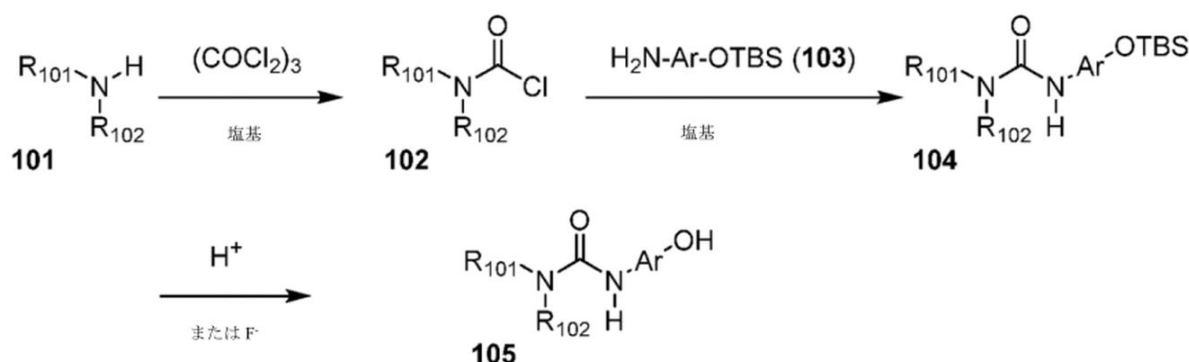
【0406】

化合物を調製するための一般的な合成方法

以下のスキームは、一般に、本発明を実施するために使用することができる。

【化10】

スキーム I

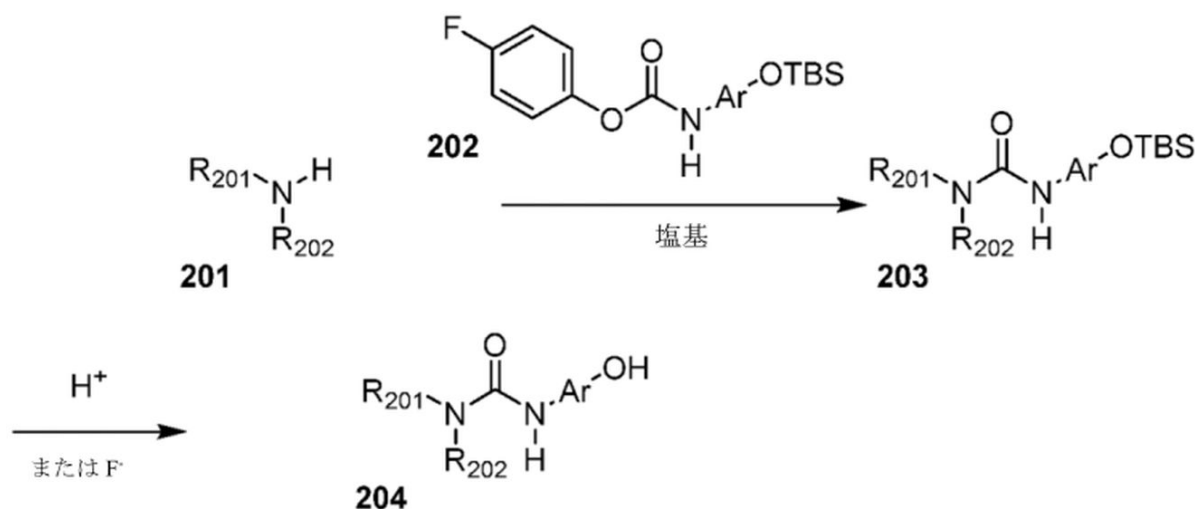


【0407】

実施例1は、スキームIに記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。アミン101は、塩基の存在下で、本明細書および(COCl₂)₃と略される他の箇所で、トリホスゲンを使用して酸塩化物102に変換される。次いで、酸塩化物を塩基の存在下でアリアルアミン103と反応させて尿素103を得る。本明細書および他の箇所において、103の式H₂N-Ar-OTBSは、NH₂基およびOTBS基の両方で置換されたアリアル化合物を表す。式103は、例えば、4-[(t ert-ブチルジメチルシリル)オキシ]アニリンおよび5-[(t ert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミンを含む。最終ステップでは、TBS基を酸またはフッ化物のいずれかで除去して、105を得る。

【化11】

スキーム I I

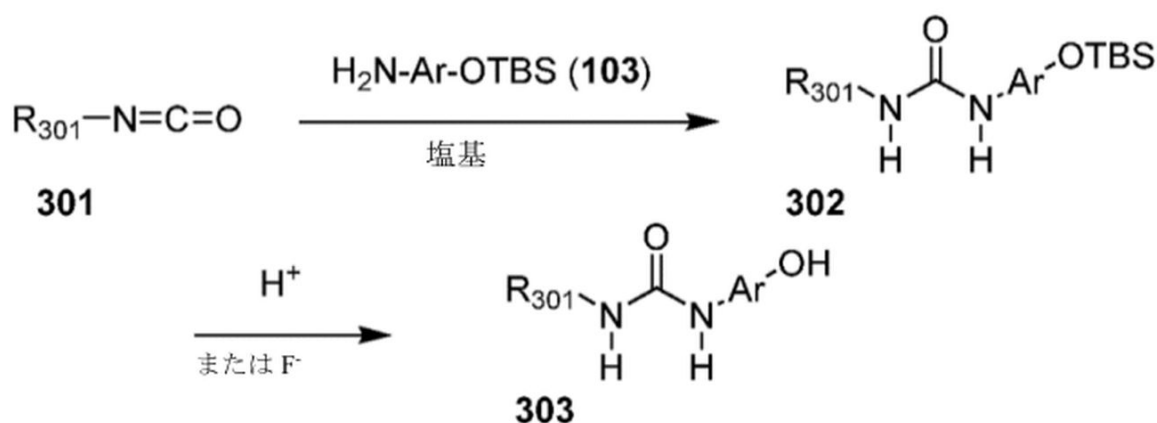


【0408】

実施例 2～39 は、スキーム I I に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。第 1 のステップでは、アミン 201 を、塩基の存在下で式 202 を有する 4-フルオロフェニルカルバメートと直接反応させて、尿素 203 を得る。本明細書および他の箇所において、カルバメート 202 の式は、OTBS 基で置換されたアリールアミノ部分を含む。式 202 は、例えば、4-フルオロフェニル N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートおよび 4-フルオロフェニル N-[4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル]カルバメートを含む。第 2 のステップでは、TBS 基を酸またはフッ化物のいずれかで除去して、204 を得る。

【化 12】

スキーム I I I

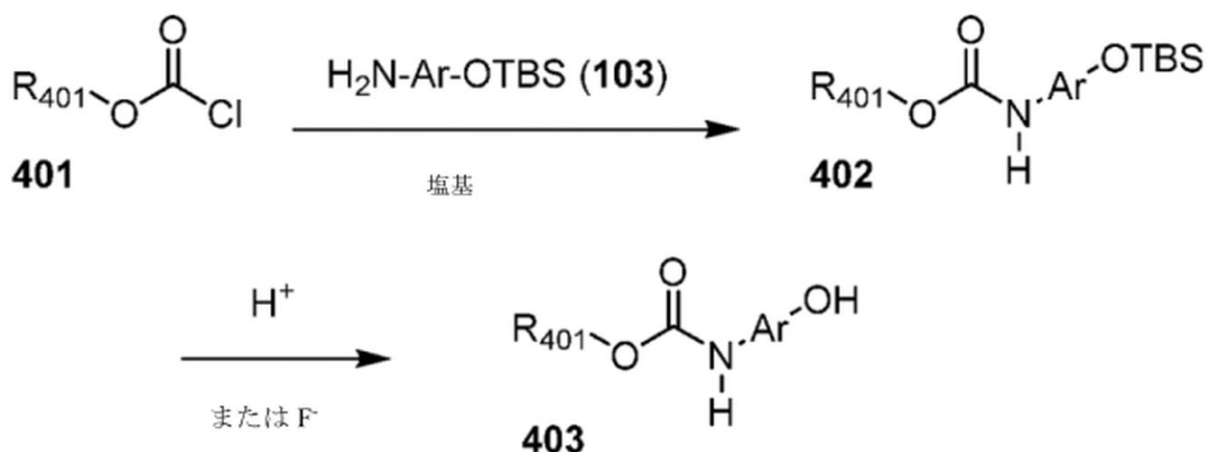


【0409】

実施例 40 は、スキーム I I I に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。第 1 のステップでは、アルキルイソシアネート 301 を、スキーム I で定義されるように、アリールアミン 103 と反応させて、尿素 302 を得る。TBS 基を、第 2 のステップでフッ化物イオンのいずれかの酸での処理によって除去して、303 を得る。

【化 13】

スキーム I V

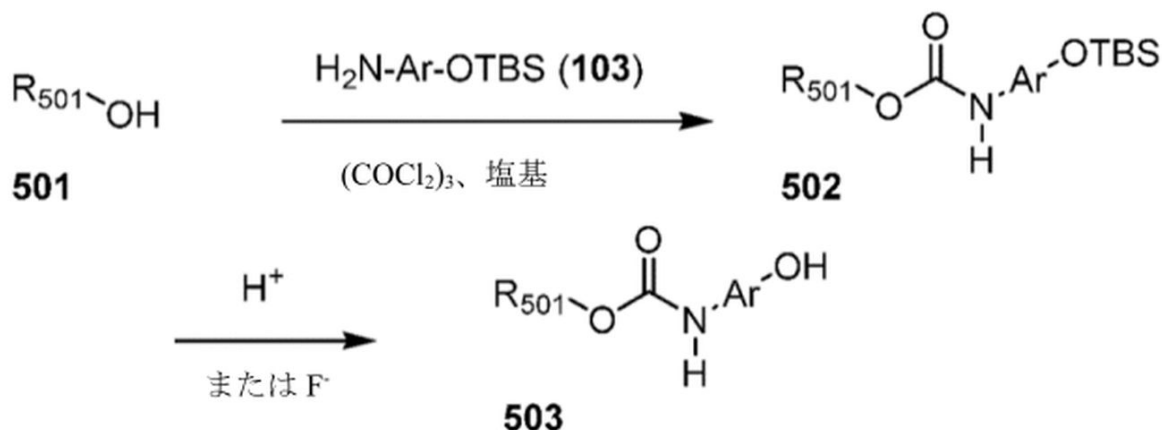


【0410】

実施例 41～42 は、スキーム I V に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合

成することができる。第1のステップでは、酸塩化物401を、スキームIで定義されるように、アリールアミン103と反応して、カルバメート402を得る。TBS基を、第2のステップでフッ化物イオンのいずれかの酸での処理によって除去して、403を得る。
【化14】

スキームV



10

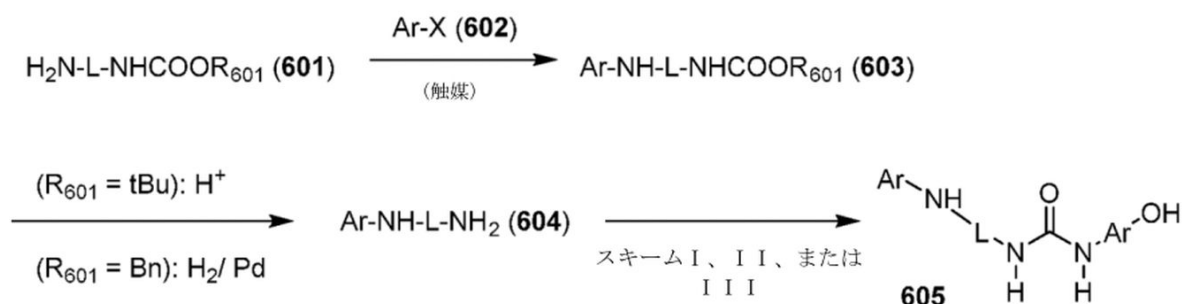
【0411】

20

実施例43～44は、スキームVに記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。アルコール501を、トリホスゲンおよび塩基の存在下で、スキームIで定義されているように、アリールアミン103と反応させて、カルバメート502を得る。最終ステップでは、TBS基を酸またはフッ化物のいずれかで除去して、503を得る。

【化15】

スキームVI



30

【0412】

40

実施例45～52は、スキームVIに記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。合成は、「L」部分が連結基であるアミン／カルバメート601から始まる。いくつかの実施形態では、601は、1-Boc-ピペラジンである。いくつかの実施形態では、601は、1-Cbz-ピペラジンである。いくつかの実施形態では、601は、3-(BocNH)-ピペリジンである。いくつかの実施形態では、601は、4-(BocNH)-ピペリジンである。

【0413】

次に、アミン／カルバメート601をアレーン602と反応させて、アリールアミン置換生成物603を得る。特定の実施形態では、アレーン602は、直接的な $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を促進する電子除去基で置換されている。特定の実施形態では、置換反応は、金属触媒の存在によって補助される。

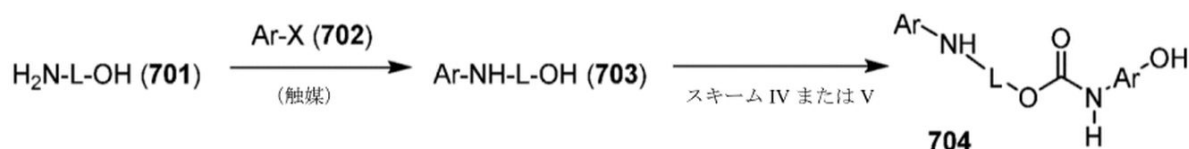
【0414】

50

最終ステップでは、 $R_{601} = t-Bu$ (Boc保護) のための酸、または $R_{601} = Bn$ (Cbz保護) のための加水分解のいずれかを使用して、603のカルバメート保護基を除去する。当該技術分野で既知の他のアミン保護基が使用され得る。次いで、スキームI、II、もしくはIIIのいずれか、または利用可能であり得る他の方法を使用して、アミン604を生成物605に変換する。

【化16】

スキームVII



10

【0415】

実施例53～60は、スキームVIIIIに記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。合成は、「L」部分が連結基であるアミノアルコール701から始まる。いくつかの実施形態では、701は、4-ヒドロキシピペリジンである。

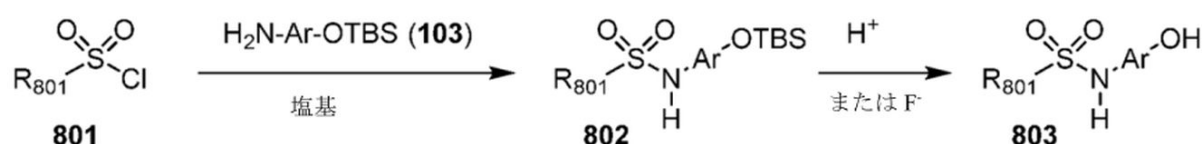
【0416】

次いで、アミノアルコール701をアレーン702と反応させて、アリアルアミン置換生成物703を得る。特定の実施形態では、アレーン702は、直接的な S_NAr 反応を促進する電子除去基で置換されている。特定の実施形態では、置換反応は、金属触媒の存在によって補助される。次いで、スキームIVもしくはVのいずれか、または利用可能であり得る他の方法を使用して、アルコール703をカルバメート生成物704に変換する。

20

【化17】

スキームVIIII



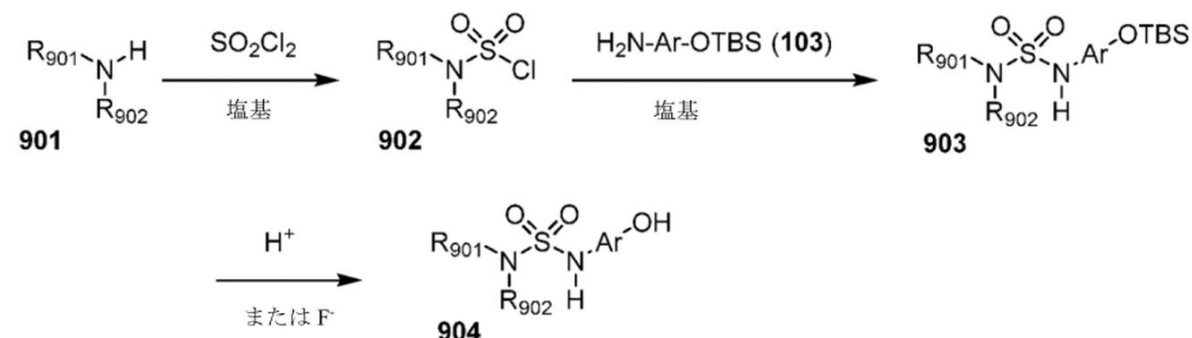
30

【0417】

実施例61～70は、スキームVIIIIに記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。第1のステップでは、塩化スルホニル801を、スキームIで定義されるように、アリアルアミン103と反応して、スルホンアミド802を得る。TBS基を、第2のステップでフッ化物イオンのいずれかの酸での処理によって除去して、803を得る。

【化18】

スキームIX



40

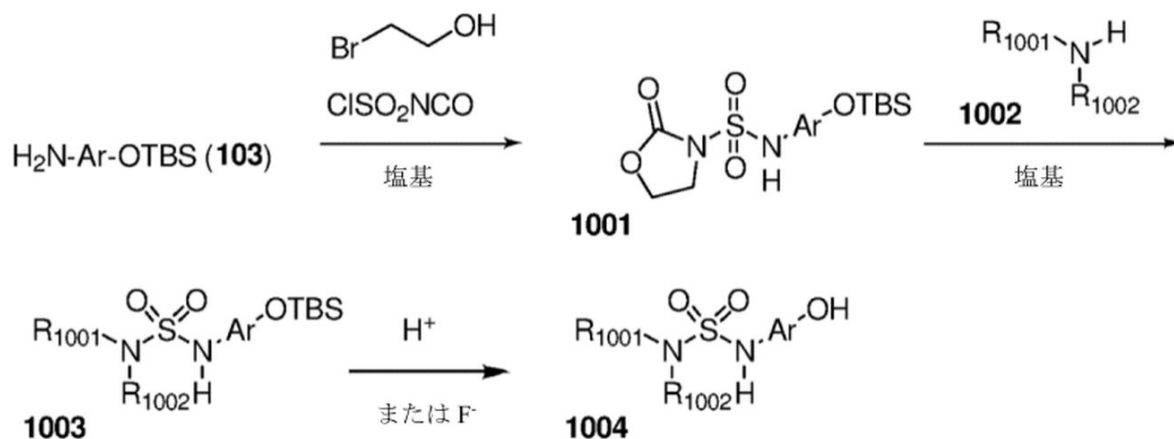
【0418】

50

実施例 71 は、スキーム IX に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。第 1 のステップでは、アミン 901 を、塩化スルフリルと反応させて、酸塩化物 902 を得る。次のステップでは、酸塩化物 902 を、定義されるように、アリールアミン 103 と反応して、スルホンアミド 903 を得る。TBS 基を、第 2 のステップでフッ化物イオンのいずれかの酸での処理によって除去して、904 を得る。

【化 19】

スキーム X

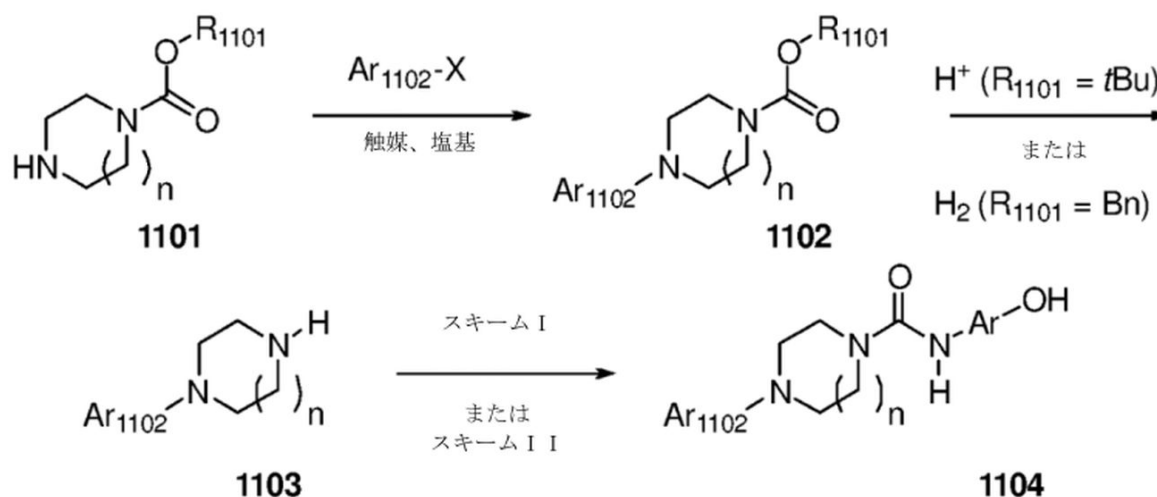


【0419】

実施例 72 ~ 75 は、スキーム X に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。第 1 のステップでは、スキーム I に定義されるアリールアミン 103 は、2-ブロモエタノールおよびクロロスルホニルイソシアネートで処理すると、オキサゾリジノン 1001 に変換される。次のステップでは、アミン 1002 を、1001 と反応して、スルホニル尿素 1003 を形成する。最終ステップでは、TBS 基を、第 2 のステップでフッ化物イオンのいずれかの酸での処理によって除去して、1004 を得る。

【化 20】

スキーム X I



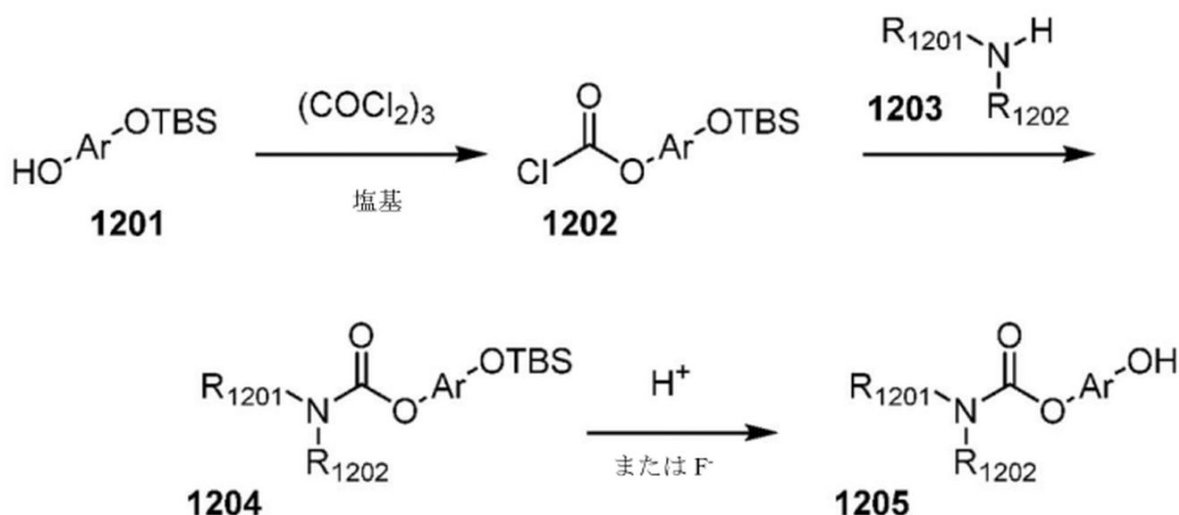
【0420】

実施例 77 ~ 87 は、スキーム XI に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。第 1 のステップでは、カルバメート保護環状アミン 1101 ($n = 1, 2$) を好適なハロゲン化物アリールと反応させて、結合生成物 1102 を形成する。

次のステップでは、カルバメート保護基を除去して二次アミン 1103 を得、次いで、スキーム I またはスキーム II のステップで処理して 1104 を得ることができる。

【化 21】

スキーム X I I



10

20

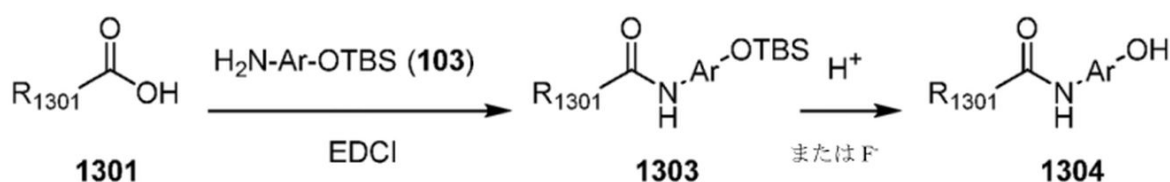
【0421】

実施例 88 は、スキーム I に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。アリールまたはヘテロアリールアルコール 1201 は、塩基の存在下で、 $(\text{COCl}_2)_3$ を使用してクロロギ酸エステル 1202 に変換される。本明細書および他の箇所において、1201 の式 $\text{HO}-\text{Ar}-\text{OTBS}$ は、OH 基および OTBS 基の両方で置換されたアリール化合物を表す。式 1201 は、例えば、4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェノールおよび 5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-オールを含む。次いで、クロロギ酸エステルを、塩基の存在下でアミン 1203 と反応させて、カルバメート 1204 を得る。最終ステップでは、TBS 基を酸またはフッ化物のいずれかで除去して、1205 を得る。

30

【化 22】

スキーム X I I



40

【0422】

実施例 89 は、スキーム I に記載される以下の一般的な合成手順を使用して合成することができる。カルボン酸 1301 は、EDCI (示される) などのカルボジイミド試薬を使用して、アリールアミン 103 と結合する。第 2 のステップでは、TBS 基を酸またはフッ化物のいずれかで除去して、1303 を得る。

【0423】

本発明を、以下の例によってさらに例示する。

【0424】

クロマトグラフィー手順

機器「A」: 2 # SHIMADZU。

50

【0425】

機器「B」：2#-分析HPLC-SHIMADZU。

【0426】

カラム「A」：XBridge OBD C18分取カラム、30x150mmx5 m。

【0427】

カラム「B」：XBridge OBD C18分取カラム、19x250mmx5 μm。

【0428】

カラム「C」：XSelect CSH C18 OBD分取カラム、19x250mm、5 μm。

【0429】

カラム「D」：Xselect CSH C18 OBDカラム 30x150mm 5 μm。

【0430】

カラム「E」：SunFire C18 OBD分取カラム、19mmx250mm、5 μm。

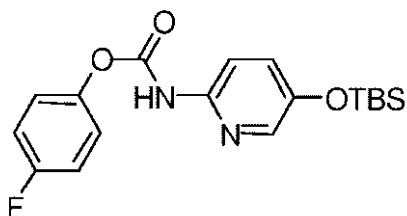
【0431】

中間体

中間体「A」

4-フルオロフェニルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメート

【化23】



CH₂Cl₂ (40mL) 中の5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (3.7g、16.49mmol、1.00当量)、4-フルオロフェニルクロロギ酸塩 (4.3g、24.63mmol、1.50当量)、およびEt₃N (5g、49.41mmol、3.00当量)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、3x80mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:10) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.8g (30%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0432】

LC-MS: (ES, m/z): 363

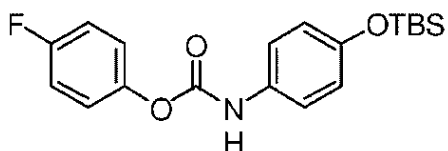
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H)、7.93 (dd, J=3.0, 0.7Hz, 1H)、7.69 (dd, J=8.9, 0.7Hz, 1H)、7.35 (dd, J=9.0, 3.0Hz, 1H)、7.25 (d, J=6.6Hz, 4H)、0.95 (s, 9H)、0.19 (s, 6H)。

【0433】

中間体「B」

4-フルオロフェニルN-[4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル]カルバメート

【化24】



10

20

30

40

50

ステップ１．４－〔（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ〕アニリンの合成
【化２５】



DMF（５０ｍＬ）中の４－アミノフェノール（５ｇ、４５．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（６．２４ｇ）を少量ずつ加え、続いてＴＢＳＣｌ（８．２６ｇ）を０℃で５分間にわたって攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で２時間攪拌し、次いで、１００ｍＬのＨ₂Oを加えてクエンチし、２×１５０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：５）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、４ｇ（３９％）の表題化合物をオフホワイトの油として得た。

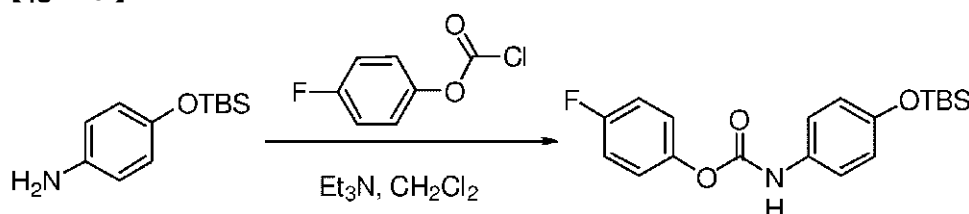
【０４３４】

LC-MS：（ES、m/z）：２２４

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ ６．５７～６．４８（m、２H）、６．４９～６．４０（m、２H）、４．６０（s、２H）、０．９２（s、９H）、０．１１（s、６H）。

【０４３５】

ステップ２．４－フルオロフェニルＮ－〔４－〔（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ〕フェニル〕カルバメートの合成
【化２６】



CH₂Cl₂（２０ｍＬ）中の前のステップ（２ｇ、８．９５ｍｍｏｌ）からの生成物の溶液に、Et₃N（１．８ｇ、１７．７９ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、続いて、４－フルオロフェニルクロロギ酸（１．８７ｇ、１０．７１ｍｍｏｌ）を０℃で２分間にわたって攪拌しながら滴下した。得られた溶液を０℃で２時間攪拌し、次いで、６０ｍＬのＨ₂Oを加えてクエンチし、２×１００ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：５）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、１．５ｇ（４６％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【０４３６】

LC-MS：（ES、m/z）：３６２

¹H NMR（４００MHz、DMSO-d₆）δ １０．０７（s、１H）、７．３６（d、J＝８．５Hz、２H）、７．２５（d、J＝６．５Hz、４H）、６．８８～６．７７（m、２H）、０．９４（s、９H）、０．１７（s、６H）。

【０４３７】

スキームⅠ

実施例１

N－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）－４－フェニルピペリジン－１－カルボキサミド

10

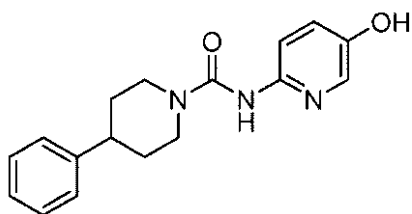
20

30

40

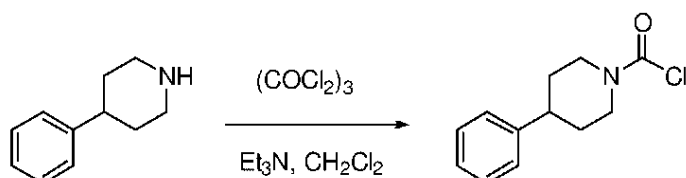
50

【化 27】



ステップ 1：4-フェニルピペリジン-1-カルボニルクロリドの合成

【化 28】



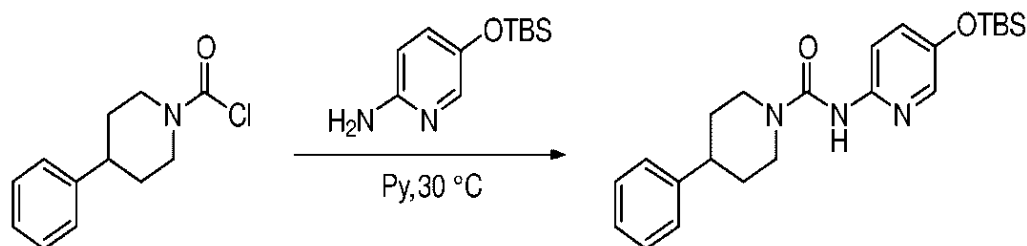
CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 4-フェニルピペリジン (1 g、6.20 mmol、1.00 当量)、Et₃N (1.3 g、12.85 mmol、2.00 当量)、およびトリホスゲン (1.9 g、1.00 当量) の溶液を、室温で 6 時間攪拌し、次いで、30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、800 mg (58%) の表題化合物を固体として得た。

【0438】

LC-MS: (ES, m/z): 224

ステップ 2: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化 29】



ピリジン (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (500 mg、2.24 mmol、1.00 当量) および 5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (502 mg、2.24 mmol、1.00 当量) の溶液を、30 °C で 16 時間攪拌し、次いで、20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、分取 TLC (EtOAc/ヘキサン 1:2) で精製し、200 mg (22%) の表題化合物を固体として得た。

【0439】

LC-MS: (ES, m/z): 412

ステップ 3: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミドの合成

10

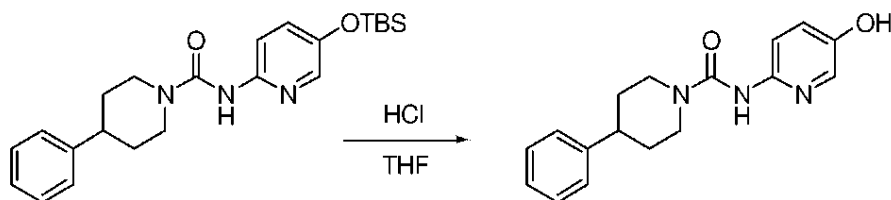
20

30

40

50

【化30】



HCl水溶液（1.5 mL）およびTHF（3 mL）中の前のステップからの生成物（200 mg、0.49 mmol、1.00当量）の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。PHを、Et₃Nで7に調整した。粗生成物を、機器「B」；カラム「A」；移動相、水（0.1% FA）およびACN（7分間で最大48.0%の18.0% ACN）；検出器、UV254 / 220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、48 mg（33%）の表題化合物を固体として得た。

【0440】

LC-MS: (ES, m/z): 298

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.78 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.36~7.08 (m, 6H)、4.34~4.22 (m, 2H)、2.92~2.63 (m, 3H)、1.82~1.70 (m, 2H)、1.53 (qd, J=12.5, 4.0 Hz, 2H)。

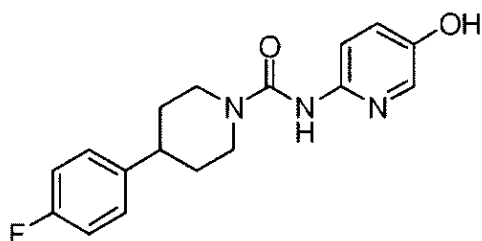
【0441】

スキームII

実施例2

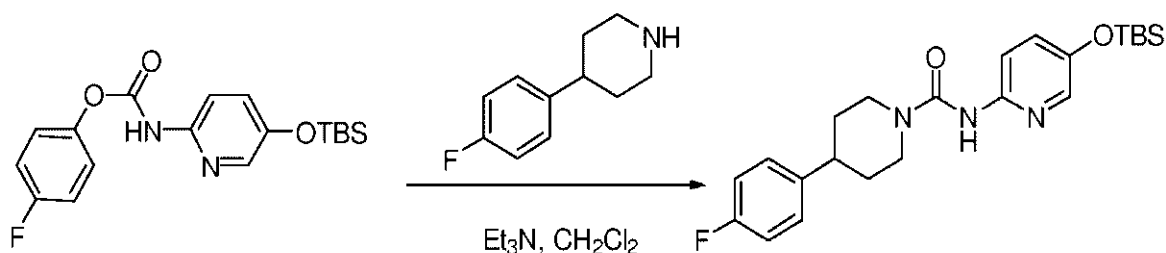
N-[5-[ヒドロキシ]ピリジン-2-イル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【化31】



ステップ2: N-[5-[(tert-butyldimethylsilyl)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化32】



CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（200 mg、0.55 mmol、1.00当量）、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン（300 mg、1.67 mmol、3.00当量）、およびEt₃N（170 mg、1.68 mmol、3.00当量）の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、3×15 mLのEtOAcで抽出した。混

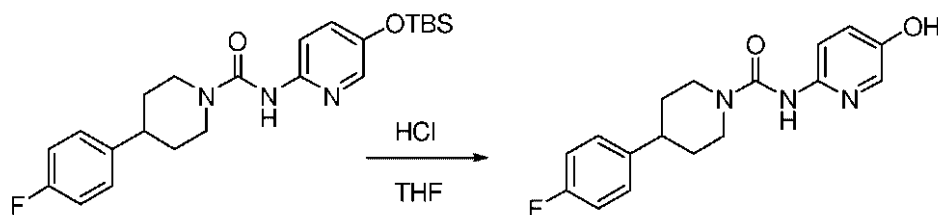
含有機層を真空内で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（１：２）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、１５０ｍｇ（６３％）の表題化合物を白色固体として得た。

【０４４２】

LC-MS：（ES、m/z）：４３０

ステップ３：N－〔５－〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン－２－イル〕－４－（４－フルオロフェニル）ピペリジン－１－カルボキサミドの合成

【化３３】



10

２Ｎ ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）中の前のステップからの生成物（１５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、室温で２時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、機器「Ｂ」；カラム「Ｂ」；移動相、１０ｍＭ ＮＨ₄ ＨＣＯ₃水溶液、およびＡＣＮ（７分間で最大７０．０％の２０．０％ＡＣＮ）；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍの条件で、分取－ＨＰＬＣで精製し、５６．９ ｍｇ（５２％）の表題化合物を白色固体として得た。

20

【０４４３】

LC-MS：（ES、m/z）：３１６

¹H NMR（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d₆）δ ９．４１（s、１Ｈ）、８．７８（s、１Ｈ）、７．７８（d、J＝２．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（d、J＝８．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（dd、J＝８．５、５．６ Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８～７．０４（m、３Ｈ）、４．２７（d、J＝１３．１ Ｈｚ、２Ｈ）、２．９１～２．６４（m、３Ｈ）、１．８１～１．６４（m、２Ｈ）、１．５１（qd、J＝１２．６、４．０ Ｈｚ、２Ｈ）。

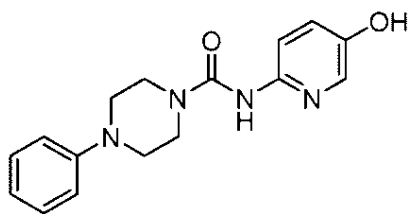
【０４４４】

実施例 3

N－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）－４－フェニルピペラジン－１－カルボキサミド

30

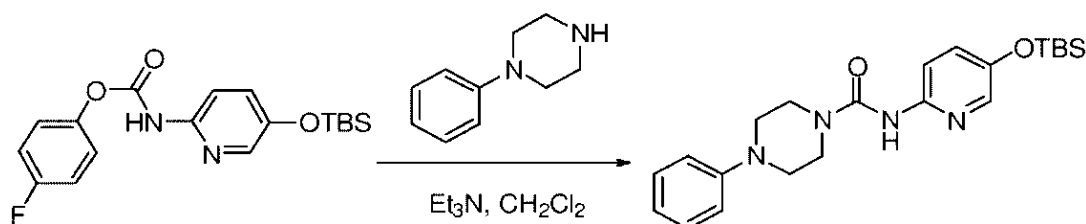
【化３４】



ステップ１：N－〔５－〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン－２－イル〕－４－フェニルピペラジン－１－カルボキサミドの合成

40

【化３５】



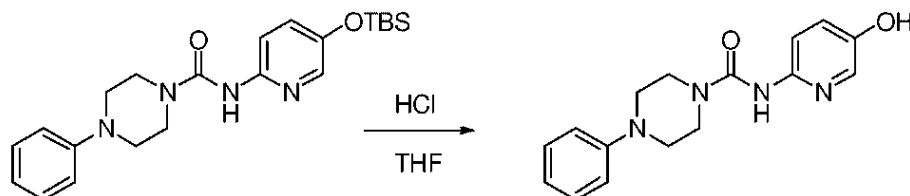
50

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体「A」 (200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、1-フェニルピペラジン (270 mg、1.66 mmol、3.00 当量)、および Et₃N (170 mg、1.68 mmol、3.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、200 mg (88%) の表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 413

【0445】

ステップ2: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化36】



2N HCl 水溶液 (1.5 mL) および THF (3 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、0.48 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、機器「B」; カラム「B」; 移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 75.0% の 5.0% ACN); 検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、54.7 mg (38%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0446】

LC-MS: (ES, m/z): 299

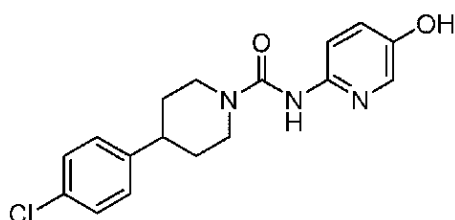
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49~9.39 (m, 1H)、8.90 (s, 1H)、7.79 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.28~7.08 (m, 3H)、6.96 (d, J=8.1 Hz, 2H)、6.80 (t, J=7.3 Hz, 1H)、3.59 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.12 (t, J=5.0 Hz, 4H)。

【0447】

実施例 4

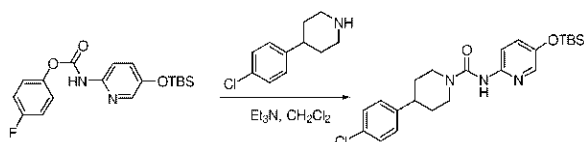
4-(4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【化37】



ステップ1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化38】



10

20

30

40

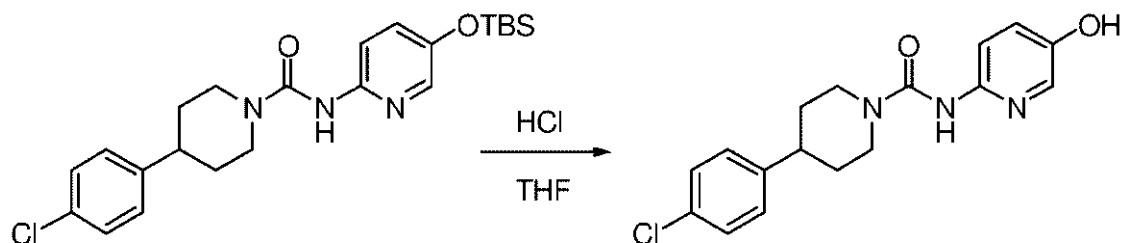
50

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体「A」 (200 mg、0.5 mmol、1.00 当量)、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン (330 mg、1.69 mmol、3.00 当量)、および Et₃N (170 mg、1.68 mmol、3.00 当量) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、220 mg (89%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 446。

【0448】

ステップ 2: 4-(4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化 39】



2N HCl 水溶液 (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (220 mg、0.49 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (220 mg) を、機器「B」; カラム「B」; 移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 80.0% の 25.0% ACN); 検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、102.8 mg (63%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0449】

LC-MS: (ES, m/z): 332

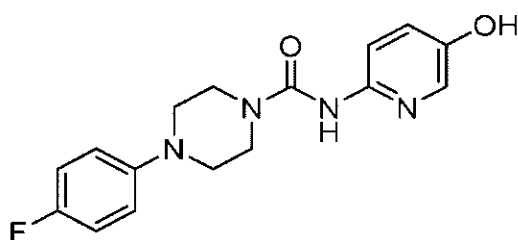
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48~9.27 (m, 1H)、8.78 (s, 1H)、7.78 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.39~7.22 (m, 4H)、7.13 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H)、4.27 (d, J=13.2 Hz, 2H)、2.91~2.64 (m, 2H)、1.80~1.68 (m, 2H)、1.51 (qd, J=12.7, 3.9 Hz, 2H)。

【0450】

実施例 5

4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 40】



ステップ 1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

10

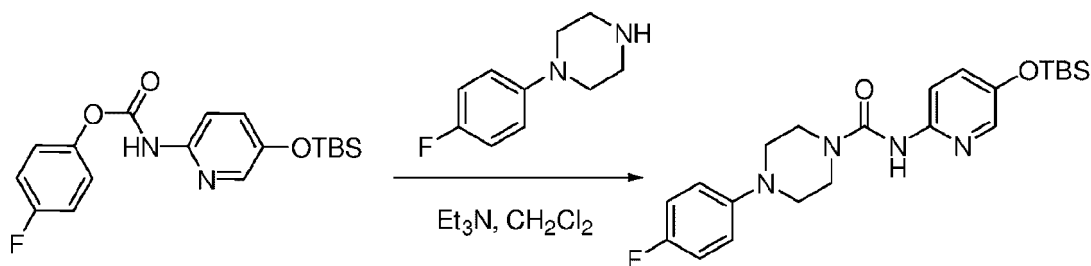
20

30

40

50

【化 4 1】

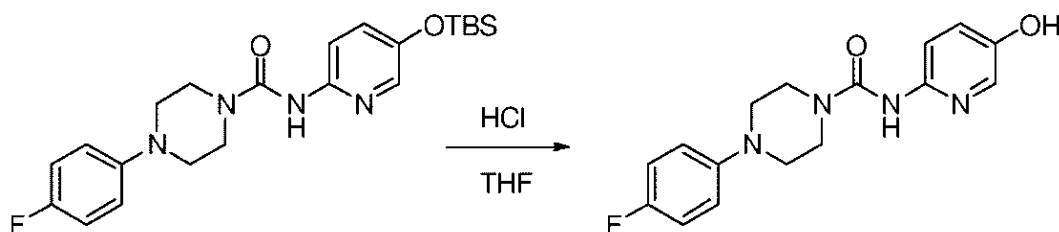


CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(300 mg、1.66 mmol、3.00 当量)、および Et₃N (170 mg、1.68 mmol、3.00 当量)の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、3×20 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、210 mg (88%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 431

【0451】

ステップ2: 4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 4 2】



2N HCl 水溶液(1 mL)および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物(210 mg、0.49 mmol、1.00 当量)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(210 mg)を、機器「B」; カラム「B」; 移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 65.0% の 20.0% ACN); 検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、68.2 mg (44%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0452】

LC-MS: (ES, m/z): 328

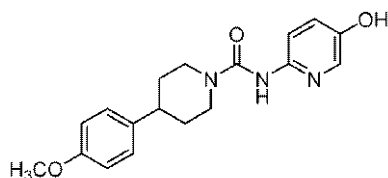
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、7.79 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.19~6.92 (m, 5H)、3.58 (t, J=4.9 Hz, 4H)、3.06 (t, J=5.0 Hz, 4H)。

【0453】

実施例 6

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 4 3】



10

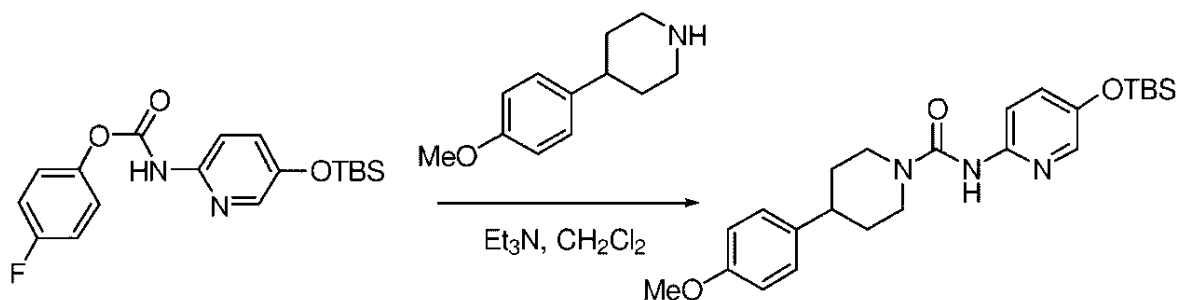
20

30

40

50

ステップ1：N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成
【化44】



10

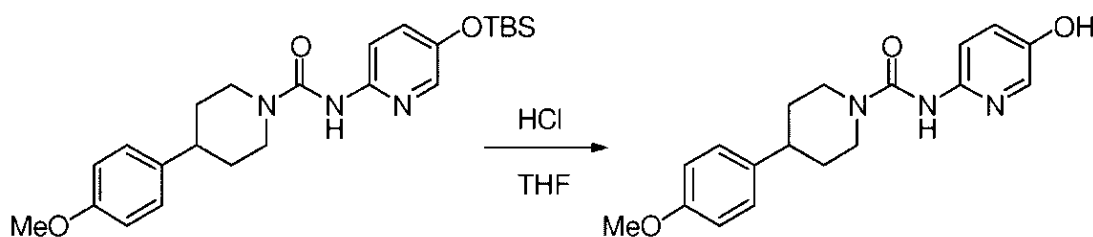
CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン(320 mg、1.67 mmol、3.00 当量)、および Et₃N (170 mg、1.68 mmol、3.00 当量)の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、2×15 mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、250 mg (103%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 442

【0454】

20

ステップ2：N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化45】



30

2N HCl水溶液(1 mL)およびTHF(2 mL)中の前のステップからの生成物(230 mg、0.52 mmol、1.00 当量)の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物(240 mg)を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(7分間で最大50.0%の20.0% ACN)；検出器、uv254/220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、92.8 mg (55%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0455】

LC-MS: (ES, m/z): 328

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、7.78 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.60 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.13 (td, J=6.8, 3.3 Hz, 3H)、6.90~6.79 (m, 2H)、4.32~4.20 (m, 2H)、3.71 (s, 3H)、2.82 (td, J=12.9, 2.5 Hz, 2H)、2.50 (q, J=1.9 Hz, 1H)、1.79~1.67 (m, 2H)、1.49 (qd, J=12.6, 3.9 Hz, 2H)。

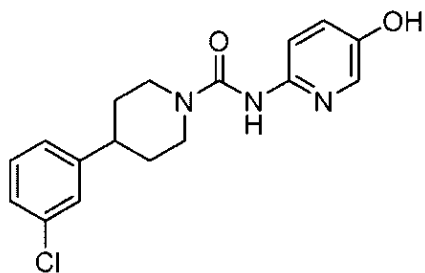
【0456】

実施例7

N-[5-ヒドロキシ]ピリジン-2-イル]-4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

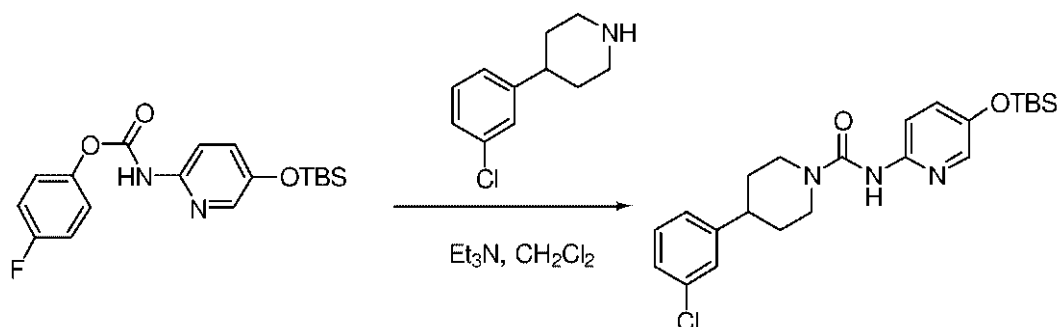
50

【化 4 6】



ステップ 1：N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化 4 7】

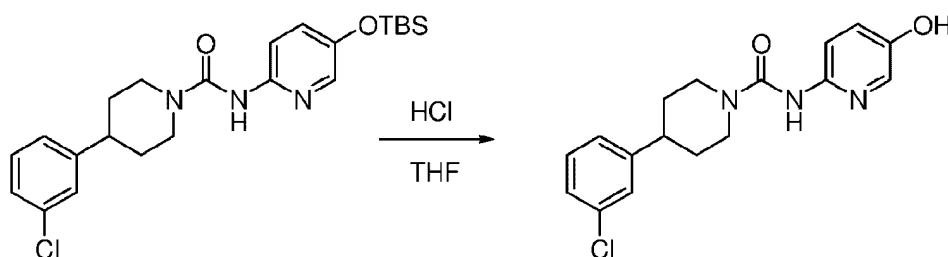


CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、4-(3-クロロフェニル)ピペリジン(330 mg、1.69 mmol、3.00 当量)、および Et₃N (170 mg、1.68 mmol、3.00 当量)の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、2×20 mL の CH₂Cl₂ で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、240 mg (98%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 446

【0 4 5 7】

ステップ 2：N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化 4 8】



2 N HCl 水溶液 (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 240 mg、0.54 mmol、1.00 当量の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(240 mg)を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 60.0% の 25.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、107.2 mg (60%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0 4 5 8】

LC-MS: (ES, m/z): 332

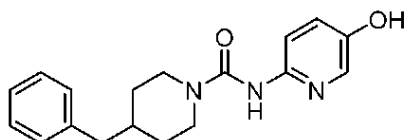
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、7.78 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.36~7.29 (m, 2H)、7.25 (dt, $J=7.5, 1.6$ Hz, 2H)、7.13 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H)、4.27 (d, $J=13.2$ Hz, 2H)、2.79 (ddd, $J=21.3, 12.5, 9.5$ Hz, 3H)、1.82~1.69 (m, 2H)、1.53 (qd, $J=12.7, 4.0$ Hz, 2H)。

【0459】

実施例 8

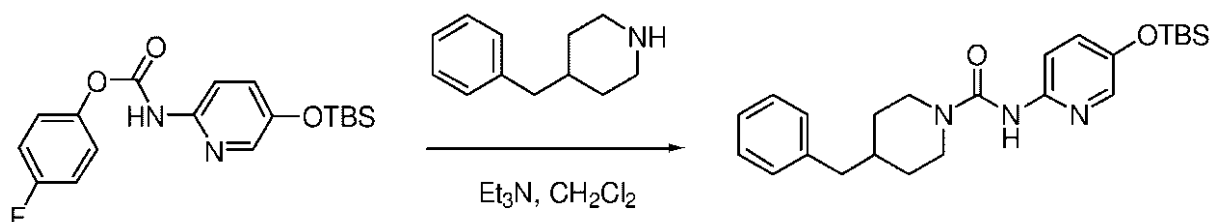
4-ベンジル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【化49】



ステップ1：4-ベンジル-N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化50】

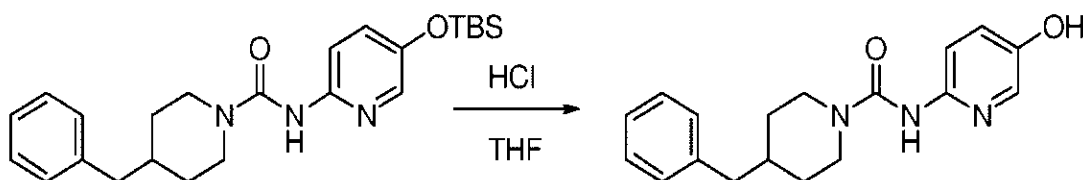


CH_2Cl_2 (3 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、4-ベンジルピペリジン(290 mg、1.65 mmol、3.00 当量)、および Et_3N (170 mg、1.68 mmol、3.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、 2×20 mL の CH_2Cl_2 で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc / ヘキサン (1 : 2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、240 mg (98%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS : (ES, m/z) : 426

【0460】

ステップ2：4-ベンジル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化51】



2N HCl 水溶液 (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (230 mg、0.54 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (230 mg) を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (7 分間で最大 60.0% の 25.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、96.7 mg (57%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0461】

10

20

30

40

50

LC-MS: (ES, m/z): 312

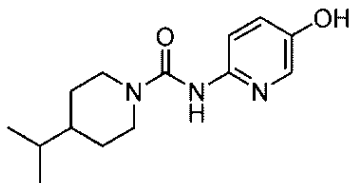
^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.80 (dd, $J=3.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.34~7.11 (m, 6H), 4.13 (dq, $J=13.7, 2.2$ Hz, 2H), 2.85 (td, $J=13.3, 2.6$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.92~1.65 (m, 3H), 1.23 (qd, $J=12.6, 4.2$ Hz, 2H)。

【0462】

実施例 9

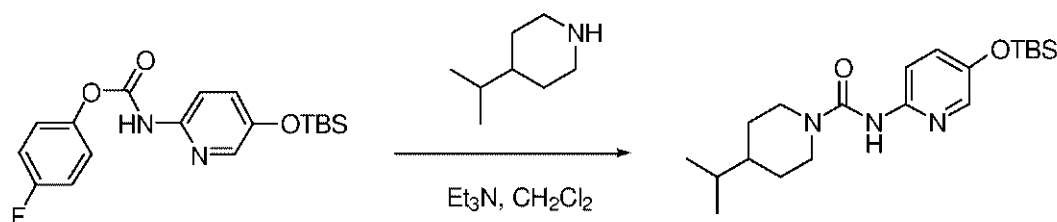
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【化52】



ステップ1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化53】

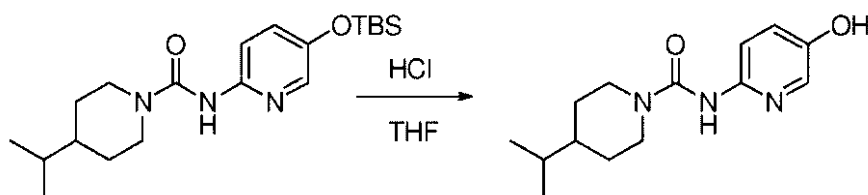


CH_2Cl_2 (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、4-(プロパン-2-イル)ピペリジン(210 mg、1.65 mmol、3.00 当量)、および Et_3N (170 mg、3.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、 2×15 mL の CH_2Cl_2 で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、190 mg (91%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 378

【0463】

ステップ2: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化54】



2N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (190 mg、0.50 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、機器「B」；カラム「C」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7分間で最大45.0%の17.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し

106 mg (80%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0464】

LC-MS: (ES, m/z): 264

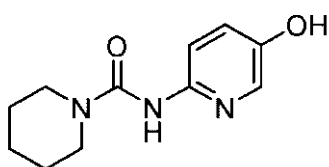
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.82~7.74 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J=13.4, 3.5 Hz, 2H), 2.67 (td, J=12.4, 2.3 Hz, 2H), 1.68~1.56 (m, 2H), 1.43 (d, J=13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.31~0.97 (m, 3H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

【0465】

実施例 10

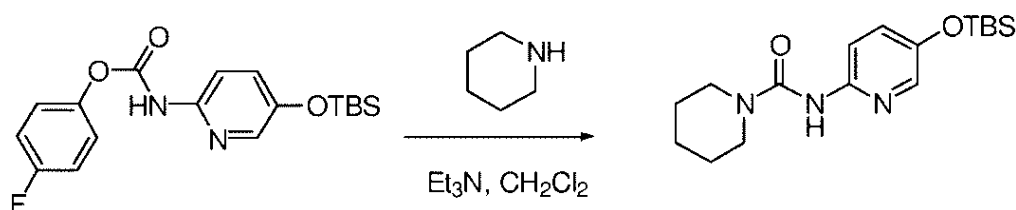
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

【化55】



ステップ1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化56】

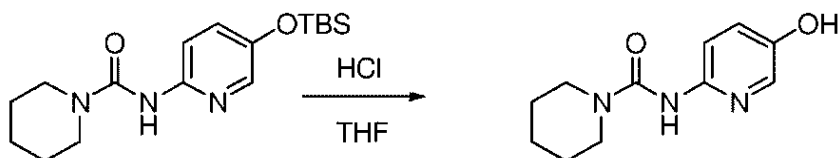


CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、ピペリジン(140 mg、1.64 mmol、3.00 当量)、および Et₃N (170 mg、3.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、2 × 10 mL の CH₂Cl₂ で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、170 mg (92%) の表題化合物を白色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 336

【0466】

ステップ3: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミドの合成

【化57】



2 N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (170 mg、0.51 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を、機器「B」; カラム「E」; 移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7 分間で最大 50.0% の 5.0% ACN); 検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、71 mg (63%) の表題化合物を緑

色固体として得た。

【0467】

LC-MS: (ES, m/z): 222

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.77 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.57 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.12 (d, $J=8.9$, 3.0 Hz, 1H)、3.45~3.37 (m, 4H)、1.51 (m, 6H)。

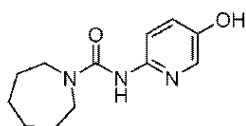
【0468】

実施例 11

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキサミド

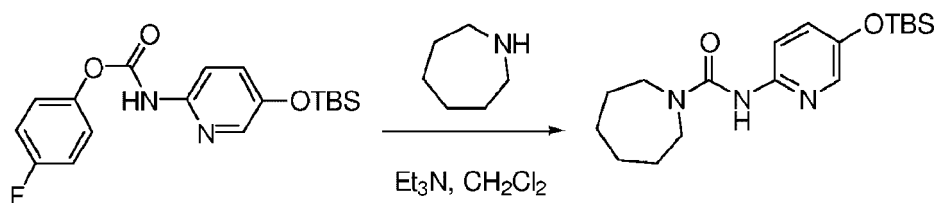
10

【化58】



ステップ1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]アゼパン-1-カルボキサミドの合成

【化59】



20

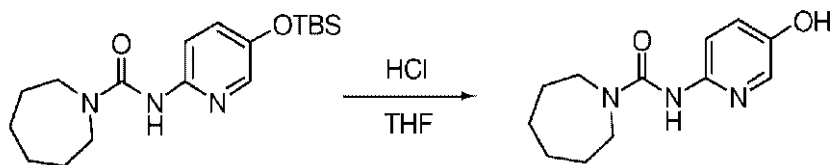
CH_2Cl_2 (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、アゼパン(160 mg、1.61 mmol、3.00 当量)、および Et_3N (3.00 当量、170 mg) の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、 2×15 mL の CH_2Cl_2 で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、180 mg (93%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 350

30

【0469】

ステップ2: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキサミドの合成

【化60】



40

2N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg、0.51 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、 EtOAc で抽出した。混合有機層を、機器「B」；カラム「C」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7 分間で最大 31.0% の 12.0% ACN) の条件で、分取- HPLC で精製し、66.2 mg (55%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0470】

LC-MS: (ES, m/z): 236

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H)、10.23

50

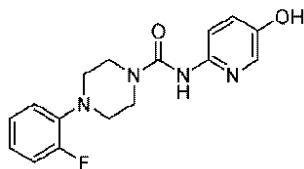
(s、1H)、7.94~7.76 (m、3H)、3.55 (t、J=6.1Hz、4H)、1.71 (d、J=9.4、4.7Hz、4H)、1.53 (t、J=4.9Hz、4H)。

【0471】

実施例12

4-(2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

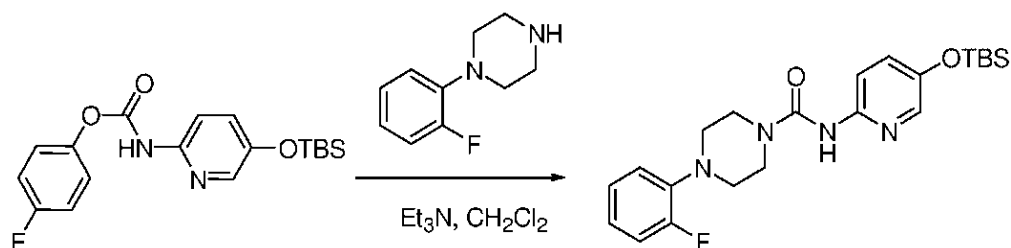
【化61】



10

ステップ1：N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化62】



20

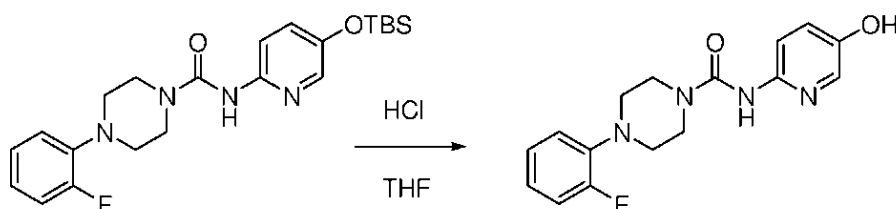
CH₂Cl₂ (5mL) 中の中間体「A」(200mg、0.55mmol)、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン(298mg、1.65mmol)、およびEt₃N(170mg、1.68mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。得られた溶液を、2×20mLのCH₂Cl₂で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、230mg(97%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS:(ES、m/z):431

30

【0472】

ステップ2：4-(2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化63】



40

2N HCl水溶液(1mL)およびTHF(2mL)中の前のステップからの生成物(230mg、0.53mmol、1.00当量)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(230mg)を、機器「B」；カラム「B」；移動相、10mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(7分間で最大75.0%の5.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、106.7mg(63%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0473】

50

LC-MS: (ES, m/z): 317

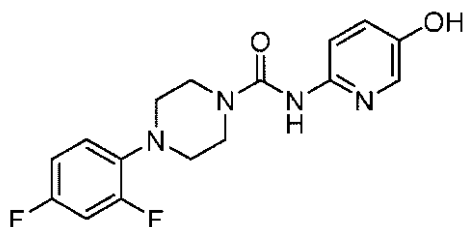
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.18~7.00 (m, 5H), 3.70~3.52 (m, 4H), 3.05~2.93 (m, 4H)。

【0474】

実施例 13

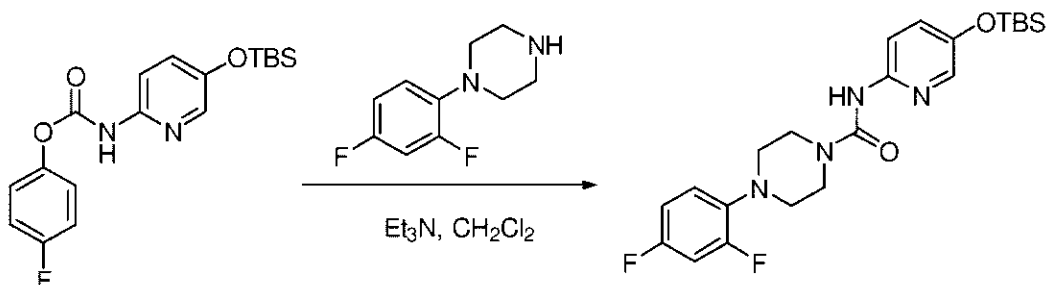
4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化64】



ステップ1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化65】

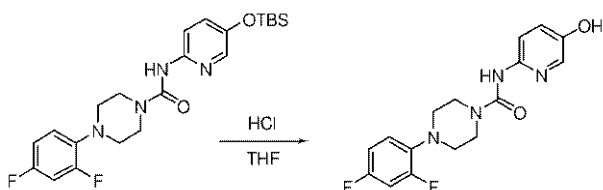


CH_2Cl_2 (5 g) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペラジン(328 mg、1.65 mmol)、および Et_3N (170 mg) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、 2×30 mL の CH_2Cl_2 で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc /ヘキサン(1:1)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、240 mg (97%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 449。

【0475】

ステップ2: 4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化66】



2N HCl 水溶液(1 mL)および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物(240 mg、0.54 mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(240 mg)を、機器「B」; カラム「B」; 移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (7分間で最大45.0%の5.0% ACN)の条件下で、分取-HPLCで精製し、89

・ 7 mg (50%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0476】

LC-MS: (ES, m/z): 335

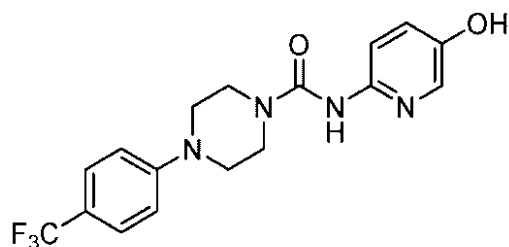
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.28~6.92 (m, 4H), 3.64~3.54 (m, 4H), 2.93 (t, $J=4.9$ Hz, 4H)。

【0477】

実施例 14

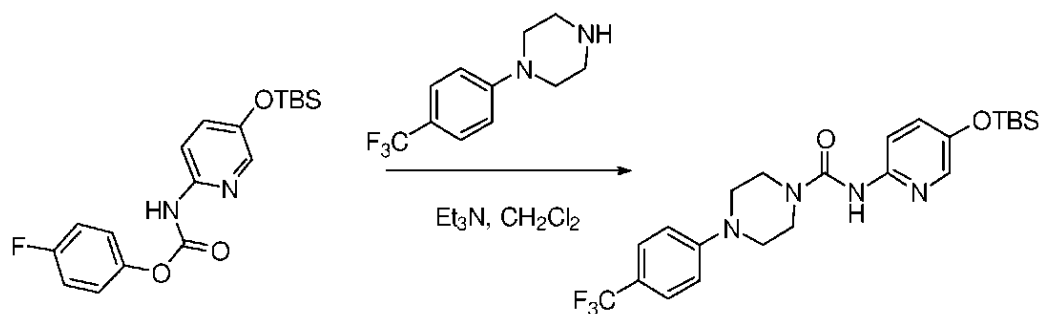
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

【化67】



ステップ1: N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化68】



CH_2Cl_2 (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、1-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]ピペラジン(381 mg、1.65 mmol)、および Et_3N (170 mg、1.68 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、 2×20 mL の CH_2Cl_2 で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc /ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、260 mg (98%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 481

【0478】

ステップ2: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

10

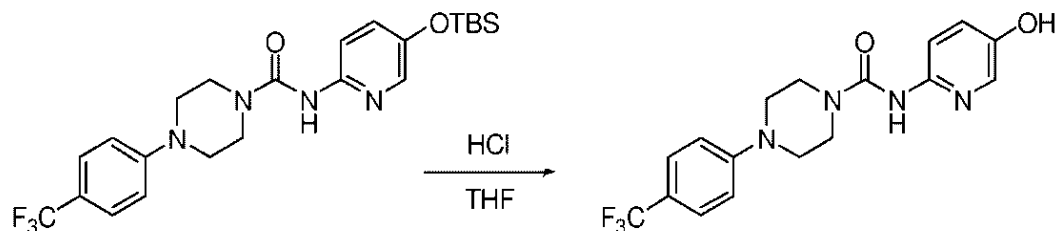
20

30

40

50

【化69】



2 N H C l 水溶液 (1 m L) および T H F (2 m L) 中の前のステップからの生成物 (260 mg、0.54 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗生成物 (260 mg) を、機器「B」；カラム「B」；移動相、10 mM N H₄ H C O₃ 水溶液、および A C N (7分間で最大85.0%の7.0% A C N) の条件を使用して、分取-H P L Cで精製し、102.9 mg (52%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0479】

L C - M S : (E S、m/z) : 367

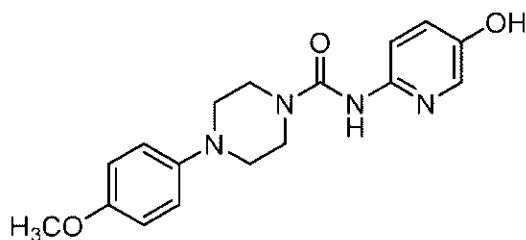
¹ H N M R (300 M H z、D M S O - d₆) δ 9.39 (s、1 H)、8.94 (s、1 H)、7.80 (d、J=3.0 H z、1 H)、7.55 (dd、J=28.2、8.7 H z、3 H)、7.25~6.94 (m、3 H)、3.60 (dd、J=6.6、3.7 H z、4 H)、3.30 (dd、J=6.5、3.8 H z、4 H)。

【0480】

実施例15

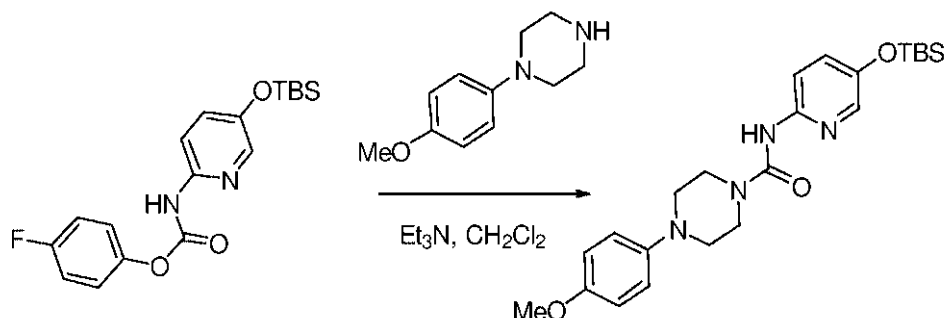
N - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化70】



ステップ1：N - [5 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン - 2 - イル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドの合成

【化71】



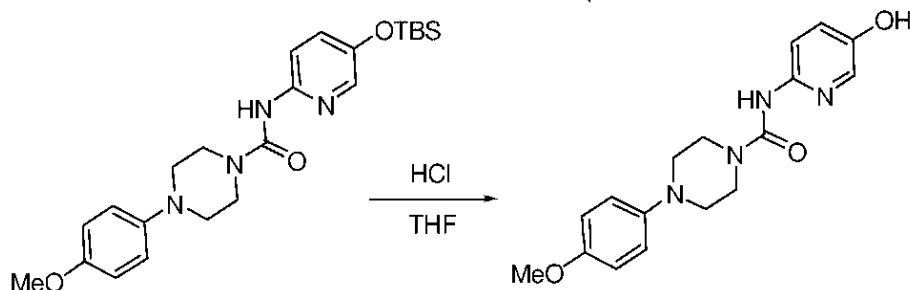
C H₂ C l₂ (5 m L) 中の中間体「A」 (200 mg、0.55 mmol)、1 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン (318 mg、1.65 mmol)、および E t₃ N (170 mg、1.68 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2 × 20

mLのCH₂Cl₂で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（1：2）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、230mg（94%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS：（ES、m/z）：443。

【0481】

ステップ2：N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（4-メトキシフェニル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化72】



10

2N HCl水溶液（4mL）およびTHF（2mL）中の前のステップからの生成物（230mg、0.52mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物（230mg）を、機器「B」；カラム「B」；移動相、10mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN（7分間で最大70.0%の5.0%ACN）の条件を使用して、分取-HPLCで精製し、84.2mg（49%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

【0482】

LC-MS：（ES、m/z）：329

¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ 9.37（s、1H）、8.89（s、1H）、7.79（dd、J=2.9、0.7Hz、1H）、7.59（dd、J=9.0、0.7Hz、1H）、7.13（dd、J=9.0、2.9Hz、1H）、6.99～6.88（m、2H）、6.88～6.78（m、2H）、3.68（s、3H）、3.58（t、J=5.0Hz、4H）、2.98（dd、J=6.0、3.7Hz、4H）。

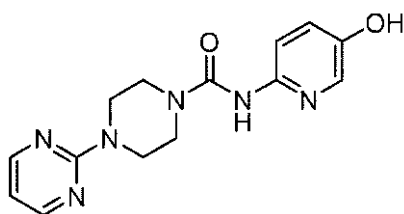
30

【0483】

実施例16

N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（ピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキサミド

【化73】

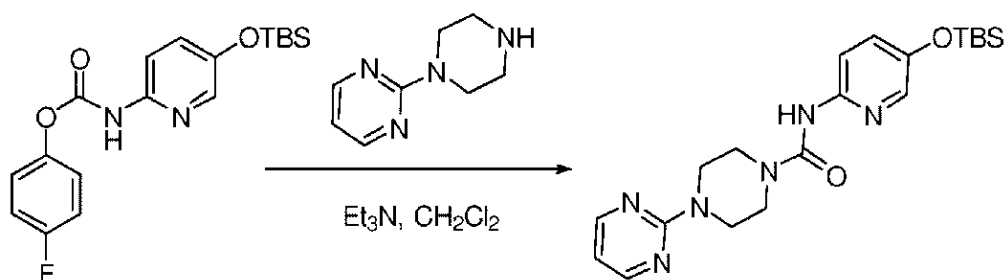


40

ステップ1：N-〔5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-（ピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 7 4】

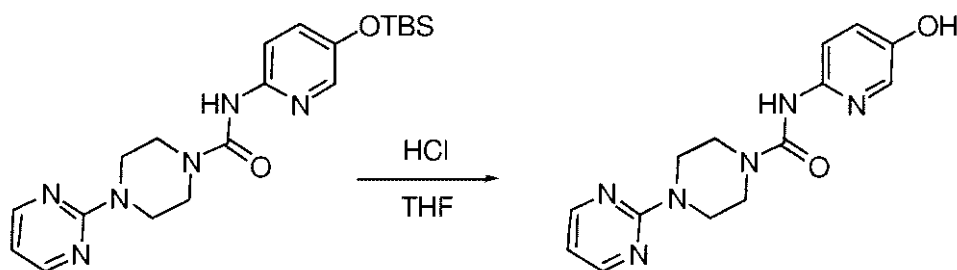


CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン(272 mg、1.66 mmol)、およびEt₃N(170 mg、3.00 当量)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×30 mLのCH₂Cl₂で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、200 mg(87%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS:(ES、m/z):415。

【0484】

ステップ2:N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 7 5】



2N HCl水溶液(2 mL)およびTHF(4 mL)中の前のステップからの生成物(200 mg、0.48 mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。粗生成物(200 mg)を、機器「B」;カラム「B」;移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(7分間で最大60.0%の7.0%ACN)の条件を使用して、分取-HPLCで精製し、77.2 mg(53%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0485】

LC-MS:(ES、m/z):415

¹H NMR(300 MHz、メタノール-d₄) 5.836(d、J=4.7 Hz、2H)、7.83(d、J=3.0 Hz、1H)、7.52(d、J=8.9 Hz、1H)、7.21(dd、J=8.9、3.0 Hz、1H)、6.64(t、J=4.8 Hz、1H)、3.94~3.83(m、4H)、3.68~3.58(m、4H)。

【0486】

実施例 17

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

10

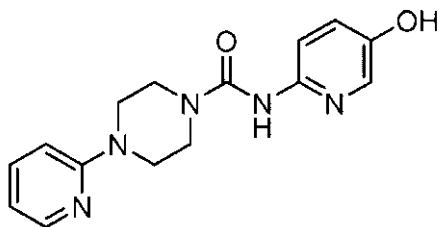
20

30

40

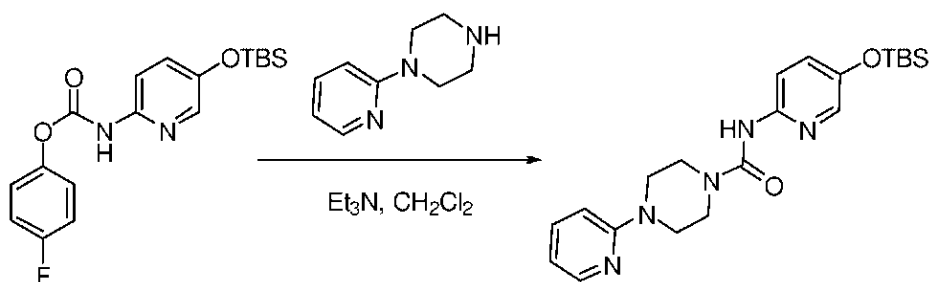
50

【化 76】



ステップ1：N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 77】

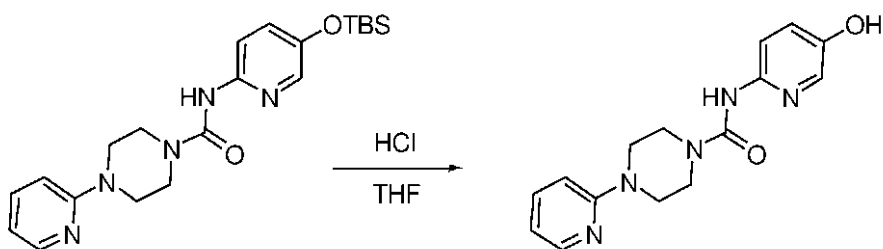


CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン(270 mg、1.65 mmol)、および Et₃N (170 mg) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×20 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、220 mg (96%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 414。

【0487】

ステップ2：N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 78】



2N HCl 水溶液(1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物(220 mg、0.53 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(220 mg) を、機器「B」；カラム「B」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 60.0% の 7.0% ACN) の条件で、分取-HPLC で精製し、90.5 mg (57%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0488】

LC-MS: (ES, m/z): 300

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.12 (ddd, J=4.9, 2.0, 0.8 Hz, 1H)、7.79 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.64~7.48 (m, 2H)、7.13 (dd, J=

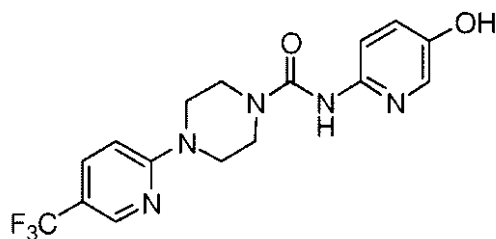
8.9、3.0 Hz、1H)、6.85 (d、J=8.6 Hz、1H)、6.70~6.60 (m、1H)、3.52 (m、8H)。

【0489】

実施例18

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

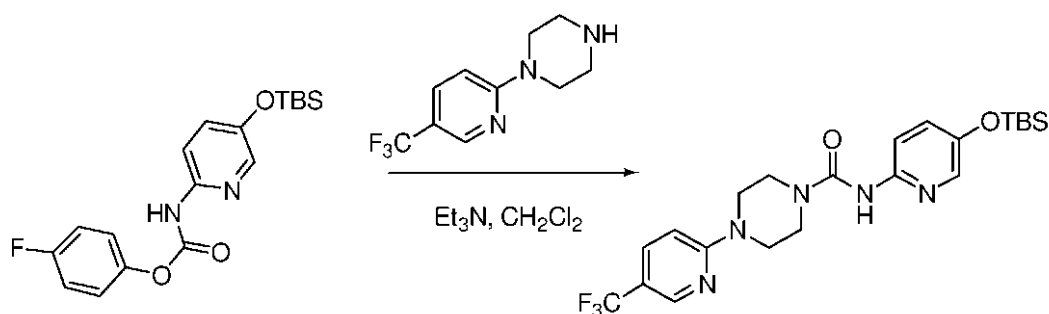
【化79】



10

ステップ1：N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化80】



20

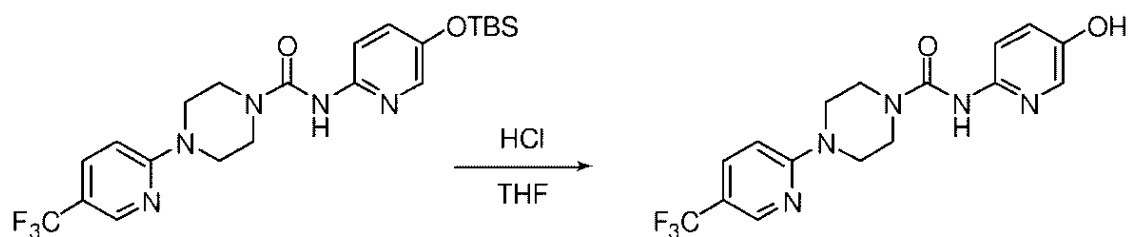
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン(383 mg、1.66 mmol)、および Et₃N (170 mg、3.00 当量)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×30 mLのCH₂Cl₂で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、200 mg (75%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES、m/z): 482。

30

【0490】

ステップ2：N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化81】



40

2N HCl水溶液(1 mL)およびTHF(2 mL)中の前のステップからの生成物(200 mg、0.42 mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(200 mg)を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM N H₄HCO₃水溶液、およびACN(7分間で最大55.0%の20.0% ACN)の条

50

件を使用して、分取－HPLCで精製し、80mg（52％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0491】

LC-MS：（ES、m/z）：368

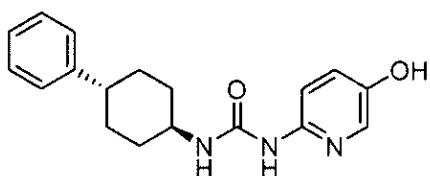
^1H NMR（300MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.44（s、1H）、8.92（s、1H）、8.42（d、J=2.3Hz、1H）、7.80（dd、J=7.6、2.7Hz、2H）、7.60（d、J=8.9Hz、1H）、7.14（dd、J=8.9、3.0Hz、1H）、6.98（d、J=9.1Hz、1H）、3.71～3.51（m、8H）。

【0492】

実施例19

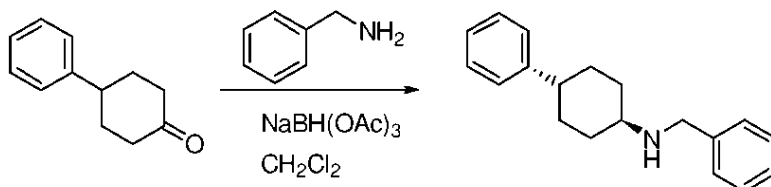
3-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-1-〔（1r、4r）-4-フェニルシクロヘキシル〕尿素

【化82】



ステップ1：N-ベンジル-4-フェニルシクロヘキサン-1-アミンの合成

【化83】

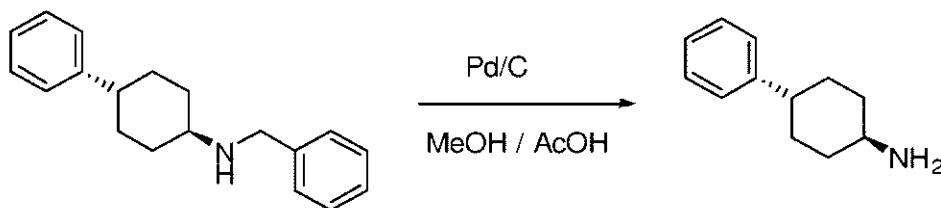


CH_2Cl_2 （100g）中の4-フェニルシクロヘキサン-1-オン（8.1g、46.49mmol、1.00当量）、ベンジルアミン（5g、46.66mmol、1.00当量）、および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （19.8g、93.42mmol、2.00当量）の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、 $2 \times 300\text{mL}$ のEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（1：2）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4g（32％）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。LC-MS：（ES、m/z）：266

【0493】

ステップ2：4-フェニルシクロヘキサン-1-アミンの合成

【化84】



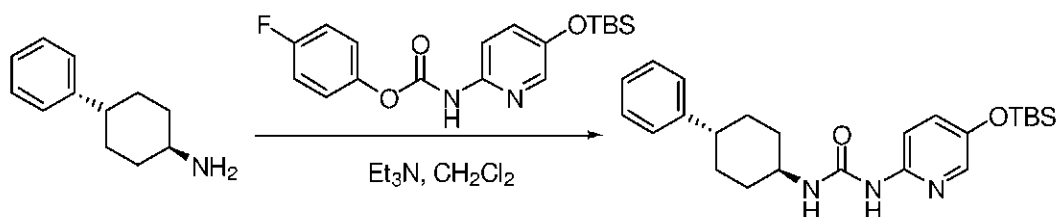
MeOH（10mg）中の前のステップからの生成物（500mg、1.88mmol、1.00当量）、およびAcOH（1mg）の溶液を、Pd/C（100mg）上で、30℃で16時間攪拌した。固体を、濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮して、300mg（91％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS：（ES、

m/z) : 176。

【0494】

ステップ3：3-〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕-1-〔(1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキシル〕尿素の合成

【化85】



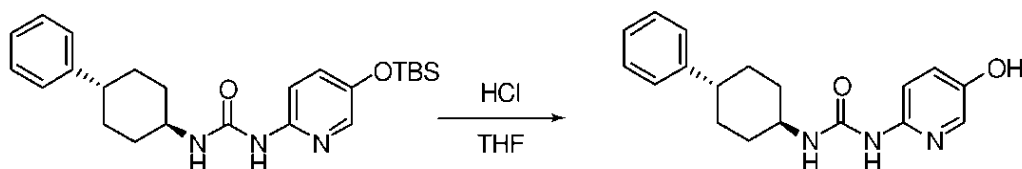
10

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (300 mg、1.71 mmol)、中間体「A」(186 mg、0.51 mmol)、および Et₃N (173 mg、1.71 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、50 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、220 mg (30%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES、 m/z): 426。

【0495】

ステップ4：3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-〔(1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキシル〕尿素の合成

【化86】



20

2 N HCl 水溶液 (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (220 mg、0.52 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (220 mg) を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7分間で最大60.0%の25.0% ACN) の条件で、分取-HPLCで精製し、43.4 mg (26%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

【0496】

LC-MS: (ES、 m/z): 312

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 9.37 (s、1H)、8.74 (s、1H)、7.74 (t、J=5.7 Hz、2H)、7.27 (p、J=7.2、6.1 Hz、7H)、7.23~7.09 (m、1H)、3.57 (br、1H)、2.51 (s、1H)、2.02 (m、2H)、1.83m、2H)、1.56 (br q、J=12.6 Hz、2H)、1.32 (br q、J=12.8 Hz、2H)。

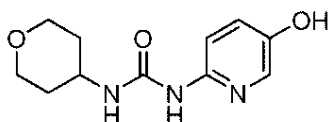
40

【0497】

実施例20

3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-(オキサン-4-イル)尿素

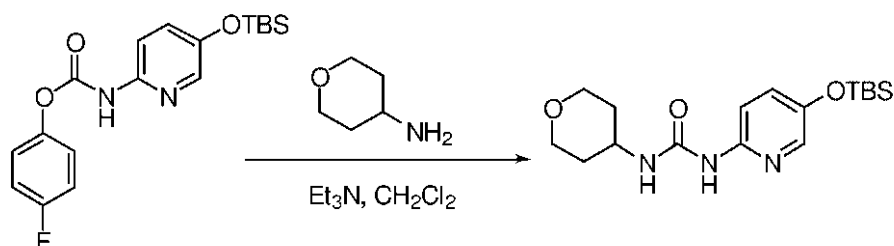
【化87】



50

ステップ1：3-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-(オキサン-4-イル)尿素の合成

【化88】



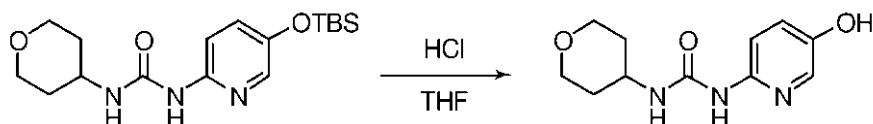
10

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、オキサン-4-アミン(167 mg、1.65 mmol)、およびEt₃N(170 mg)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×30 mLのCH₂Cl₂で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、190 mg(98%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS:(ES, m/z):352。

【0498】

ステップ2：3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-(オキサン-4-イル)尿素の合成

【化89】



20

2N HCl水溶液(1 mL)およびTHF(2 mL)中の前のステップからの生成物(190 mg、0.54 mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(190 mg)を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(7分間で最大25.0%の5.0% ACN)の条件で、分取-HPLCで精製し、55 mg(43%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0499】

LC-MS:(ES, m/z):238

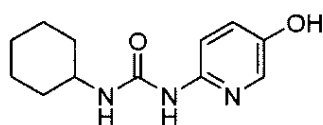
¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27(s, 1H)、8.75(s, 1H)、7.85(d, J=7.3 Hz, 1H)、7.72(d, J=2.9 Hz, 1H)、7.25(d, J=8.9 Hz, 1H)、7.13(dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H)、3.88~3.78(m, 2H)、3.78~3.68(m, 1H)、3.46~3.31(m, 2H)、1.87~1.73(m, 2H)、1.38(m, 2H)。

【0500】

実施例21

1-シクロヘキシル-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素

【化90】

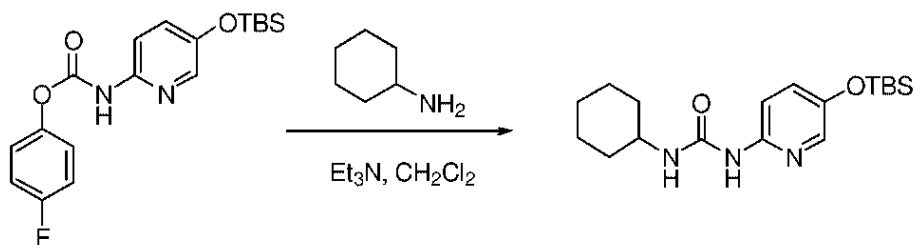


40

ステップ1：3-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-シクロヘキシル尿素の合成

50

【化 9 1】

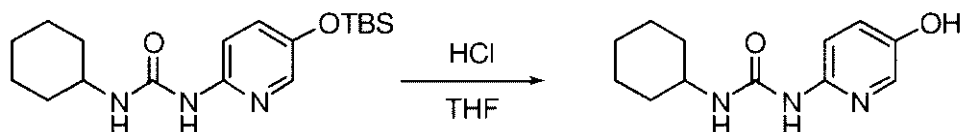


CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.55 mmol)、シクロヘキサミン(162 mg、1.63 mmol)、および Et₃N (170 mg) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×30 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、180 mg (93%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 350。

【0501】

ステップ2. 1-シクロヘキシル-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素の合成

【化 9 2】



2 N HCl 水溶液(1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物(180 mg、0.51 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(180 mg) を、機器「B」; カラム「A」; 移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7分間で最大52.0%の10.0% ACN) の条件で、分取-HPLCで精製し、56 mg (46%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0502】

LC-MS: (ES, m/z): 236

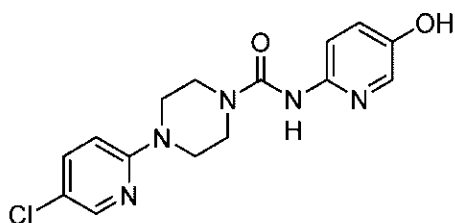
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.85~7.75 (m, 1H)、7.70 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.23 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.12 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H)、3.52 (tp, J=10.0, 3.7 Hz, 1H)、1.86~1.73 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.52 (dd, J=11.9, 5.8 Hz, 1H)、1.25 (m, 5H)。

【0503】

実施例 22

4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 9 3】



10

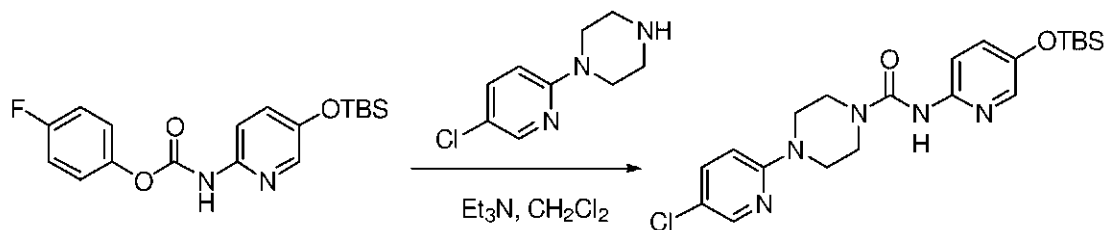
20

30

40

50

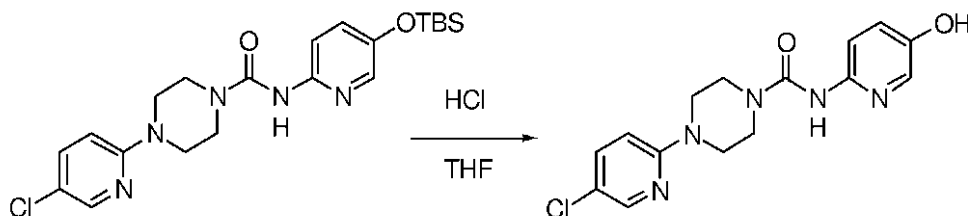
ステップ１．*N*－〔５－〔（*tert*－ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン－２－イル〕－４－（５－クロロピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドの合成
【化９４】



0 °CでのCH₂Cl₂（5 mL）中の中間体「A」（150 mg、0.41 mmol、1.00当量）、および1－（５－クロロピリジン－２－イル）ピペラジン（82 mg、0.41 mmol、1.00当量）、およびEt₃N（126 mg、1.25 mmol、3.00当量）の溶液を、16で攪拌しながら室温まで温め、次いで、真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（1／2）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、160 mg（86％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC－MS：（ES、*m/z*）：448。

【0504】

ステップ２．４－（５－クロロピリジン－２－イル）－*N*－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドの合成
【化９５】



THF（2 mL）中の前のステップからの生成物（160 mg、0.36 mmol）の溶液に、室温で2 N HCl（1 mL）を加えた。得られた溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物（160 mg）を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、およびACN（7分間で最大32.0％の31.0％ACN）の条件で、分取－HPLCで精製し、74.3 mg（62％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0505】

LC－MS：（ES、*m/z*）：334

¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆）δ 9.45（s、1H）、8.89（s、1H）、8.12（d、*J*＝2.7 Hz、1H）、7.79（d、*J*＝2.9 Hz、1H）、7.68～7.53（m、2H）、7.14（dd、*J*＝8.9、3.0 Hz、1H）、6.90（d、*J*＝9.1 Hz、1H）、3.63～3.46（m、8H）。

【0506】

実施例 23

４－（２，４－ジクロロフェニル）－*N*－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド

10

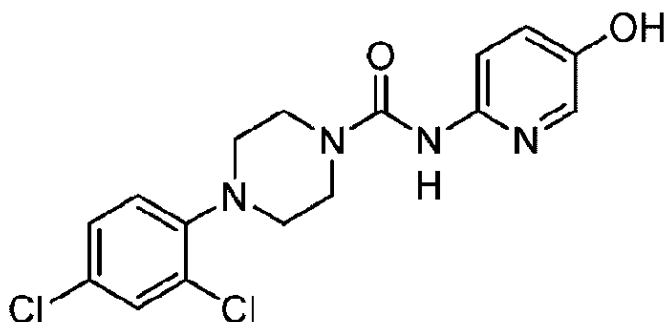
20

30

40

50

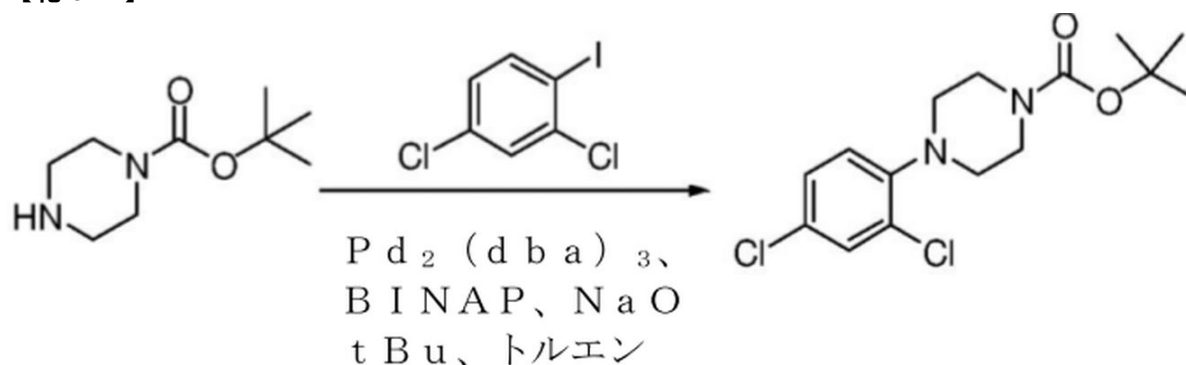
【化 9 6】



10

ステップ1. *Tert*-ブチル 4-(2,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 9 7】



20

トルエン (20 mL) 中の *Tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (2 g、17.54 mmol)、1-ブロモ-3,5-ジクロロベンゼン (4 g、17.71 mmol)、 NaOtBu (2.5 g)、 BINAP (108 mg、0.17 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (160 mg、0.17 mmol、0.01 当量) の溶液を、 N_2 下で 16 時間、80℃で攪拌し、次いで、50 mL の H_2O を加えてクエンチし、2 x 60 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc / ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3.3 mg (57%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

【0507】

LC-MS: (ES, m/z): 331

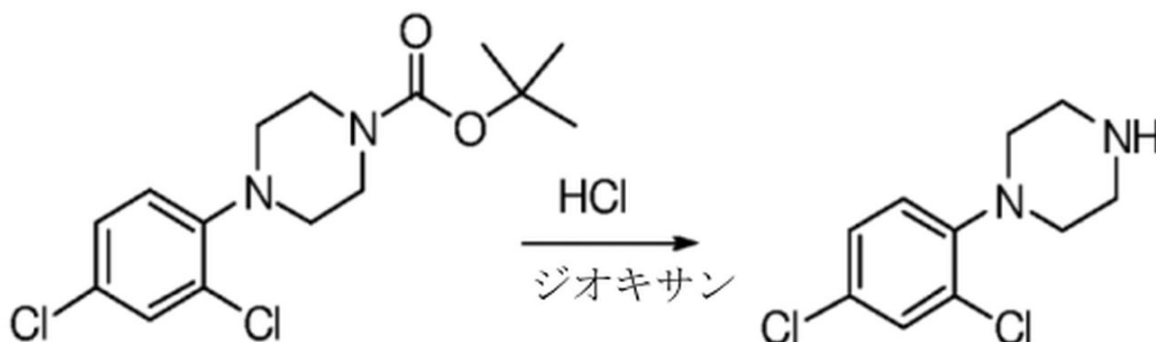
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.37 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H)、7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、3.47 (t, $J=4.9$ Hz, 4H)、2.90 (t, $J=5.0$ Hz, 4H)、1.42 (s, 9H)。

【0508】

ステップ2. 1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペラジンの合成

40

【化 9 8】



10

1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の前のステップからの生成物 (1 g、3.02 mmol) の溶液に、4 M HCl / ジオキサン (3 mL) を加えた。得られた溶液を、室温で 6 時間攪拌し、次いで、真空内で濃縮し、200 mg (29%) の表題化合物を淡黄色固体として得た。

【0509】

LC-MS: (ES, m/z): 231

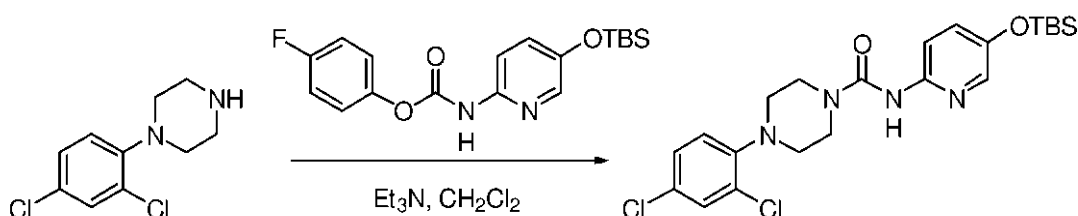
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.35 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H)、7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、2.85 (ヘプト, $J=3.3$ Hz, 8H)。

20

【0510】

ステップ 3. N-[5-[(tert-butyl dimethylsilyl) oxy]ピリジン-2-イル]-4-(2,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 9 9】



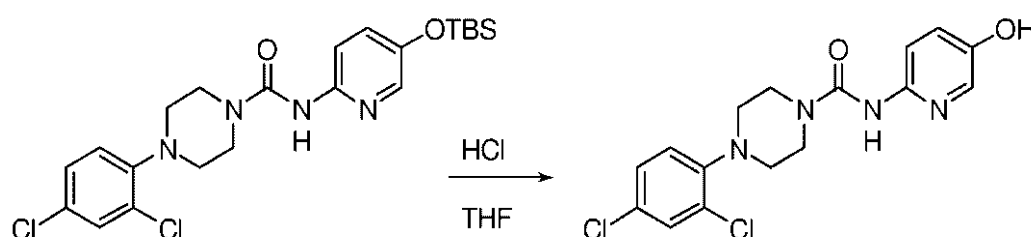
30

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.40 mmol)、 Et_3N (126 mg、1.25 mmol)、および 1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペラジン (114 mg、0.49 mmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、20 mL の H_2O を加えてクエンチし、2 x 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、 EtOAc / ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、180 mg (93%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 481。

【0511】

ステップ 4. 4-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 100】



50

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg、0.37 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (8 分間で最大 64.0% の 35.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、73.0 mg (53%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0512】

LC-MS: (ES, m/z): 367

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、7.80 (d, J=3.0 Hz, 1H)、7.71~7.53 (m, 2H)、7.37 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H)、7.28~7.09 (m, 2H)、3.60 (m, 4H)、2.95 (m, 4H)。

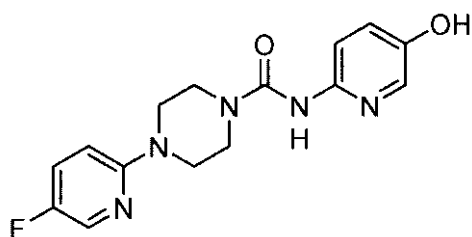
10

【0513】

実施例 24

4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

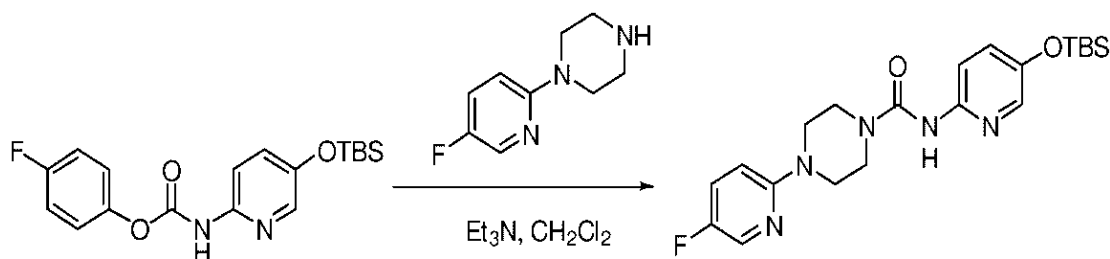
【化101】



20

ステップ 1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化102】



30

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(150 mg、0.41 mmol)、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン (75 mg、0.41 mmol)、および Et₃N (126 mg、1.25 mmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、EtOAc / ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、150 mg (84%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 432

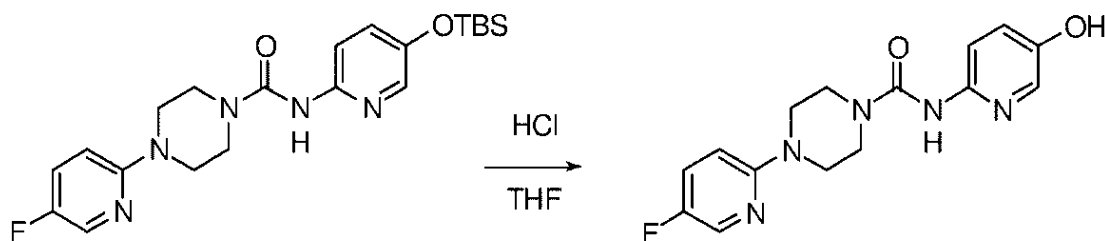
40

【0514】

ステップ 2. 4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化103】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.35 mmol) の溶液に、室温で 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を加えた。得られた溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗生成物 (150 mg) を、機器「A」；カラム「B」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (7 分間で最大 45.0% の 23.0% ACN) の条件で、分取-HPLC で精製し、54.7 mg (50%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0515】

LC-MS: (ES, m/z): 318

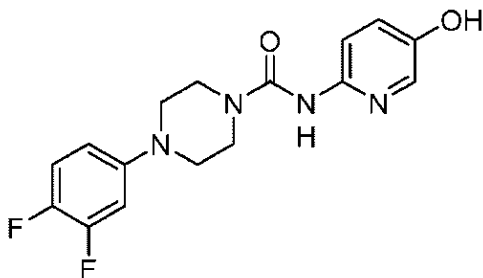
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (br, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.11 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.69~7.46 (m, 2H)、7.14 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H)、6.92 (dd, $J=9.3, 3.5$ Hz, 1H)、3.51 (m, 8H)。

【0516】

実施例 25

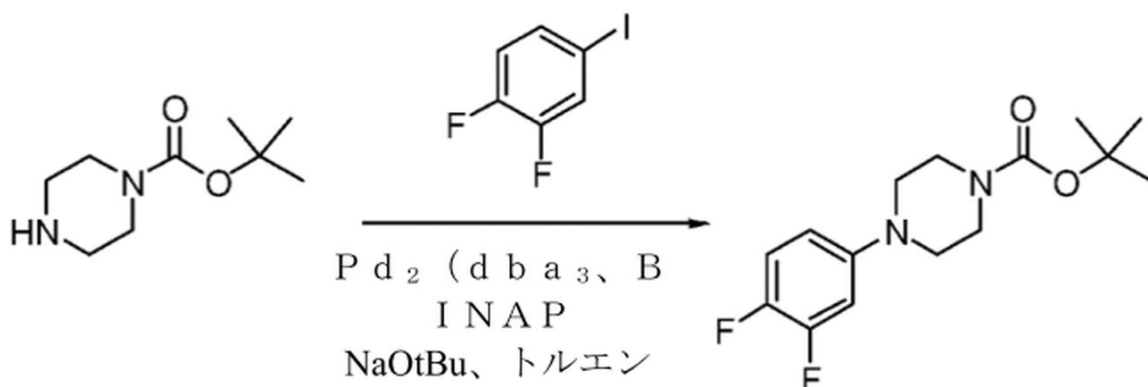
4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化104】



ステップ1. Tert-ブチル 4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート の合成

【化105】



室温でのトルエン (20 mL) 中の Tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレー

ト (2 g、17.54 mmol)、1, 2-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン (4.2 g、17.50 mmol)、NaOtBu (2.5 g)、BINAP (108 mg、0.17 mmol、0.01 当量)、および Pd₂(dba)₃ (160 mg、0.17 mmol) の溶液を、N₂ 下で 16 時間、80℃ で攪拌した。次いで、反応を、40 mL の H₂O を加えてクエンチし、2 x 50 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3.2 mg (61%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0517】

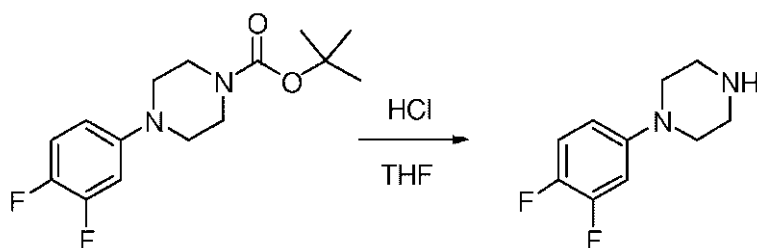
LC-MS: (ES, m/z): 299

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (dt, J=10.6, 9.3 Hz, 1H)、7.00 (ddd, J=14.2, 7.1, 3.0 Hz, 1H)、6.74 (dtd, J=9.1, 3.3, 1.4 Hz, 1H)、3.43 (t, J=5.2 Hz, 4H)、3.07 (dd, J=6.3, 4.2 Hz, 4H)、1.42 (s, 9H)。

【0518】

ステップ 2. 1- (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジンの合成

【化106】



1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の前のステップからの生成物 (1 g、3.35 mmol) の溶液に、4 M HCl/ジオキサン (3 mL) を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。pH を、2 N NaHCO₃ で 7 に調整した。得られた溶液を、2 x 20 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、640 mg (96%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0519】

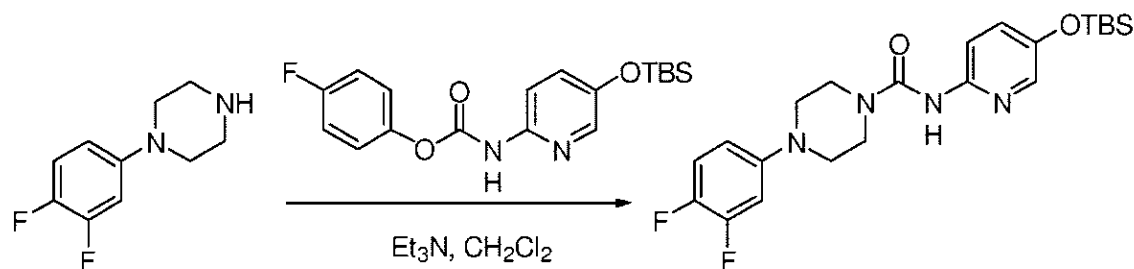
LC-MS: (ES, m/z): 199

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (dt, J=10.6, 9.3 Hz, 1H)、6.94 (ddd, J=14.5, 7.1, 3.0 Hz, 1H)、6.69 (dtd, J=8.5, 3.3, 1.5 Hz, 1H)、3.06~2.93 (m, 4H)、2.87~2.72 (m, 4H)。

【0520】

ステップ 3. N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -4- (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化107】



CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.41 mmol)

10

20

30

40

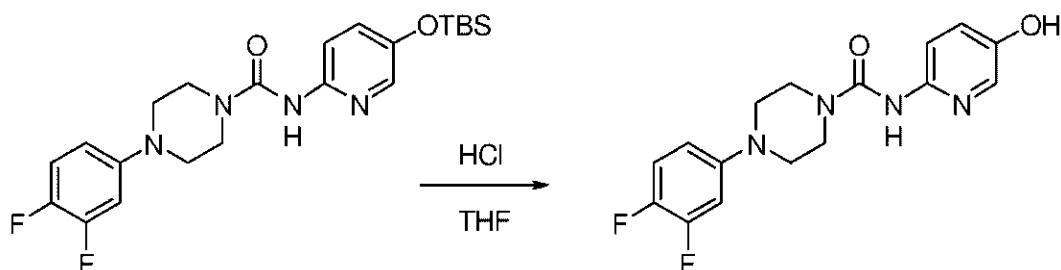
50

l)、および Et_3N (126 mg、1.25 mmol) の溶液に、1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン (98 mg、0.49 mmol) を室温で少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mL の H_2O を加えることによりクエンチした。得られた溶液を、 2×20 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc /ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、180 mg (97%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 449

【0521】

ステップ4. 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化108】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg、0.40 mmol) の溶液に、室温で攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、機器「A」; カラム「A」; 移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (8分間で最大 57.0% の 25.0% ACN) の条件で、分取-HPLCで精製し、68.7 mg (51%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0522】

LC-MS: (ES, m/z): 335

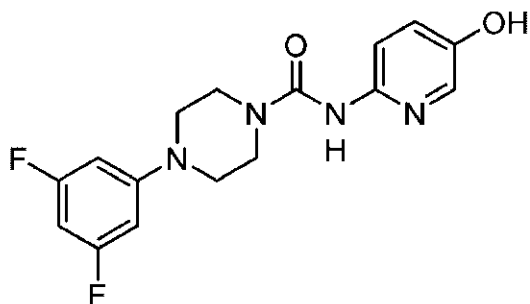
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.25 (q, $J=9.7$ Hz, 1H)、7.15 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、7.02 (ddd, $J=14.2, 7.1, 3.0$ Hz, 1H)、6.76 (dd, $J=8.9, 4.1$ Hz, 1H)、3.58 (m, 4H)、3.12 (m, 4H)。

【0523】

実施例26

4-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化109】



ステップ1. Tert-ブチル 4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

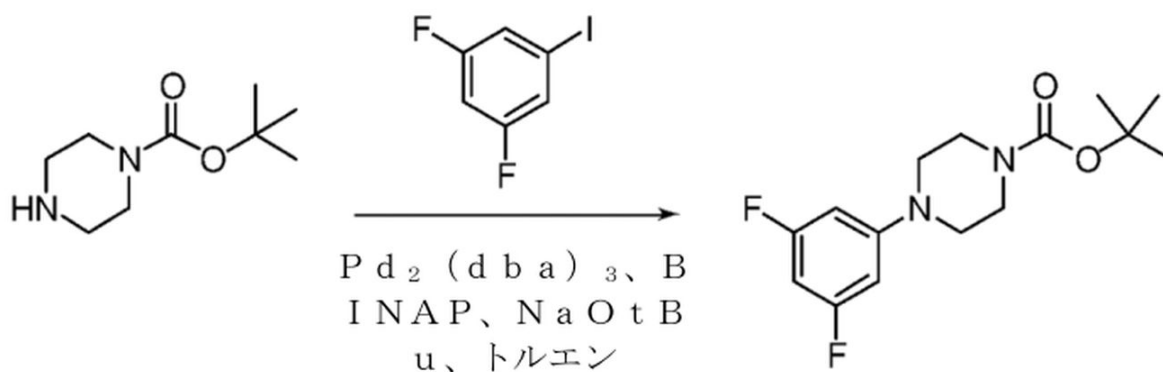
20

30

40

50

【化110】



10

トルエン（20 mL）中のtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（2 g、17.54 mmol）、1,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゼン（4.2 g、17.50 mmol）、NaOtBu（2.5 g）、BINAP（108 mg、0.17 mmol）、およびPd₂(dba)₃（160 mg、0.17 mmol）の溶液を、16時間、80℃で攪拌し、次いで、40 mLのH₂Oを加えることによりクエンチした。得られた溶液を、2×40 mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（1／2）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3.1 g（59%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

【0524】

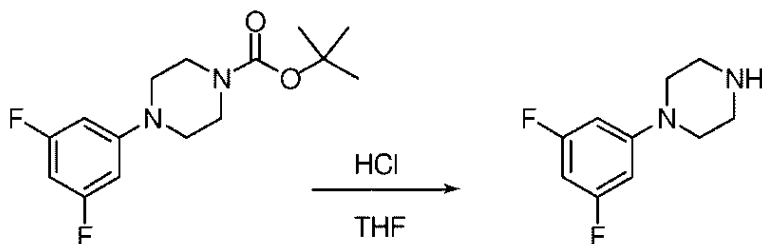
LC-MS：(ES, m/z)：299

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.69~6.57 (m, 2H)、6.49 (tt, J=9.3, 2.2 Hz, 1H)、3.42 (t, J=5.3 Hz, 4H)、3.26~3.13 (m, 4H)、1.42 (s, 9H)。

【0525】

ステップ2. 1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペラジンの合成

【化111】



30

1,4-ジオキサン（6 mL）中の前のステップからの生成物（1 g、3.35 mmol）の溶液に、4 M HCl／ジオキサン（3 mL）を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌した。pH値を、2 M NaHCO₃で7に調整した。得られた溶液を、2×40 mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、720 mg（108%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

40

【0526】

LC-MS：(ES, m/z)：199

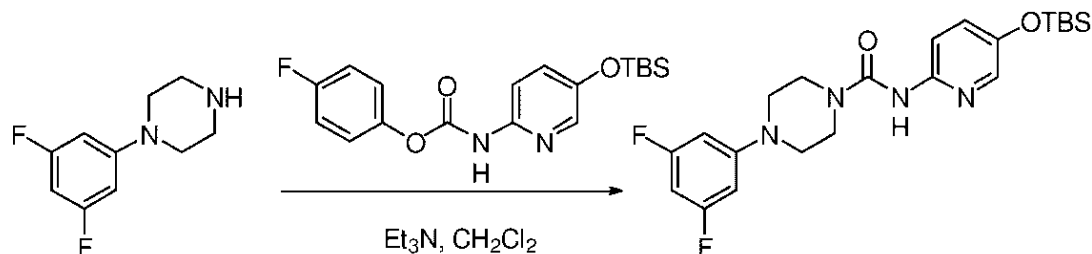
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.65~6.51 (m, 2H)、6.44 (tt, J=9.2, 2.2 Hz, 1H)、3.13~3.06 (m, 4H)、2.86~2.73 (m, 4H)。

【0527】

ステップ3. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 1 1 2】

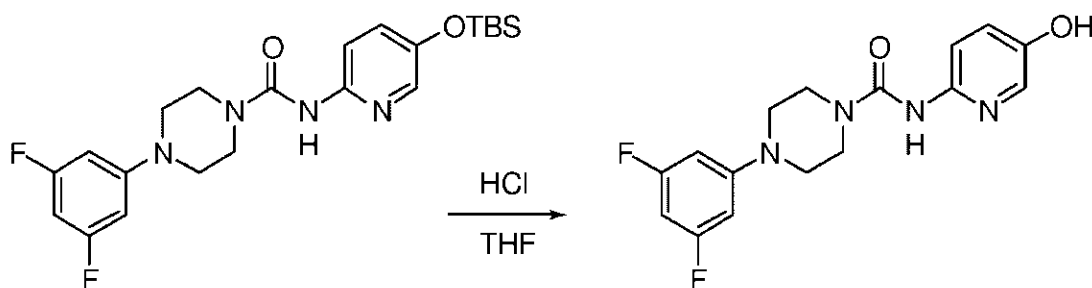


CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.41 mmol)、および Et₃N (126 mg、1.25 mmol) の溶液に、1-(3,5-ジフルオロフェニル) ピペラジン (98 mg、0.49 mmol) を室温で少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mL の H₂O を加えることによりクエンチし、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / ヘキサン (1 / 2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、180 mg (97%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0528】

ステップ4. 4-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 1 1 3】



2 N HCl 水溶液 (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg、0.40 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃)、および ACN (8分間で最大55.0%の25.0% ACN) の条件で、分取-HPLCで精製し、64 mg (48%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0529】

LC-MS: (ES, m/z): 335

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、7.79 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.14 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、6.80~6.56 (m, 2H)、6.49 (tt, J=9.2, 2.2 Hz, 1H)、3.57 (m, 4H)、3.24 (m, 4H)。

【0530】

実施例 27

4-(4-シアノフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド

10

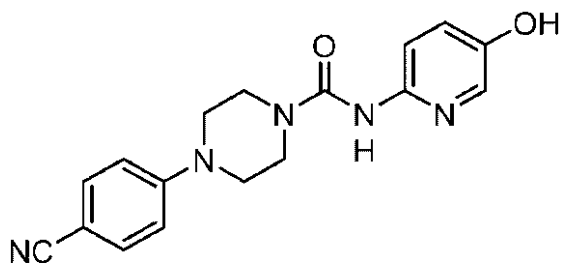
20

30

40

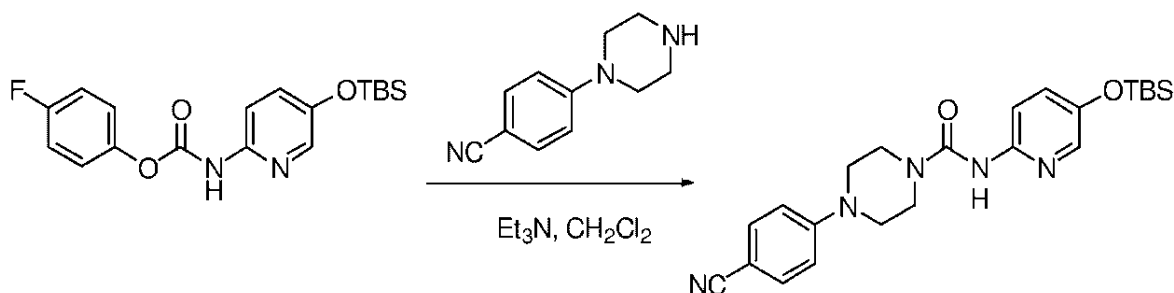
50

【化 1 1 4】



ステップ 1. N-〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 1 1 5】



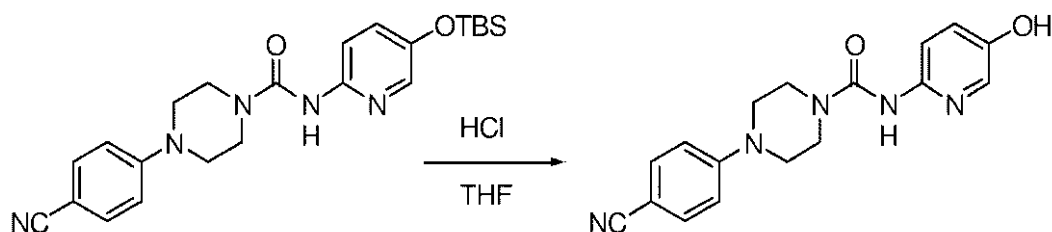
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(100 mg、0.28 mmol)、および Et₃N (84 mg、0.83 mmol) の溶液に、4-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル (52 mg、0.28 mmol) を室温に加えた。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、H₂O を加えることによりクエンチし、2 × mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / ヘキサン (1 / 2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、115 mg (95%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0 5 3 1】

LC-MS: (ES, m/z): 438

ステップ 2. 4-(4-シアノフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 1 1 6】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (115 mg、0.26 mmol) の溶液に、室温で 2 N HCl (1 mL) を加えた。得られた溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (115 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (8 分間で最大 45.0% の 20.0% ACN) の条件で、分取-HPLC で精製し、41.2 mg (48%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0 5 3 2】

LC-MS: (ES, m/z): 324

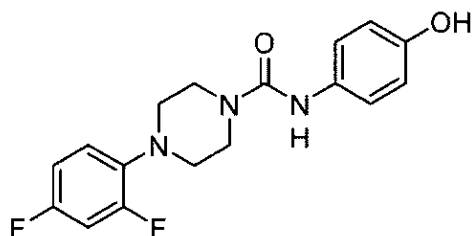
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、7.79 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 3H)、7.14 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H)、7.12~7.00 (m, 2H)、3.59 (m, 4H)、3.38 (m, 4H)。

【0533】

実施例 28

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

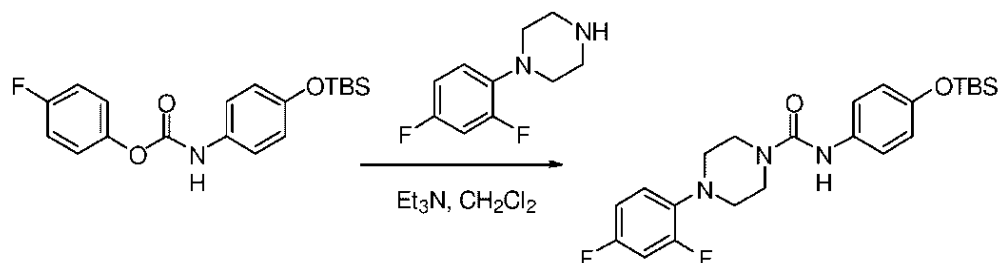
【化117】



10

ステップ1. N-[4-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル]-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化118】



20

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg, 0.41 mmol) の溶液に、 Et_3N (126 mg, 1.25 mmol) を少量ずつ加え、続いて、1 (2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン (82 mg, 0.41 mmol, 1.00 当量) を少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、15 mL の H_2O を加えることによりクエンチし、 2×30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、170 mg (92%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

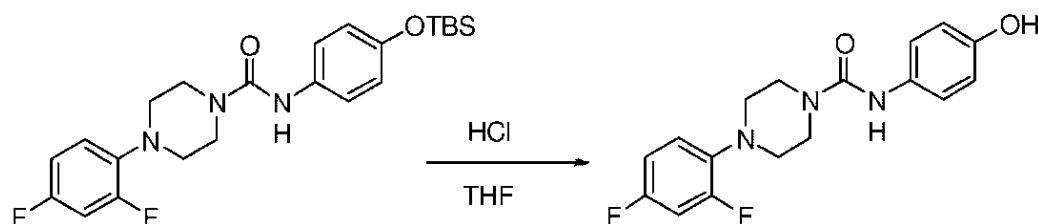
30

【0534】

LC-MS: (ES, m/z): 448

ステップ2. 4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化119】



40

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (170 mg, 0.38 mmol) の溶液に、攪拌しながら2N HCl水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (170 mg) を、機器「A」;

50

カラム「A」；移動相、水（10 mM NH_4HCO_3 ）、およびACN（7分間で最大58.0%の20.0%ACN）の条件で、分取-HP LCで精製し、80.1 mg（63%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0535】

LC-MS：（ES、 m/z ）：334

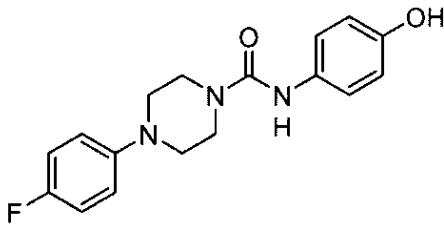
^1H NMR（300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.03（s、1H）、8.31（s、1H）、7.29～6.93（m、5H）、6.67～6.58（m、2H）、3.54（m、4H）、2.93（m、4H）。

【0536】

実施例 29

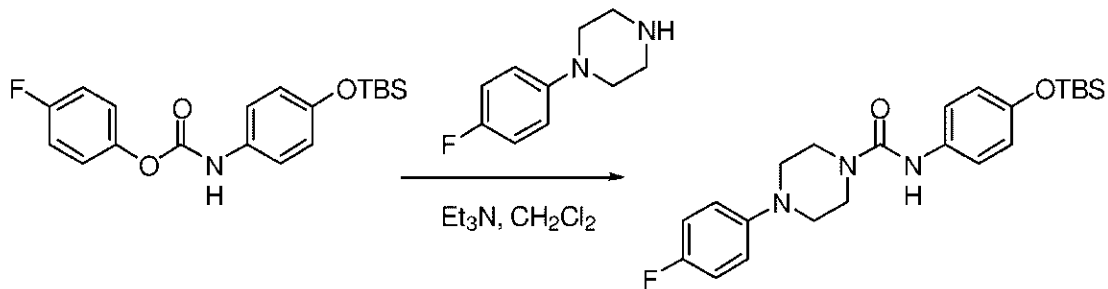
4-（4-フルオロフェニル）-N-（4-ヒドロキシフェニル）ピペラジン-1-カルボキサミド

【化120】



ステップ1. N-〔4-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕フェニル〕-4-（4-フルオロフェニル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化121】



CH_2Cl_2 （5 mL）中の中間体「B」（150 mg、0.41 mmol）の溶液に、 Et_3N （126 mg、1.25 mmol）を少量ずつ加え、続いて、1-（4-フルオロフェニル）ピペラジン（75 mg、0.42 mmol）を少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mLの H_2O を加えることによりクエンチし、 2×20 mLの EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、170 mg（95%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0537】

LC-MS：（ES、 m/z ）：430

ステップ2. 4-（4-フルオロフェニル）-N-（4-ヒドロキシフェニル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

10

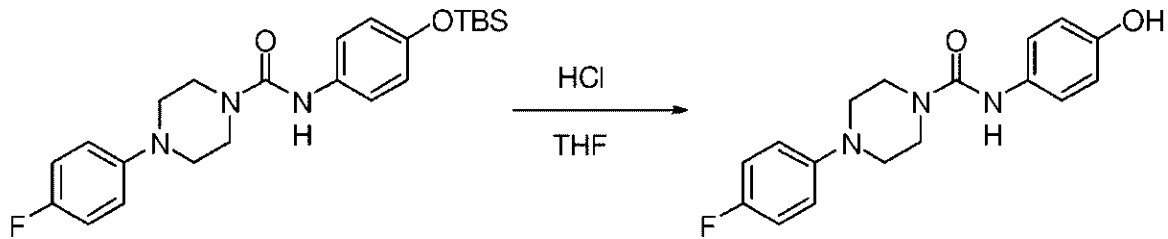
20

30

40

50

【化 1 2 2】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (170 mg、0.40 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (170 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (8 分間で最大 58.0% の 20.0% ACN) の条件で、分取-HPLC で精製し、76.2 mg (61%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0538】

LC-MS: (ES, m/z): 316

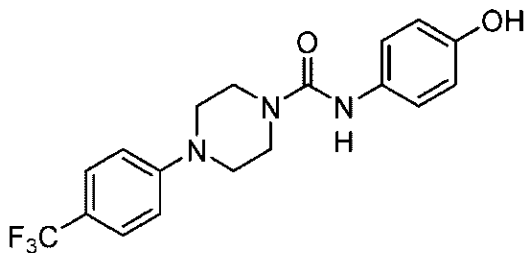
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.23~7.13 (m, 2H)、7.11~6.92 (m, 4H)、6.68~6.57 (m, 2H)、3.53 (m, 4H)、3.06 (m, 4H)。

【0539】

実施例 30

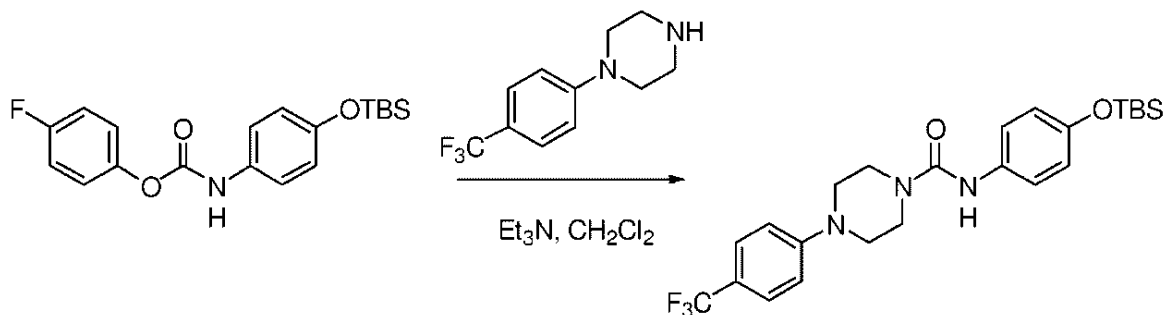
N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 1 2 3】



ステップ 1. N-[4-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] フェニル] - 4-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 1 2 4】



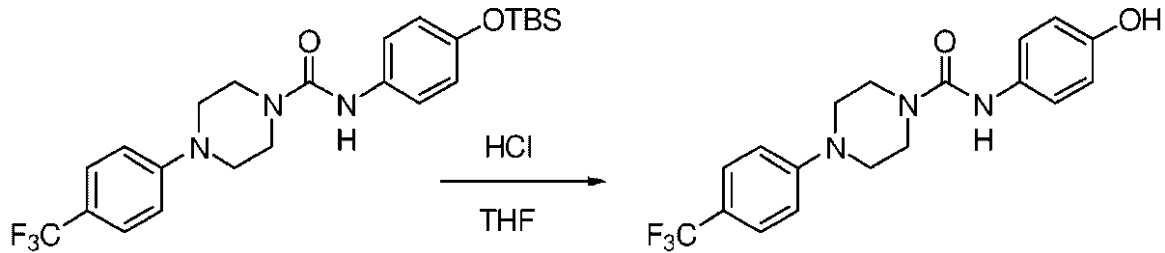
CH_2Cl_2 (5 mL) 中の中間体「B」 (150 mg、0.41 mmol) の溶液に、 Et_3N (126 mg、1.25 mmol) を少量ずつ加え、続いて、1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン (96 mg、0.42 mmol) を少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、20 mL の H_2O を加えるこ

とによりクエンチし、 $2 \times 20 \text{ mL}$ のEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、 180 mg (90%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

LC-MS: (ES, m/z): 480

ステップ2. N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化125】



10

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg , 0.38 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (7分間で最大62.0%の28.0% ACN) の条件で、分取-HPLCで精製し、 91.4 mg (67%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

LC-MS: (ES, m/z): 366

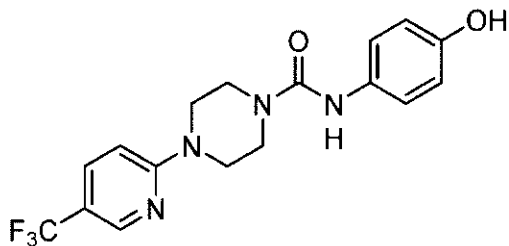
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.50 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 2H)、7.23~7.12 (m, 2H)、7.08 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H)、6.68~6.58 (m, 2H)、3.55 (m, 4H)、3.30 (m, 4H)。

【0540】

実施例31

N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

【化126】



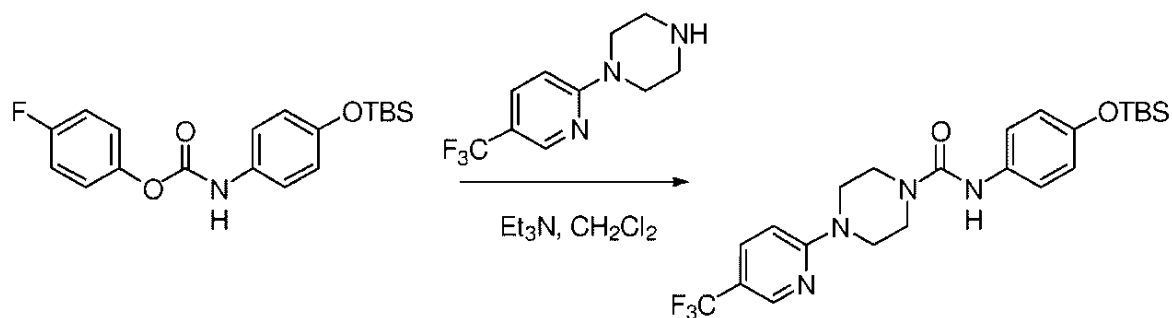
30

ステップ1. N-[4-[4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]フェニル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

40

50

【化 1 2 7】



10

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の中間体「B」(150 mg、0.41 mmol)、および Et₃N (126 mg、1.25 mmol) の溶液に、1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン(96 mg、0.42 mmol)を少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×20 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、180 mg (90%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

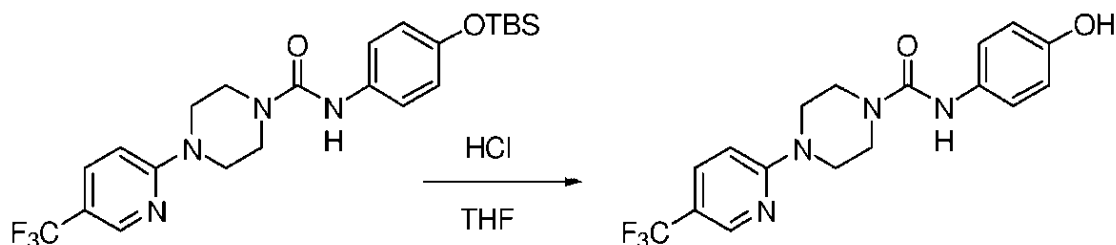
【0541】

LC-MS: (ES, m/z): 481

ステップ2. N-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

20

【化 1 2 8】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物(180 mg、0.37 mmol)の溶液に、攪拌しながら2 N HCl水溶液(1 mL)を滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(180 mg)を、機器「A」；カラム「D」；移動相、水(10 mM NH₄HCO₃)、およびACN(7分間で最大55.0%の25.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、85.2 mg (62%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

【0542】

LC-MS: (ES, m/z): 367

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H)、8.45~8.38 (m, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.80 (dd, J=9.2、2.6 Hz、1H)、7.23~7.12 (m, 2H)、6.97 (d, J=9.1 Hz、1H)、6.69~6.58 (m, 2H)、3.66 (m, 4H)、3.52 (m, 4H)。

40

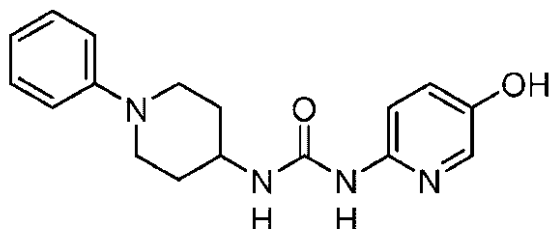
【0543】

実施例 3 2

3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)尿素

50

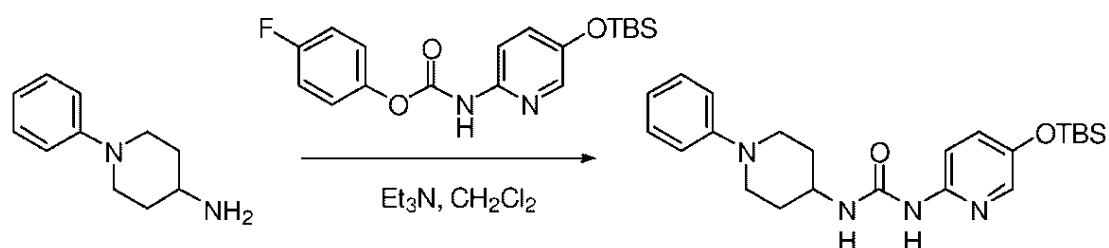
【化129】



ステップ1. 3-[(5-[(tert-ブリンジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル)-1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)尿素の合成

10

【化130】



20

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(200 mg、0.5 mmol)、1-フェニルピペリジン-4-アミン(100 mg、0.57 mmol、1.00当量)、および Et₃N (168 mg、1.66 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌し、次いで、H₂Oを加えることによりクエンチし、EtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、150 mg (64%) の表題化合物を白色固体として得た。

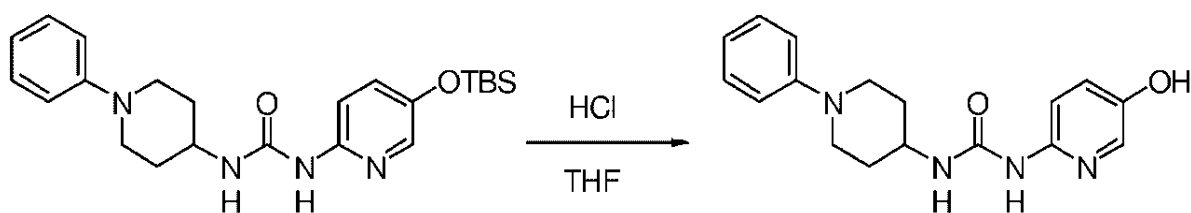
【0544】

LC-MS (ES、m/z) : 427.5

ステップ2. 3-[(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)尿素の合成

【化131】

30



2N HCl水溶液(1 mL)およびTHF(2 mL)中の前のステップからの生成物(150 mg、0.35 mmol)の溶液を、室温で4時間攪拌し、次いで、EtOAcで抽出した。混合有機層を濃縮し、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(8分間で最大52.0%の20.0% ACN)；検出器、UV254/220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、mL生成物を得、42.3 mg (39%) の表題化合物を白色固体として得た。

40

【0545】

LC-MS : (ES、m/z) : 313.2

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.42 (s、1H)、8.78 (s、1H)、7.91 (s、1H)、7.71 (d、J=3.0 Hz、1H)、7.29~7.10 (m、4H)、6.95 (d、J=8.2 Hz、2H)、6.75 (t、J=7.3 Hz、1H)、3.76~3.66 (m、1H)、3.59~3.49 (m、2H)、2.94~2.82 (m、2H)、1.98~1.88 (m、2H)、1.57~1.

50

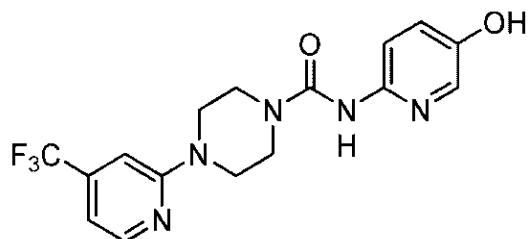
4.3 (m, 2H)。

【0546】

実施例 33

N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-〔4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキサミド

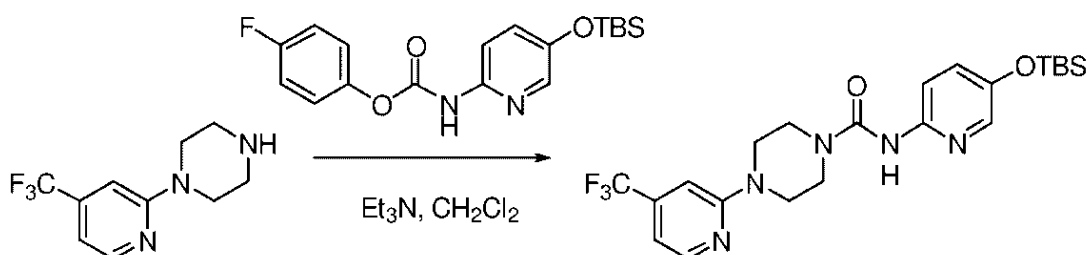
【化132】



10

ステップ1. N-〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-〔4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化133】



20

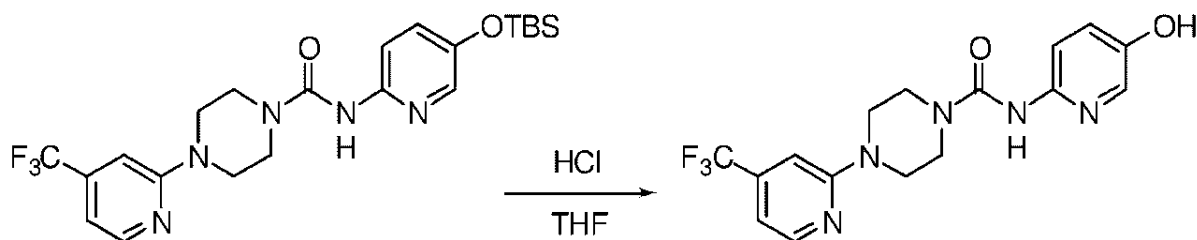
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の4-フルオロフェニル N-5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イルカルバメート (100 mg、0.28 mmol)、1-〔4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン (64 mg、0.28 mmol)、および Et₃N (84 mg、0.83 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mL の H₂O を加えることによりクエンチし、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、110 mg (83%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 482

30

【0547】

ステップ2. N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-〔4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化134】



40

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (110 mg、228.41 μmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (110 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (8分間で

50

最大56.0%の25.0%ACN)；検出器、uv254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、74.2mgの表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0548】

LC-MS：(ES、m/z)：368

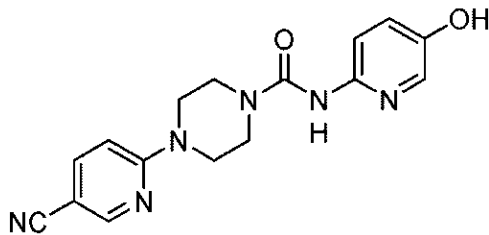
^1H NMR (300MHz、DMSO- d_6) δ 9.39 (s、1H)、8.92 (s、1H)、8.32 (d、J=5.2Hz、1H)、7.78 (d、J=2.9Hz、1H)、7.58 (d、J=8.9Hz、1H)、7.18~7.07 (m、2H)、6.88 (dd、J=5.2、1.3Hz、1H)、3.66~3.49 (m、8H)。

【0549】

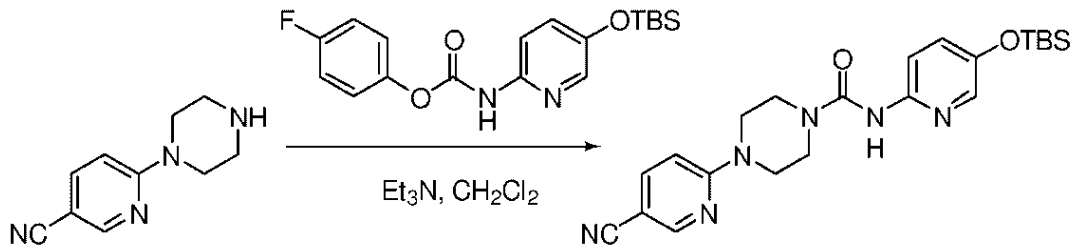
実施例34

4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化135】



ステップ1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成
【化136】

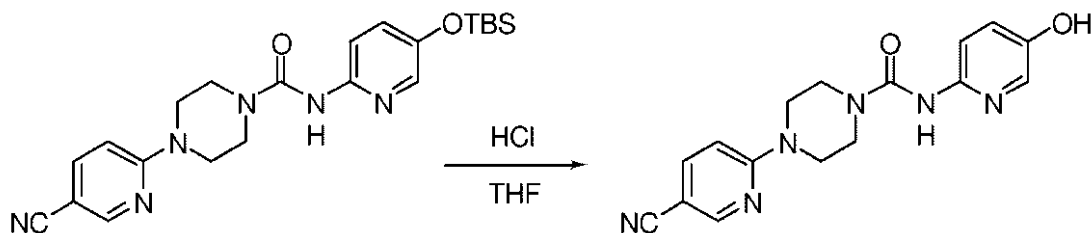


CH₂Cl₂ (5mL) 中の4-フルオロフェニルN-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イルカルバメート (100mg、0.28mmol)、6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボニトリル (52mg、0.28mmol)、およびEt₃N (84mg、0.83mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×20mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、100mg (83%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS：(ES、m/z)：439

【0550】

ステップ2. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化137】



THF (2mL) 中の前のステップからの生成物 (100mg、0.23mmol) の

溶液に、攪拌しながら2N HCl (1mL)を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(100mg)を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(7分間で最大60.0%の5.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、52.8mg(71%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0551】

LC-MS: (ES, m/z): 325

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.49 (d, J=2.3Hz, 1H)、7.85 (dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H)、7.77 (d, J=2.9Hz, 1H)、7.58 (d, J=8.9Hz, 1H)、7.12 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H)、6.94 (d, J=9.1Hz, 1H)、3.68 (m, 4H)、3.54 (m, 4H)。

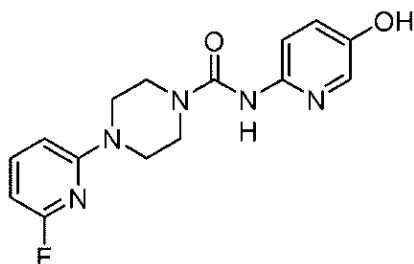
10

【0552】

実施例35

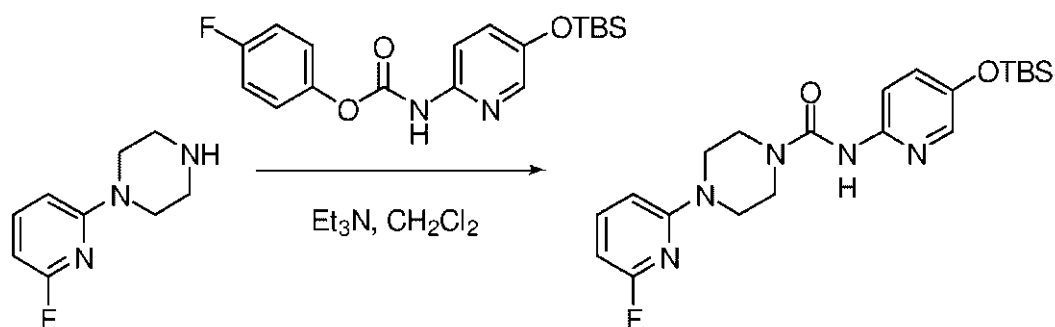
4-(6-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化138】



20

ステップ1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成
【化139】



30

CH₂Cl₂ (5mL)中の4-フルオロフェニルN-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イルカルバメート(100mg、0.28mmol)、Et₃N(84mg、0.83mmol)、および1-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン(58mg、0.32mmol)の溶液。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×20mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、110mg(80%)をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 432

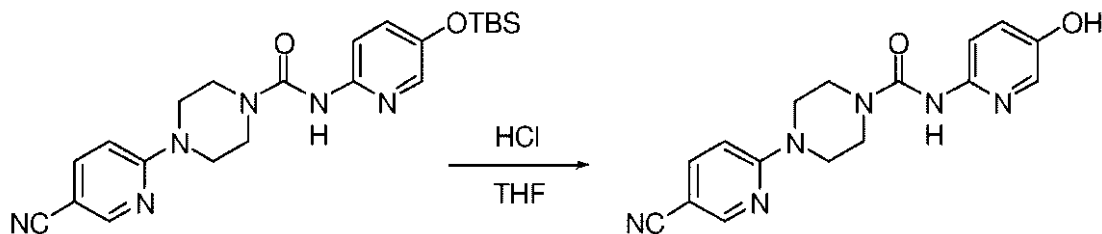
40

【0553】

ステップ2. 4-(6-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化140】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (110 mg、0.25 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を加えた。反応物を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、粗生成物 (110 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (8 分間で最大 44.0% の 25.0% ACN) の条件で、分取-HPLC で精製し、54.6 mg (68%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0554】

LC-MS (ES, m/z) : 318

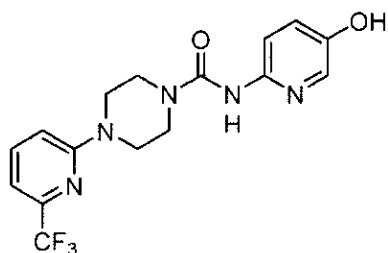
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、7.78 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.66 (ddd, $J=7.5, 8.3, 8.3$ Hz, 1H)、7.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.12 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1H)、6.70 (dd, $J=8.3, 2.7$ Hz, 1H)、6.27 (m, 1H)、3.51 (m, 8H)。

【0555】

実施例 36

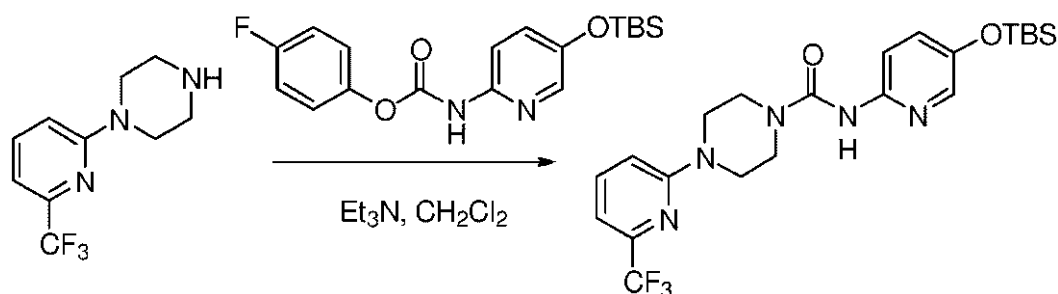
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

【化141】



ステップ 1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

【化142】



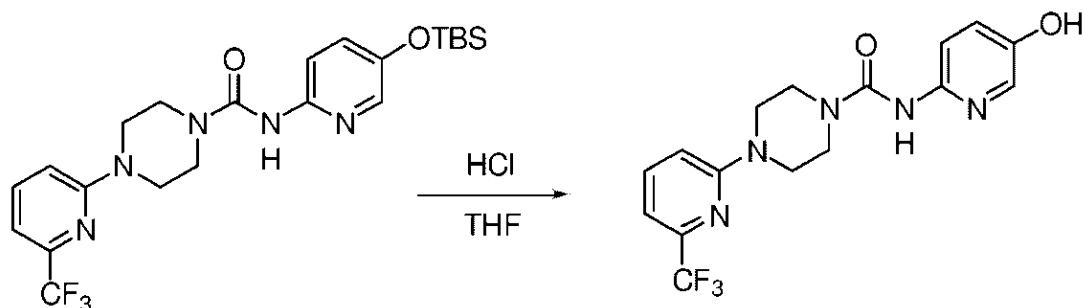
CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 4-フルオロフェニル N-(5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル)カルバメート (100 mg、0.28 mmol)

)、1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン(64mg、0.28mmol)、およびEt₃N(84mg、0.83mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×20mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1/2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、110mg(83%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS:(ES,m/z):481。

【0556】

ステップ2. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化143】



THF(2mL)中の前のステップからの生成物(150mg、0.31mmol)の溶液に、攪拌しながら2NHCl水溶液(1mL)を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(150mg)を、機器「A」；カラム、SunFire C18 OBD分取カラム、100�；、5μm、19mmX250mm；移動相、10mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(8分間で最大66.0%の35.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、46.5mg(41%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0557】

LC-MS:(ES,m/z):368

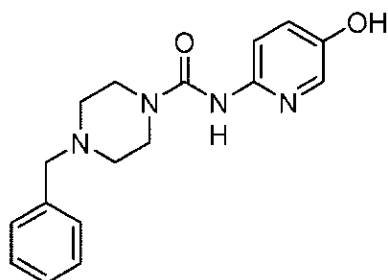
¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆)δ 9.40(s,1H)、8.92(s,1H)、7.82~7.68(m,2H)、7.59(d,J=8.9Hz,1H)、7.13(m,2H)、7.04(d,J=7.5Hz,1H)、3.56(m,8H)。

【0558】

実施例37

4-ベンジル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化144】



ステップ1. 4-ベンジル-N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

10

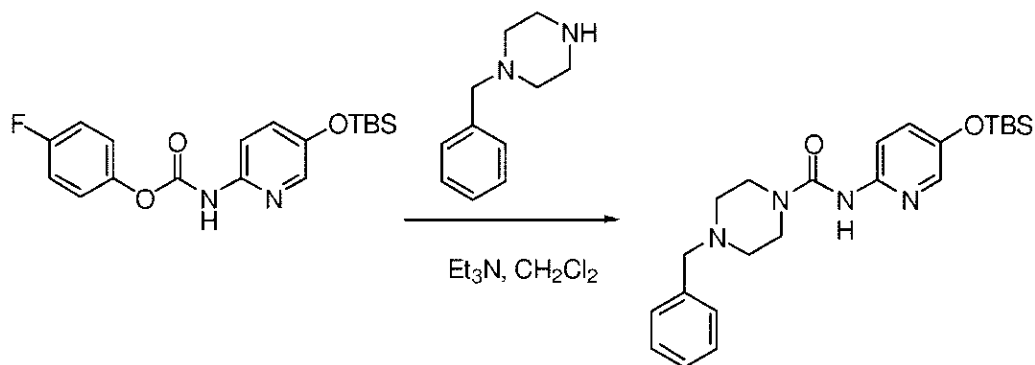
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(100 mg、0.28 mmol) の溶液に、Et₃N (3 当量) (84 mg) を攪拌しながら滴下し、続いて、1-ベンジルピペラジン (49 mg、0.28 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、94 mg (80%) の表題化合物を淡黄色の油として得た。

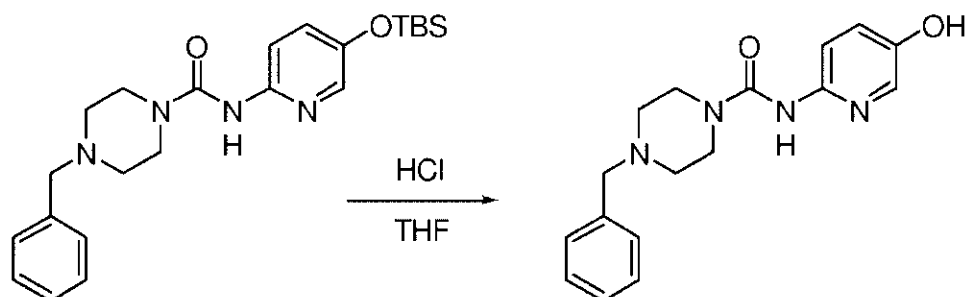
【0559】

LC-MS (ES, m/z) : 427.1

ステップ 2. 4-ベンジル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

20

【化 1 4 6】



30

THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (94 mg、0.22 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (2 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (94 mg) を、機器「A」；カラム「B」；移動相、水 (0.05% NH₃H₂O)、および ACN (7 分間で最大 35.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、28.9 mg (42%) の褐色固体を得た。

【0560】

LC-MS (ES, m/z) : 313.0

¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 8.25 (s, 1H)、7.81 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.49 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.44~7.27 (m, 5H)、7.20 (dd, J=8.9、2.8 Hz, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.60 (m, 4H)、2.71 (m, 4H)。

40

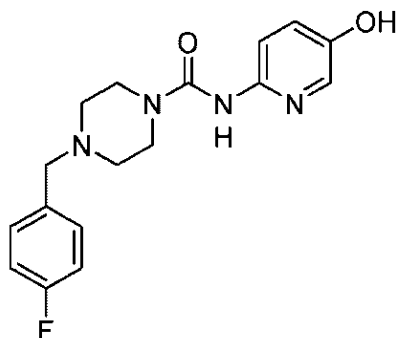
【0561】

実施例 38

4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

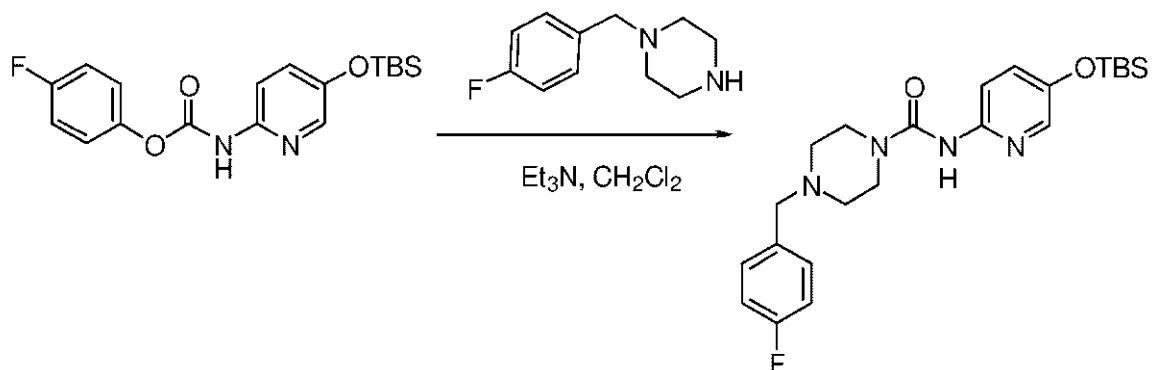
50

【化 1 4 7】



10

ステップ 1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成
【化 1 4 8】



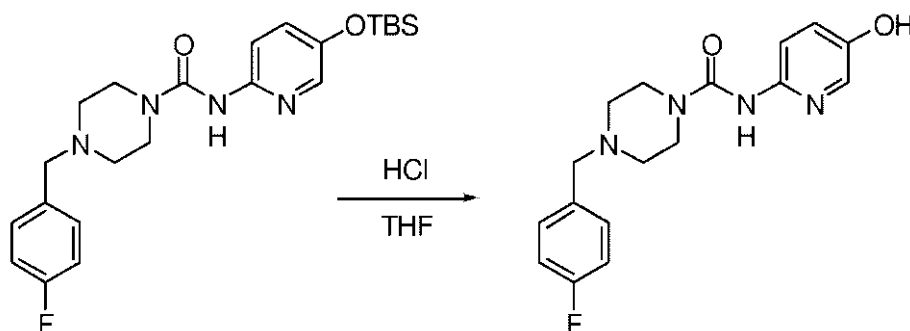
20

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体「A」(100 mg、0.28 mmol)、1-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン(54 mg、0.28 mmol)、および Et₃N (3 当量)(84 mg)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、100 mg (82%) の表題化合物を淡黄色の油として得た。LC-MS (ES, m/z) : 445.1

30

【0 5 6 2】

ステップ 2. 4-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成
【化 1 4 9】



40

THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物(100 mg、0.22 mmol)の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液(2 mL)を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(100 mg)を、機器「A」；カラム、Sunfire 分取 C18 OBD カラム、10 μm、19×250 mm；移動相、水(0.1% FA)および ACN (10 分間で最大 8.0% の 2.0% ACN)；検出器、UV、MASS 220/254 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、49.9

50

mg (67%) の表題化合物を淡黄色油として得た。

【0563】

LC-MS (ES, m/z) : 331.0

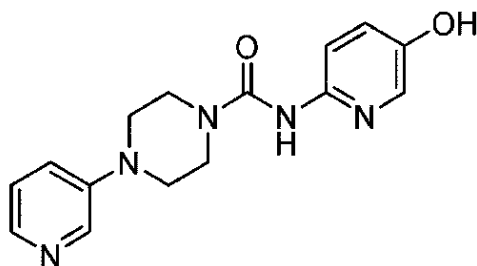
¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (s, 1H)、7.81 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.49 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.46~7.33 (m, 2H)、7.20 (dd, J=8.9, 2.9 Hz, 1H)、7.10 (t, J=8.7 Hz, 2H)、3.75 (s, 2H)、3.60 (m, 4H)、2.69 (m, 4H)。

【0564】

実施例 39

1-[(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン

【化150】

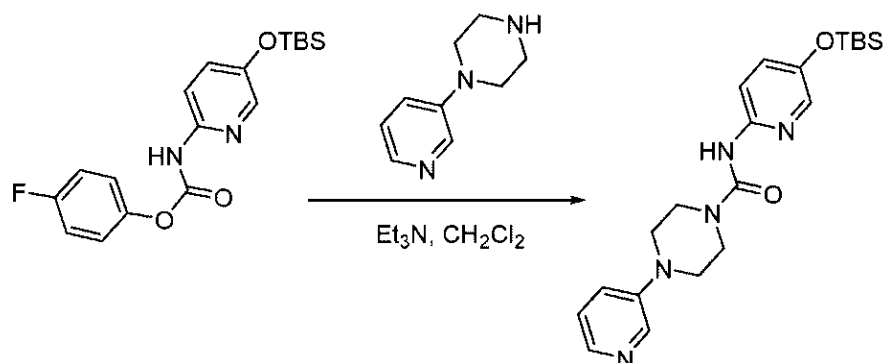


この化合物は、他に開示される方法を使用して調製することができる。

【0565】

ステップ1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化151】



CH₂Cl₂ (5 mL) 中の4-フルオロフェニル N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメート (200 mg、0.55 mmol)、Et₃N (170 mg、1.68 mmol)、および1-(ピリジン-3-イル)ピペラジン (270 mg、1.65 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、2×30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、140 mg (61%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z) : 414。

【0566】

ステップ2. 1-[(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジンの合成

10

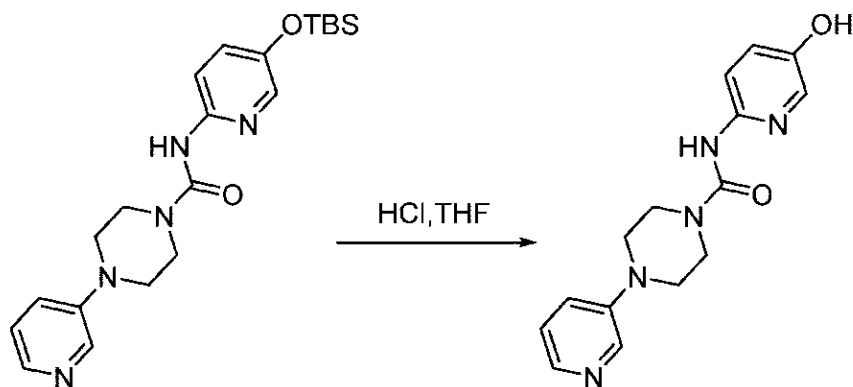
20

30

40

50

【化152】



10

1 N HCl水溶液 (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (140 mg、0.34 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (140 mg) を、機器「A」；カラム「B」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (7分間で最大40.0%の5.0% ACN)；検出器、uv 254 / 220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、49.7 mg (49%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0567】

LC-MS: (ES, m/z): 300.

20

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.75~9.17 (m, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.32 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、8.01 (dd, $J=4.6, 1.3$ Hz, 1H)、7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.42~7.31 (m, 1H)、7.22 (dd, $J=8.5, 4.5$ Hz, 1H)、7.13 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H)、3.84~3.46 (m, 4H)、3.19 m, 4H)。

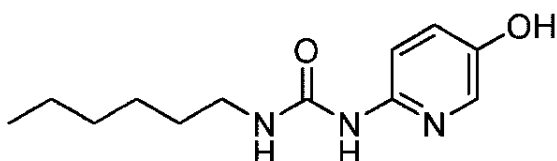
【0568】

実施例40

1-ヘキシル-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素

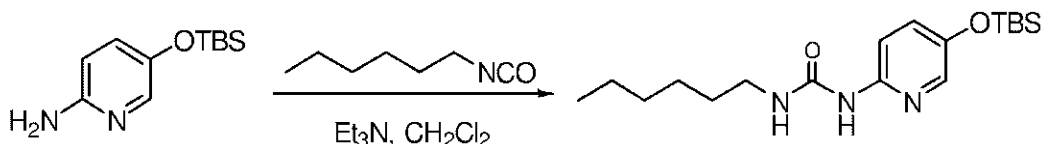
【化153】

30



ステップ1: 1-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-3-ヘキシル尿素の合成

【化154】



40

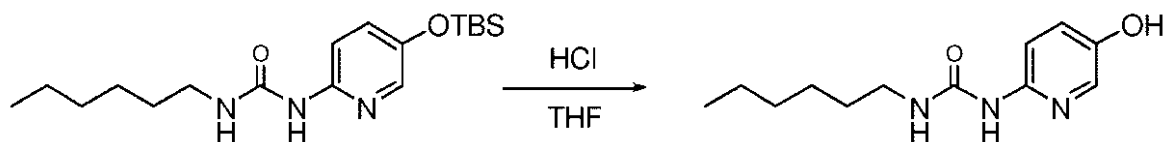
CH_2Cl_2 (5 mL) 中の5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (224 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、1-イソシアネートヘキサン (127 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、および Et_3N (303.6 mg、3.00 mmol、3.00 当量) の溶液を、室温で18時間攪拌した。得られた溶液を、20 mL の CH_2Cl_2 で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、分取 TLC (1:2) で精製し、350 mg (100%) の表題化合物を固体として得た。

【0569】

50

LC-MS: (ES, m/z): 352

ステップ2: 3-ヘキシル-1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素の合成
【化155】



2N HCl水溶液(2mL)およびTHF(4mL)中の前のステップからの生成物(350 mg、1.00 mmol、1.00当量)の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。PHを、Et₃Nで7に調整した。粗生成物を、機器「B」;カラム「A」;移動相、水(0.1%FA)およびACN(7分間で最大50.0%の10.0%ACN);検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、140mg(59%)の表題化合物を固体として得た。

【0570】

LC-MS: (ES, m/z): 238

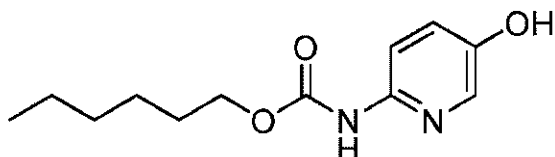
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 9.36(s、1H)、8.79(s、1H)、7.88(s、1H)、7.72(d、7=2.9Hz、1H)、7.22(d、J=8.9Hz、1H)、7.14(dd、J=8.9、2.9Hz、1H)、3.13(q、J=6.5Hz、2H)、1.53~1.38(m、2H)、1.29(dt、J=9.4、3.5Hz、6H)、0.94~0.79(m、3H)。

【0571】

実施例41

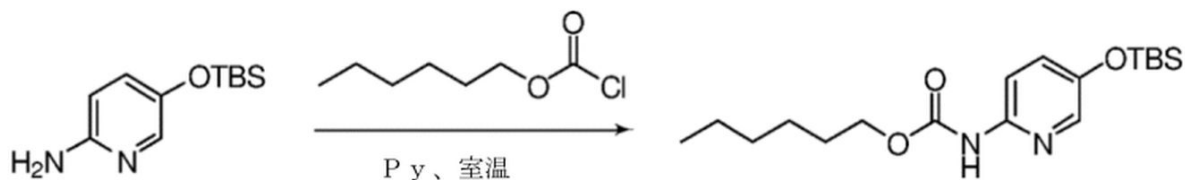
ヘキシルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

【化156】



ステップ1: ヘキシルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

【化157】



ピリジン(5mL)中の5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン(336mg、1.50mmol)、およびヘキシルクロロギ酸(492mg、2.99mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、2×30mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を、EtOAc/ヘキサン(1:2)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、500mg(95%)の表題化合物を白色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 353。

【0572】

ステップ2: ヘキシルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの合成

10

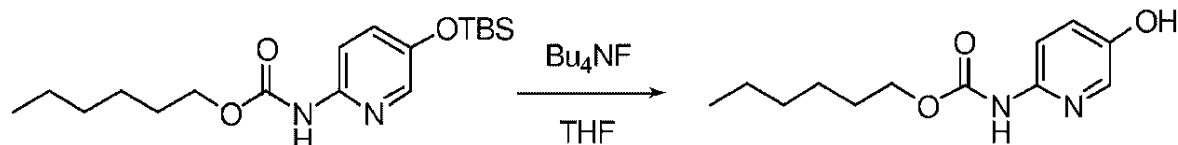
20

30

40

50

【化158】



THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (500 mg、1.42 mmol、1.00 当量)、および Bu₄NF (241 mg、0.92 mmol、2.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を、機器「B」；カラム「E」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7分間で最大90.0%の25.0% ACN)；検出器、UV254/220 nm の条件で、分取-HPLCで精製し、180 mg (53%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0573】

LC-MS: (ES, m/z): 239

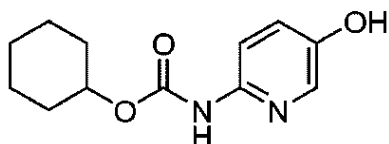
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、7.82 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.19 (d, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、4.06 (t, J=6.6 Hz, 2H)、1.59 (q, J=6.8 Hz, 2H)、1.44~1.20 (m, 6H)、0.96~0.82 (m, 3H)。

【0574】

実施例 42

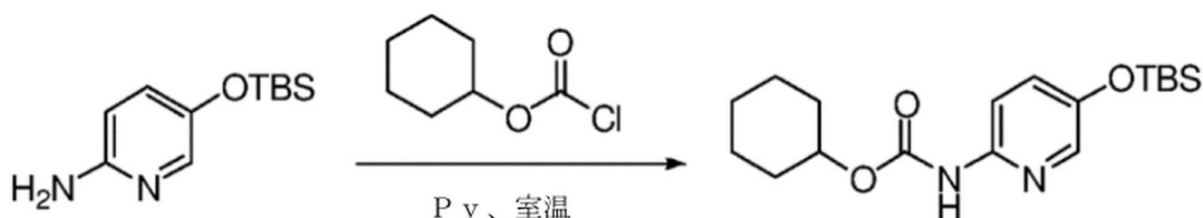
シクロヘキシル N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメート

【化159】



ステップ1：シクロヘキシル N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] カルバメートの合成

【化160】



ピリジン (3 mL) 中の 5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-アミン (22 mg、0.10 mmol、1.00 当量)、およびシクロヘキシルクロロギ酸 (486 mg、2.99 mmol、3.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空内で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH (20:1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、300 mg (873%) の表題化合物を白色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 351。

【0575】

ステップ2：シクロヘキシル N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメートの合成

10

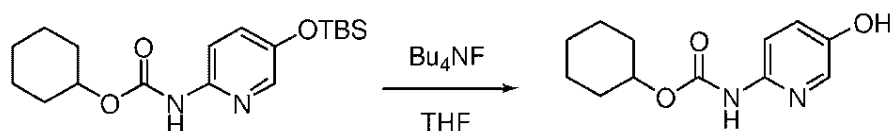
20

30

40

50

【化161】



THF (3 mL) 中の前のステップからの生成物 (300 mg、0.86 mmol、1.00 当量)、および Bu_4NF (447 mg、2.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を、まず $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、次いで、機器「A」；カラム「E」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7分間で最大74.0%の33.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、125.2 mg (62%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0576】

LC-MS: (ES, m/z): 237

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、7.81 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H)、4.62 (m, 1H)、1.78 (m, 4H)、1.58~1.13 (m, 6H)。

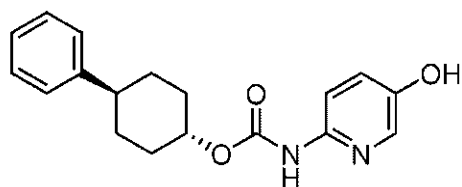
【0577】

スキーム V

実施例 43

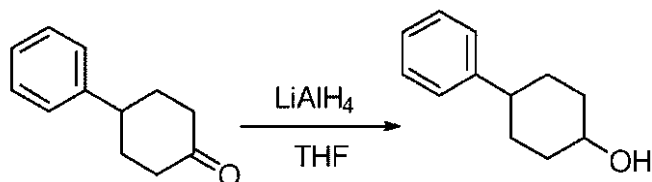
(1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキシルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

【化162】



ステップ1：4-フェニルシクロヘキサン-1-オールの合成

【化163】



THF (8 mL) 中の4-フェニルシクロヘキサン-1-オン (500 mg、2.87 mmol、1.00 当量)、および LiAlH_4 (220 mg、5.80 mmol、2.00 当量) の混合物を、室温で16時間攪拌した。得られた固体を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮し、500 mg (99%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 159。

【0578】

ステップ2：(1r, 4r)-4-フェニルシクロヘキサン-1-オールの合成

10

20

30

40

50

【化164】



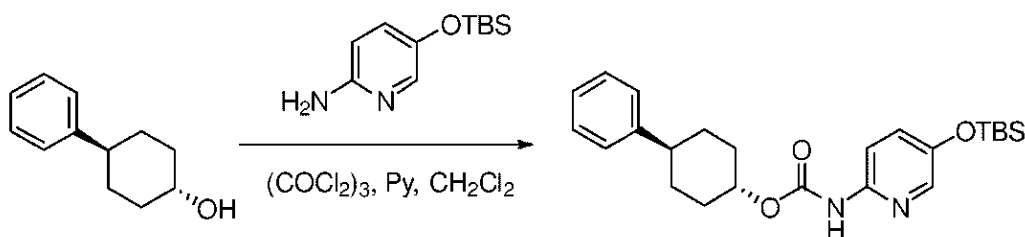
前のステップからの粗生成物 (500 mg) を、機器「B」；カラム「B」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (7 分間で最大 51.0% の 45.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、108 mg (22%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0579】

LC-MS-: (ES, m/z): 159

ステップ3: (1r, 4r) - 4-フェニルシクロヘキシル N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

【化165】



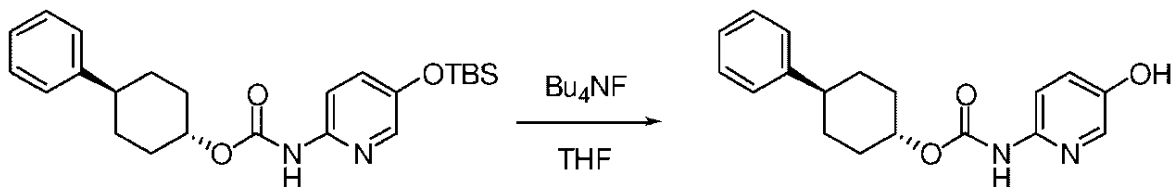
ピリジン (1 mL) および CH_2Cl_2 (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (300 mg、1.70 mmol、1.00 当量)、トリホスゲン (256 mg、0.85 mmol、0.50 当量)、および 5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (382 mg、1.70 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を、 $2 \times 30 \text{ mL}$ の CH_2Cl_2 で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、300 mg (41%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0580】

LC-MS: (ES, m/z): 427

ステップ4: (1r, 4r) - 4-フェニルシクロヘキシル N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの合成

【化166】



THF (3 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、0.47 mmol、1.00 当量)、および Bu_4NF (245 mg、0.94 mmol、2.00 当量) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (7 分間で最大 63.0% の 36.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、91.1 mg (62%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0581】

LC-MS: (ES, m/z): 313

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.34~7.11 (m, 6H), 4.67 (m, 1H), 2.56 (dt, $J=11.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.08 (dd, $J=9.8, 5.1$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.70~1.36 (m, 4H)。

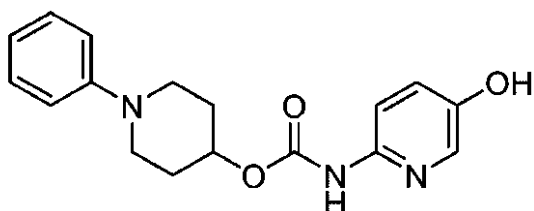
【0582】

実施例 44

1-フェニルピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

10

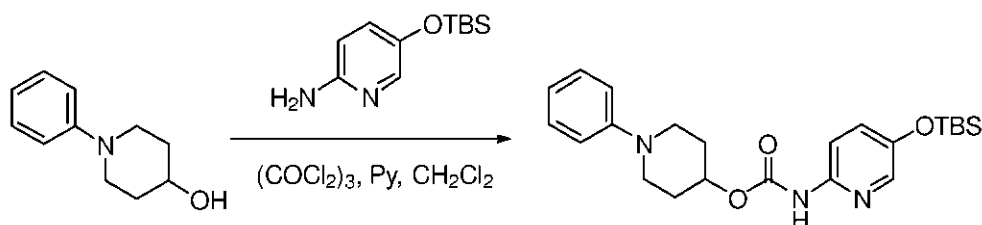
【化167】



ステップ1: 1-フェニルピペリジン-4-イルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

20

【化168】



CH_2Cl_2 (5 mL) 中のトリホスゲン (300 mg) の溶液に、1-フェニルピペリジン-4-オール (352 mg、1.99 mmol) を、3時間かけて加え、続いて、ピリジン (1 mL) 中の5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (448 mg、2.00 mmol、1.00当量) の溶液を、16時間かけて加えた。得られた溶液を、室温でさらに16時間攪拌し、次いで、 2×30 mL の CH_2Cl_2 で抽出した。混合有機層を真空内で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、270 mg (32%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

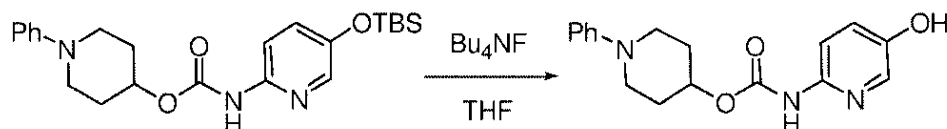
【0583】

LC-MS: (ES, m/z): 428

ステップ2: 1-フェニルピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの合成

40

【化169】



THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (270 mg、0.63 mmol、1.00当量)、および Bu_4NF (330 mg、1.26 mmol、2.00当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (270 mg) を、機

50

器「B」；カラム「D」；移動相、水（0.1%FA）およびACN（7分間で最大37.0%の5.0%ACN）の条件で、分取-HPLCで精製し、67.9mg（34%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0584】

LC-MS：（ES、m/z）：314

¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ 9.71（s、1H）、9.55（s、1H）、7.80（d、J=2.9Hz、1H）、7.60（d、J=8.9Hz、1H）、7.27~7.12（m、3H）、7.01~6.89（m、2H）、6.75（tt、J=7.2、1.1Hz、1H）、4.81（m、1H）、3.51（m、2H）、3.02（m、2H）、1.97m、2H）、1.68（m、2H）。

10

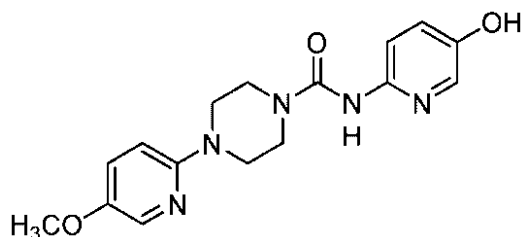
【0585】

スキームVI

実施例45

N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（5-メトキシピリジン-2-イル）
ピペラジン-1-カルボキサミド

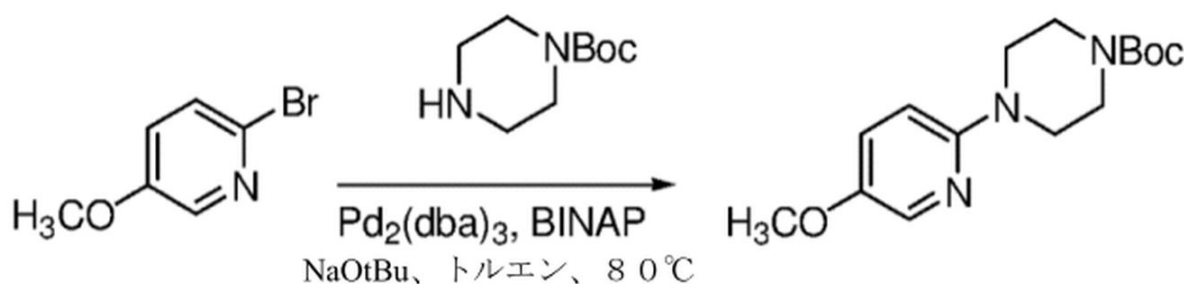
【化170】



20

ステップ1. tert-ブチル4-（5-メトキシピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【化171】



30

トルエン（20mL）中のtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（2g、10.74mmol）、2-ブロモ-5-メトキシピリジン（2g、10.64mmol）、Pd₂（dba）₃（98mg、0.11mmol）、BINAP（67mg、0.11mmol）、およびNaOtBu（1.5g、15.62mmol）の溶液を、80℃で16時間攪拌し、次いで、H₂Oを加えることによりクエンチし、EtOAcで抽出した。混合有機層を真空内で濃縮し、EtOAc／石油エーテル（1：3）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2g（63%）の表題化合物を白色固体として得た。

40

【0586】

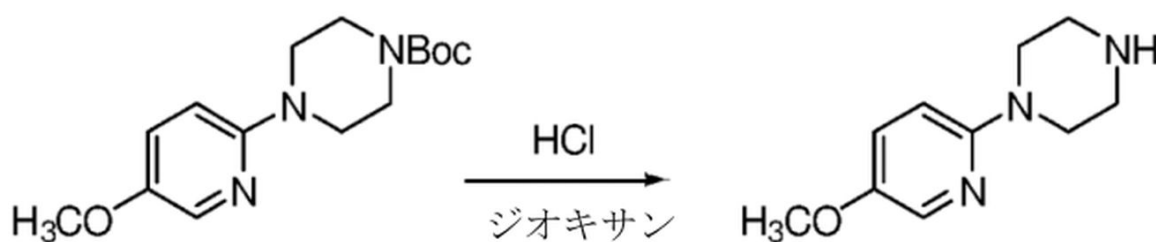
LC-MS：（ES、m/z）：294.3

¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ 7.87（dd、J=3.1、0.6Hz、1H）、7.26（dd、J=9.1、3.1Hz、1H）、6.82（dd、J=9.2、0.7Hz、1H）、3.71（s、3H）、3.44~3.27（m、8H）、1.40（s、9H）。

【0587】

50

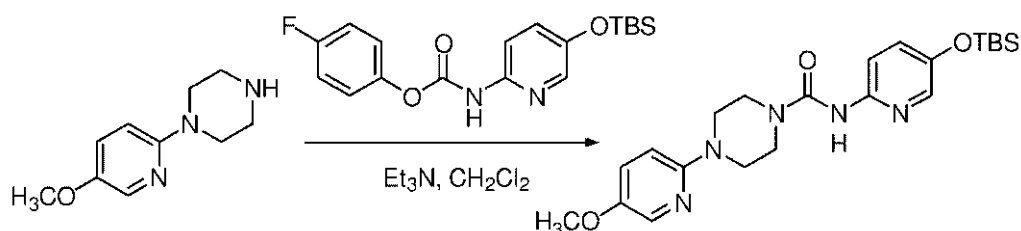
ステップ２．１－（５－メトキシピリジン－２－イル）ピペラジンの合成
【化１７２】



ジオキサン（５ｍＬ）、４Ｎ ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中の前のステップからの生成物（１ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。ｐＨを、ＮａＨＣＯ_３で８～９に調整した。得られた溶液を、ＥｔＯＡｃで抽出し、混合有機層を濃縮し、１ｇの表題化合物を黄色の油として得た。

【０５８８】

ステップ３．Ｎ－〔５－〔（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン－２－イル〕－４－（５－メトキシピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドの合成
【化１７３】



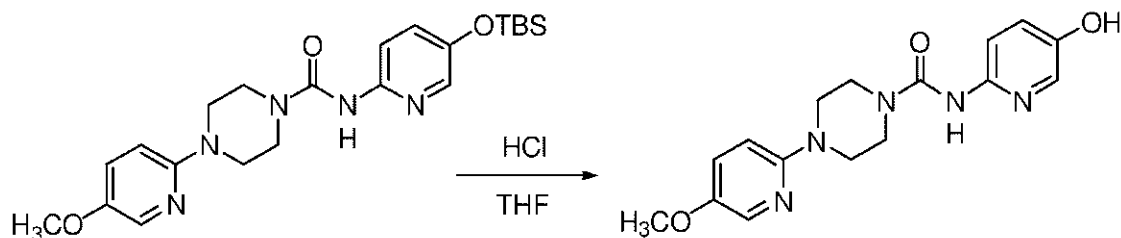
ＣＨ_２Ｃｌ_２（２０ｍＬ）中の前のステップからの生成物（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、中間体「Ａ」（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、およびＥｔ_３Ｎ（１６０ｍｇ）の溶液を、室温で１６時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：３）を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、１５０ｍｇ（６５％）の表題化合物を白色固体として得た。

【０５８９】

ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ、ｍ／ｚ）：４４４．５

ステップ４．Ｎ－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）－４－（５－メトキシピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドの合成
【化１７４】

【化１７４】



２Ｎ ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）中の前のステップからの生成物（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で４時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を、機器「Ａ」；カラム「Ａ」；移動相、１０ｍＭ ＮＨ_４ＨＣＯ_３水溶液、およびＡＣＮ（８分間で最大４６．０％の１０．０％ＡＣＮ）；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍの条件で、分取－ＨＰＬＣで精製し、２６．６ｍｇ（２４％）の表題化合物を白色固体として得た。

【０５９０】

LC-MS: (ES, m/z): 330.0

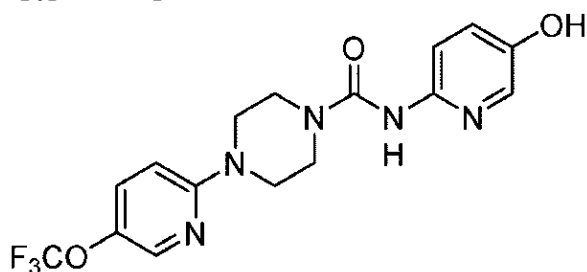
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H)、8.88 (s, 1H)、7.88 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、7.77 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.57 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.26 (dd, $J=9.1, 3.1$ Hz, 1H)、7.12 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H)、6.85 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.53 (m, 4H)、3.40~3.31 (m, 4H)。

【0591】

実施例 46

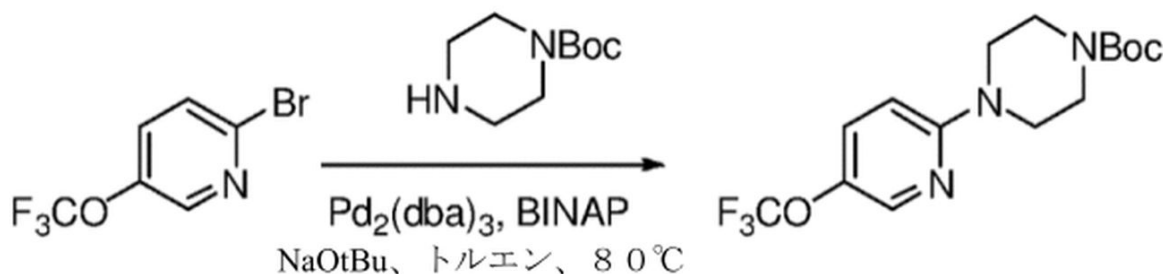
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド

【化175】



ステップ1. tert-ブチル 4-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

【化176】



トルエン (10 mL) 中の 2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (500 mg、2.07 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (386 mg、2.07 mmol)、NaOtBu (299 mg)、BINAP (65 mg)、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95 mg、0.10 mmol) の溶液を、80°Cで16時間攪拌し、次いで、30 mLの H_2O を加えることによりクエンチした。得られた溶液を、2×60 mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、200 mg (28%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 348

【0592】

ステップ2. 1-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペラジンの合成

10

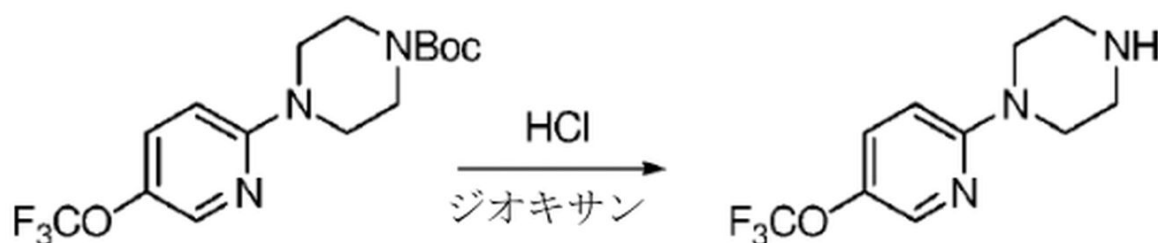
20

30

40

50

【化177】



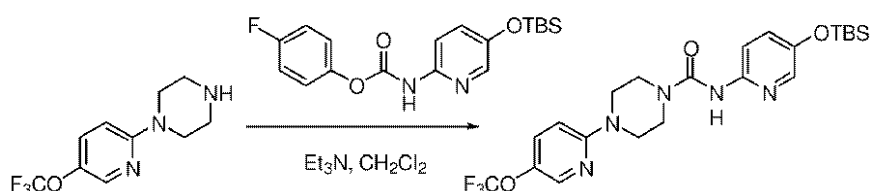
ジオキサン（3 mL）中の前のステップからの生成物（200 mg、0.58 mmol）の溶液に、攪拌しながらジオキサン（1 mL）中の4 M HCl水溶液を滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌した。pHを、2 N NaHCO₃で7に調整した。得られた溶液を、50 mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（2：1）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、100 mg（70％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0593】

LC-MS：（ES、m/z）：248

ステップ3．N-〔5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-〔5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化178】



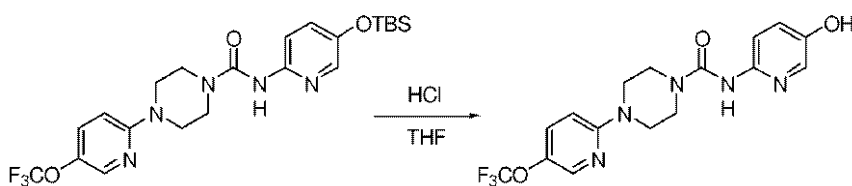
CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（68 mg、0.28 mmol）、4-フルオロフェニルN-5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イルカルバメート（100 mg、0.28 mmol）、およびEt₃N（84 mg、0.83 mmol）の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×50 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（1／2）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、116 mg（85％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0594】

LC-MS：（ES、m/z）：498

ステップ4．N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-〔5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化179】



THF（2 mL）中の前のステップからの生成物（116 mg、0.30 mmol）の溶液に、攪拌しながら2 N HCl水溶液（1 mL）を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物（150 mg）を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN（8分間で最大

52.0%の30.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、64.6mg(43%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0595】

LC-MS：(ES、m/z)：384

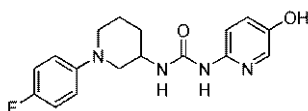
¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ 9.44 (s、1H)、8.91 (s、1H)、8.15 (m、1H)、7.78 (m、1H)、7.65~7.53 (m、2H)、7.12 (dd、J=8.9、3.0Hz、1H)、6.95 (d、J=9.3Hz、1H)、3.53 (br s、8H)。

【0596】

実施例47

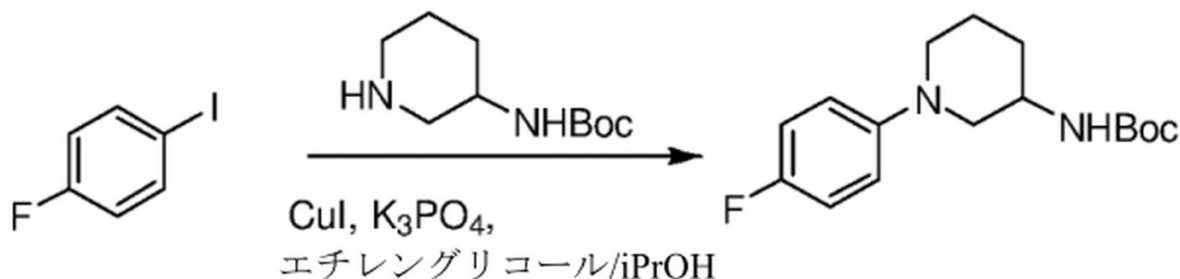
1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素

【化180】



ステップ1. tert-ブチルN-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバメートの合成

【化181】



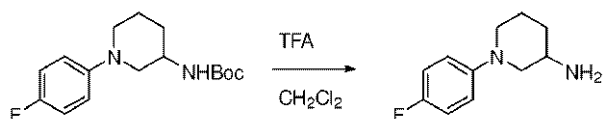
エチレングリコール/イソプロパノール(1/10mL)中の1-フルオロ-4-ヨードベンゼン(1g、4.50mmol)、CuI(86mg、0.45mmol)、K₃PO₄(1.9g、8.95mmol)、およびtert-ブチルN-(ピペリジン-3-イル)カルバメート(900mg、4.49mmol)の溶液を、90℃で16時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、水(100mL)で希釈した。得られた溶液を、3×50mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、EtOAc/石油エーテル(1/4)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、550mg(41%)の表題化合物を淡黄色の油として得た。

【0597】

LC-MS(ES、m/z)：295.20

ステップ2. 1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-アミンの合成

【化182】



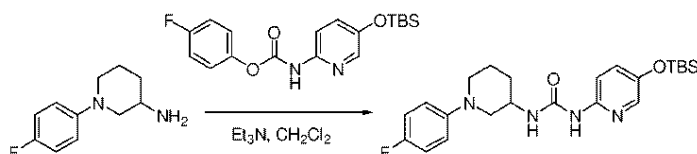
CF₃COOH/CH₂Cl₂(5/5mL)中の前のステップからの生成物(550mg、1.87mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、90mLのEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。混合有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、200mg(55%)の表題化合物

物を淡黄色の油として得た。LC-MS (ES、m/z) : 195.15

【0598】

ステップ3. 3-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]尿素の合成

【化183】



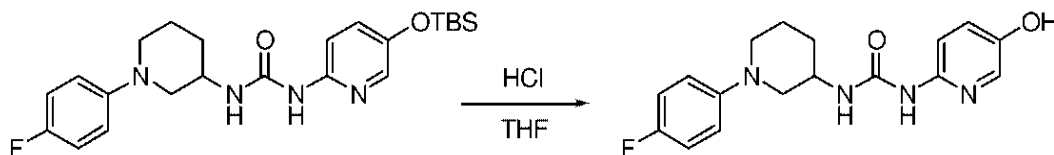
10

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、1.03 mmol)、Et₃N (0.297 mL)、4-フルオロフェニル N-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イルカルバメート (373 mg、1.03 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、3 x 30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1/4) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、200 mg (44%) の表題化合物を淡黄色の油として得た。LC-MS (ES、m/z) : 445.35

【0599】

ステップ4. 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素の合成

【化184】



20

2N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (6 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、0.45 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (0.05% NH₃H₂O)、および ACN (7分間で最大40.0%の35.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、45.7 mg (31%) のオフホワイトの固体を得た。

30

【0600】

LC-MS (ES、m/z) : 331.0

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 9.37 (s、1H)、8.84 (s、1H)、8.03 (s、1H)、7.69 (d、J=2.9 Hz、1H)、7.28 (d、J=8.9 Hz、1H)、7.14 (dd、J=8.9、2.9 Hz、1H)、7.09~7.00 (m、2H)、7.00~6.91 (m、2H)、3.90~3.73 (m、1H)、3.40 (dd、J=11.9、3.5 Hz、1H)、3.21 (d、J=12.6 Hz、1H)、2.95 (t、J=9.6 Hz、1H)、2.80 (dd、J=11.7、7.7 Hz、1H)、1.78 (s、2H)、1.70~1.56 (m、1H)、1.48 (d、J=8.6 Hz、1H)。

40

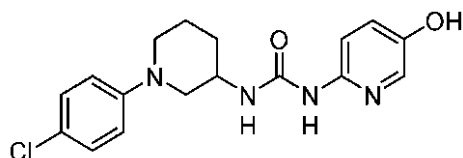
【0601】

実施例48

1-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-3-イル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素

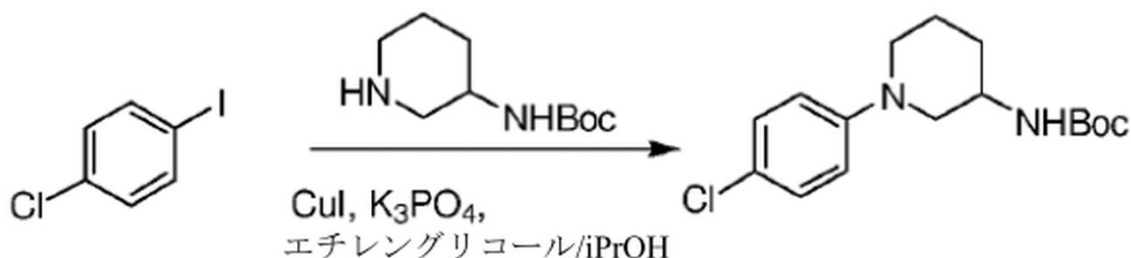
50

【化185】



ステップ1. *tert*-ブチル *N*-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-3-イル]カルバメートの合成

【化186】

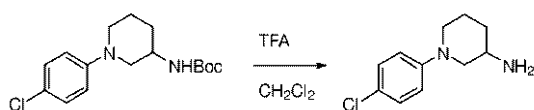


エチレングリコール／イソプロパノール（1／10 mL）中の1-クロロ-4-ヨードベンゼン（1 g、4.19 mmol）、CuI（80 mg、0.42 mmol）、K₃PO₄（1.8 g、8.48 mmol）、および *tert*-ブチル *N*-(ピペリジン-3-イル)カルバメート（800 mg、3.99 mmol）の溶液を、90℃で16時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、H₂O（100 mL）で希釈した。得られた混合物を、3×50 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、EtOAc／石油エーテル（1／4）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、0.5 g（38%）の表題化合物を淡黄色の油として得た。LC-MS（ES, m/z）：311.15

【0602】

ステップ2. 1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-3-アミンの合成

【化187】

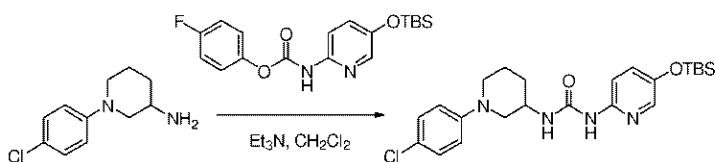


CF₃COOH（5 mL）／CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（500 mg、1.61 mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を3×30 mLのEtOAcに取り込み、NaHCO₃水溶液で洗浄した。混合有機層を真空下で濃縮し、200 mg（59%）の表題化合物を淡黄色の油として得た。LC-MS（ES, m/z）：211.15

【0603】

ステップ3. 3-[5-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-3-イル]尿素の合成

【化188】



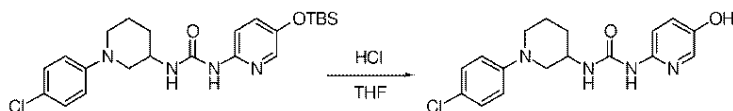
CH₂Cl₂（10 mL）中の前のステップからの生成物（200 mg、0.95 mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残留物を3×30 mLのEtOAcに取り込み、NaHCO₃水溶液で洗浄した。混合有機層を真空下で濃縮し、200 mg（59%）の表題化合物を淡黄色の油として得た。LC-MS（ES, m/z）：423.2

ol)、 Et_3N (0.275 mL)、4-フルオロフェニルN-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イルカルバメート (345 mg、0.95 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、3 x 30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 / 4) を使用して分取 TLC で精製し、200 mg (46%) の表題化合物を淡黄色の油として得た。

【0604】

ステップ4. 1- [1- (4-クロロフェニル) ピペリジン-3-イル] -3- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) 尿素の合成

【化189】



前のステップからの生成物 (200 mg、0.45 mmol)、2 N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (6 mL) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)、および ACN (7分間で最大40.0%の35.0% ACN)；検出器、UV254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、65.3 mg (43%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0605】

LC-MS (ES、m/z) : 347.0

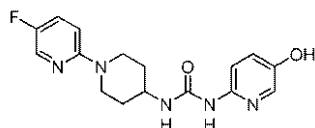
^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 9.37 (s、1H)、8.84 (s、1H)、8.00 (s、1H)、7.68 (d、 $J=2.9$ Hz、1H)、7.40~7.08 (m、4H)、7.04~6.87 (m、2H)、3.78 (d、 $J=9.4$ Hz、1H)、3.50 (dd、 $J=11.9$ 、3.5 Hz、1H)、3.30 (s、1H)、3.00 (t、 $J=9.3$ Hz、1H)、2.85 (dd、 $J=12.1$ 、7.9 Hz、1H)、1.82 (d、 $J=12.3$ Hz、2H)、1.69~1.42 (m、2H)。

【0606】

実施例49

1- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] -3- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) 尿素

【化190】



ステップ1. Tert-ブチルN- [1- (5-フルオロピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル] カルバメートの合成

10

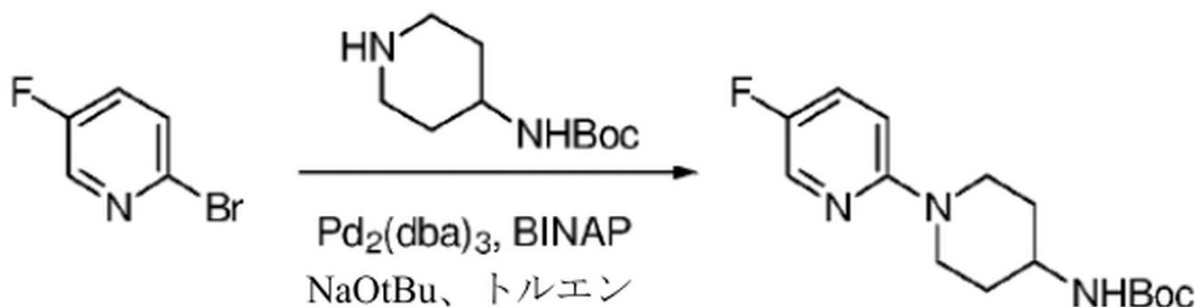
20

30

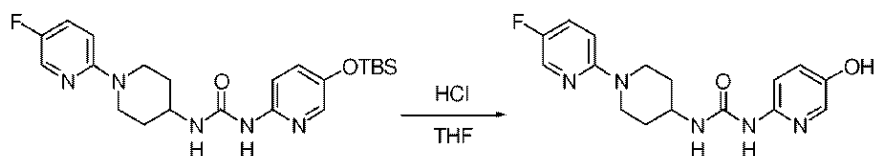
40

50

【化191】



ステップ４．１－〔１－（５－フルオロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル〕－
３－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）尿素の合成
【化１９４】



THF（４ｍＬ）中の前のステップからの生成物（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、攪拌しながら２Ｎ ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）を滴下した。得られた溶液を、室温で２時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物（１００ｍｇ）を、機器「Ａ」；カラム「Ａ」；移動相、水（０．０５％ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ）、およびＡＣＮ（７分間で最大３５．０％の２０．０％ＡＣＮ）；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍの条件で、分取－ＨＰＬＣで精製し、５１．８ｍｇ（７０％）の表題化合物を淡黄色の油として得た。

【０６１０】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ、 m/z ）：３３２

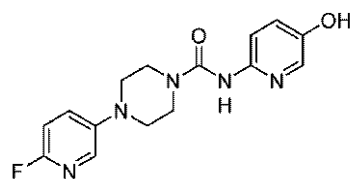
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ d_4 ） δ ８．００（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．４１（ｄ、 $J=9.0\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、７．２２（ｄ、 $J=8.9\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、７．０２（ｄ、 $J=9.0\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、６．８７（ｄｄ、 $J=9.6、3.5\text{ Hz}$ 、１Ｈ）、３．９８（ｍ、３Ｈ）、３．４３～３．０３（ｍ、２Ｈ）、２．１１～２．００（ｍ、２Ｈ）、１．５９（ｍ、２Ｈ）。

【０６１１】

実施例５０

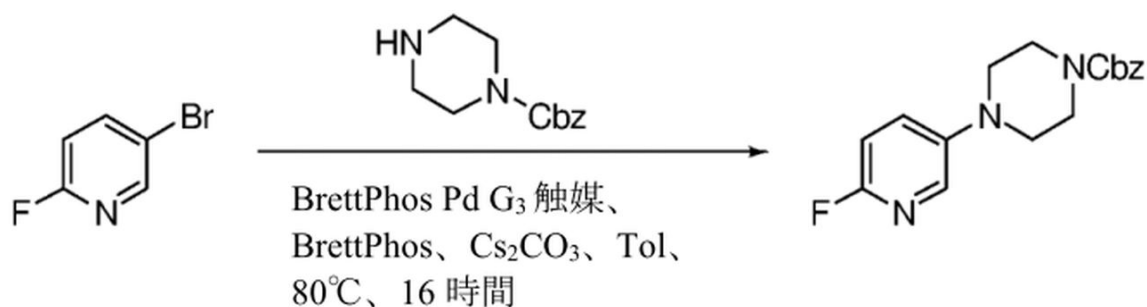
４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－Ｎ－（５－ヒドロキシピリジン－２－イル）
ピペラジン－１－カルボキサミド

【化１９５】



ステップ１．４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
の合成

【化１９６】



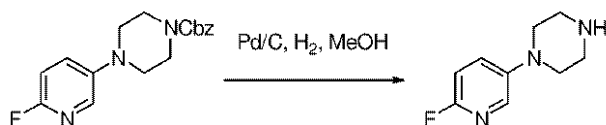
トルエン中の５－ブロモ－２－フルオロピリジン（２００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（２５１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、 Cs_2CO_3 （１．１ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔ Ｐｈｏｓ（６ｍｇ）、およびＢｒｅｔｔ Ｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３触媒（１０ｍｇ）の溶液を、８０℃で１６時間攪拌し、次いで、

2 × 30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / ヘキサン (1 : 2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、90 mg (25%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z) : 315.95

【0612】

ステップ 2. 1 - (6-フルオロピリジン-3-イル) ピペラジンの合成

【化197】



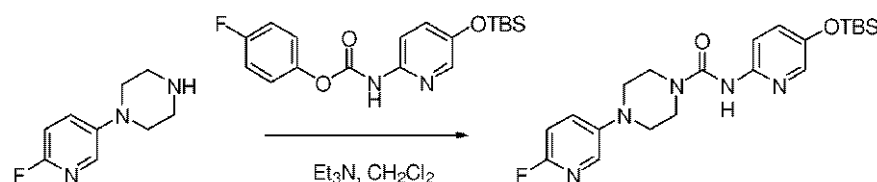
10

MeOH (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (90 mg、0.29 mmol) の溶液を、室温で H₂ 下および Pd / C (10 mg) で 16 時間攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮し、40 mg (77%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z) : 182.2

【0613】

ステップ 3. N - [5 - [(tert-butyl dimethylsilyl) oxy] pyridin-2-yl] - 4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化198】



20

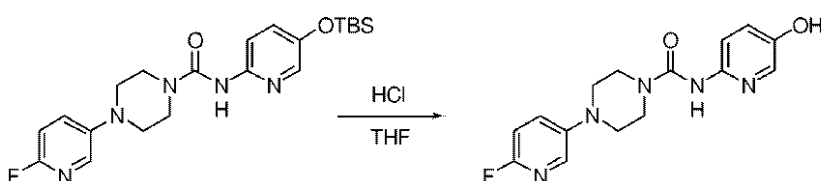
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (40 mg、0.22 mmol)、5-フルオロピリジン-2-イル N-5-[(tert-butyl dimethylsilyl) oxy]ピリジン-2-イルカルバメート (80 mg、0.22 mmol)、および Et₃N (67 mg、0.66 mmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、2 × 30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / EtOAc / ヘキサン (1 / 2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、80 mg (84%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z) : 432.2。

30

【0614】

ステップ 4. 4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - N - (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化199】



40

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (80 mg、0.19 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (80 mg) を、機器「A」；カラム「D」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7 分間で最大 28.0% の 3.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、28.1 mg (48%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

50

【0615】

LC-MS (ES, m/z) : 318.0

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、7.84 (t, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.78 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)、7.68~7.52 (m, 2H)、7.14 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H)、7.02 (dd, $J=8.9, 3.5$ Hz, 1H)、3.59 (m, 4H)、3.13 (m, 4H)。

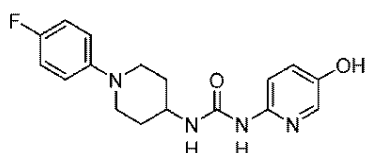
【0616】

実施例 51

1- [1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イル] -3- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) 尿素

10

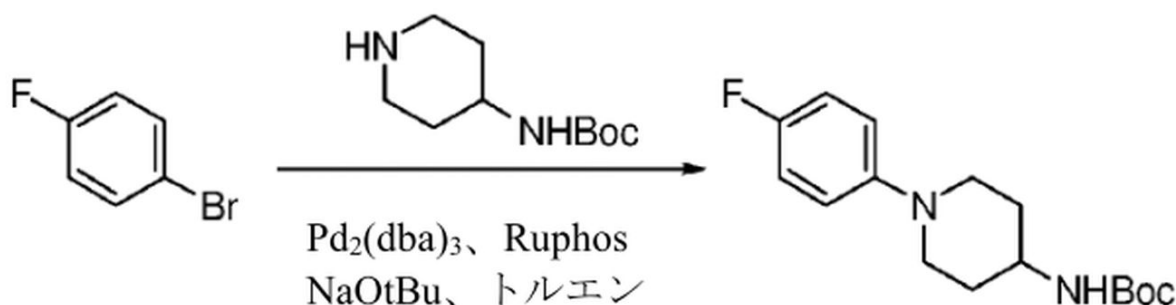
【化200】



ステップ1. Tert-ブチル N- [1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イル] カルバメートの合成

20

【化201】



30

トルエン中の1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (1 g、5.71 mmol)、tert-ブチル N- (ピペリジン-4-イル) カルバメート (2.3 g、11.48 mmol)、NaOtBu (1.66 g、1.50 当量)、Ruphos (268 mg)、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (526 mg、0.57 mmol) の溶液を、 N_2 下で16時間、80℃で攪拌し、次いで、60 mL の H_2O を加えることによりクエンチし、 2×60 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、590 mg (35%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z) : 295。

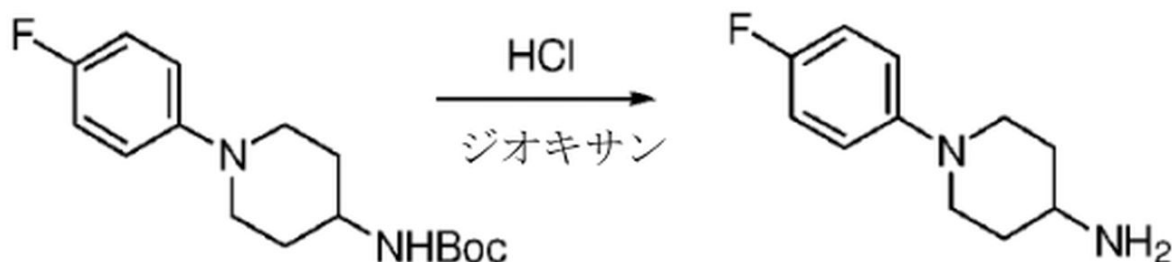
【0617】

40

ステップ2. 1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-アミンの合成

50

【化202】



10

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (590 mg、2.00 mmol) の溶液に、4 M HCl / ジオキサン (4 mL) を室温で2分間にわたり攪拌しながら、滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌した。pHを、2 N NaHCO₃で7に調整した。得られた溶液を、2 × 50 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、190 mg (49%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0618】

LC-MS: (ES, m/z): 195

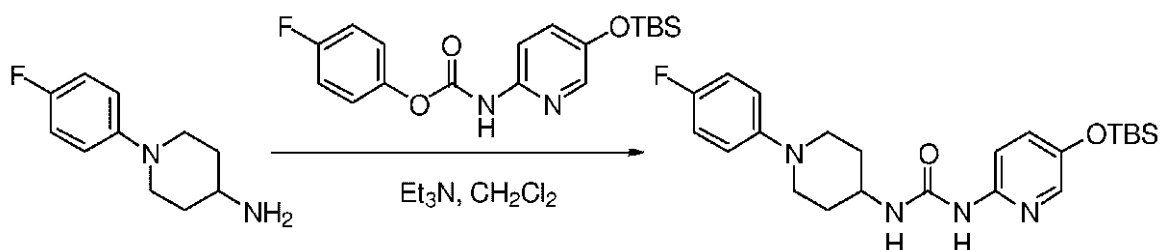
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10~6.97 (m, 2H)、6.97~6.90 (m, 2H)、3.55~3.44 (m, 2H)、2.65 (td, J = 11.9, 2.7 Hz, 3H)、1.76 (d, J = 12.7 Hz, 2H)、1.39~1.22 (m, 2H)。

20

【0619】

ステップ3. 3-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]尿素の合成

【化203】



30

前のステップからの生成物 (150 mg、0.41 mmol) を含む40 mLバイアルに、Et₃N (126 g) を少量ずつ加え、続いて、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-アミン (80 mg、0.41 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20 mL の H₂O を加えることによりクエンチし、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、180 mg (98%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z): 445

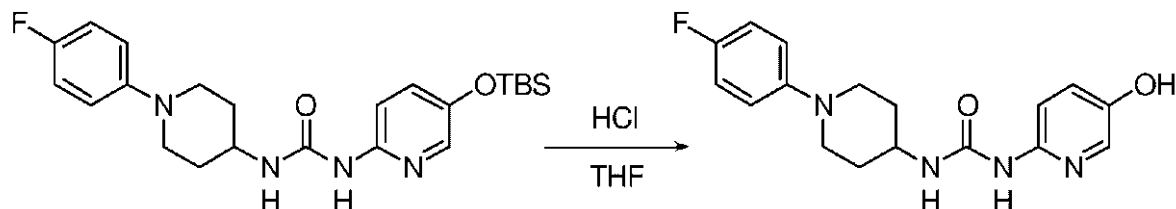
40

【0620】

ステップ4. 1-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素の合成

50

【化204】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg、0.40 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (1 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (8 分間で最大 54.0% の 25.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、50.5 mg (38%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0621】

LC-MS: (ES, m/z): 331

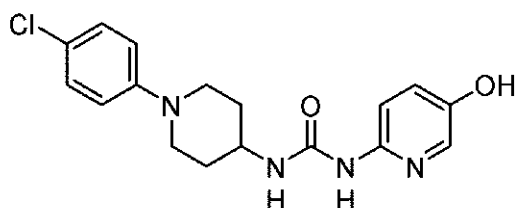
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.69 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.12 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1H)、7.08~6.88 (m, 4H)、3.67 (s, 1H)、3.42 (m, 2H)、2.82 (m, 2H)、1.91 (m, 2H)、1.58~1.44 (m, 2H)。

【0622】

実施例 52

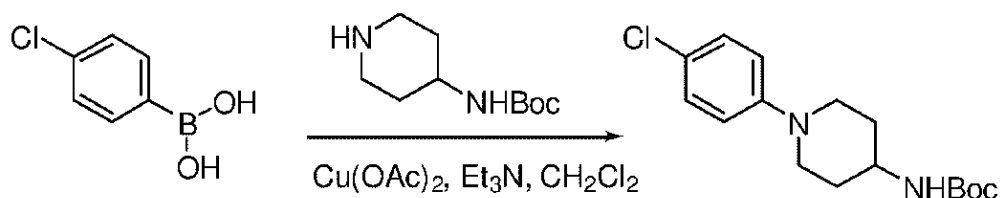
1-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素

【化205】



ステップ 1. *Tert*-ブチル N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバメートの合成

【化206】



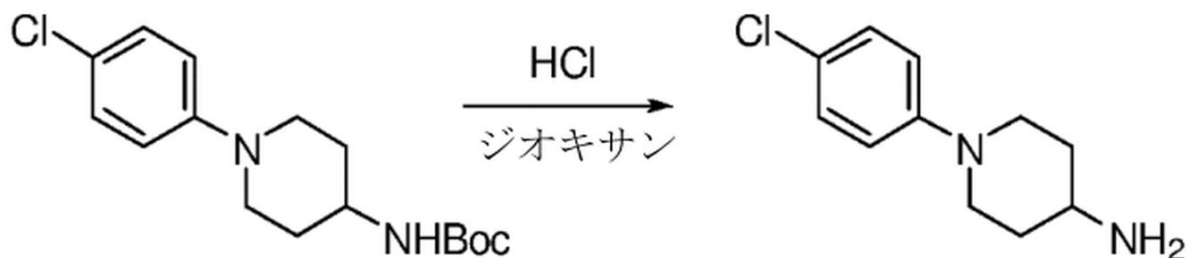
CH_2Cl_2 (20 mL) 中の (4-クロロフェニル) ボロン酸 (1.56 g、9.98 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.81 g、9.97 mmol)、*tert*-ブチル N-(ピペリジン-4-イル)カルバメート (1 g、4.99 mmol)、および Et_3N (4.04 g、39.92 mmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、50 mL の H_2O を加えることによりクエンチし、 2×50 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc / ヘキサン (1:5) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2.5 g (161%) の表題化合物をオフホワイトの固体とし

て得た。LC-MS：(ES、m/z)：311。

【0623】

ステップ2. 1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-アミンの合成

【化207】



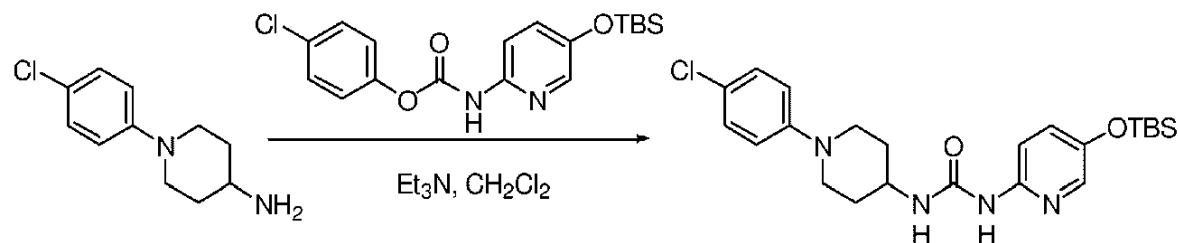
10

4N HCl/ジオキサン(4mL)および1, 4-ジオキサン(10mL)中の前のステップからの生成物(1g、3.22mmol)の溶液を、室温で4時間攪拌した。pHを、2N NaHCO₃で7に調整した。得られた溶液を、2×50mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、200mg(30%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS：(ES、m/z)：211

【0624】

ステップ3：3-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]尿素の合成

【化208】



30

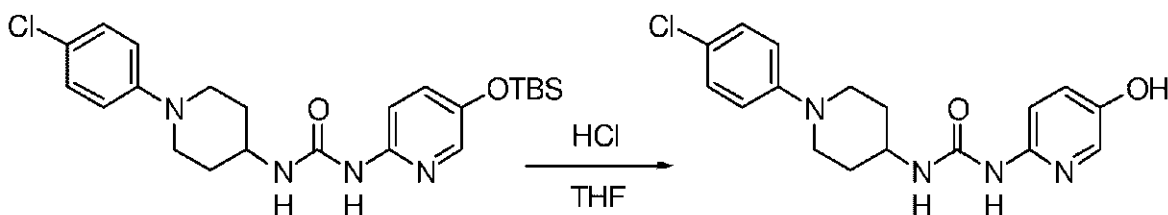
CH₂Cl₂(5mL)中の前のステップからの生成物(150mg、0.41mmol)、1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-アミン(87mg、0.41mmol、1.00当量)、およびEt₃N(126mg、1.25mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、20mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×20mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、180mg(95%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0625】

LC-MS：(ES、m/z)：461

ステップ4. 1-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素の合成

【化209】



40

THF(2mL)中の前のステップからの生成物(180mg、0.39mmol)の溶液に、攪拌しながら2N HCl水溶液(1mL)を滴下した。得られた溶液を、室温

50

で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(180mg)を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水(10 mM NH_4HCO_3)、およびACN(8分間で最大57.0%の30.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPPLCで精製し、82.8mg(61%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。
【0626】

LC-MS：(ES、m/z)：347

^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37(s、1H)、8.77(s、1H)、7.89(s、1H)、7.69(d、 $J=2.9\text{Hz}$ 、1H)、7.32~7.10(m、4H)、6.94(d、 $J=8.7\text{Hz}$ 、2H)、3.69(s、1H)、3.52(m、2H)、2.87(m、2H)、1.90(m、2H)、1.46(m、2H)。

10

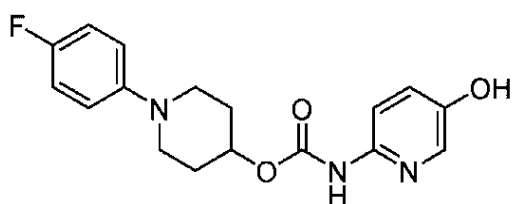
【0627】

スキームVII

実施例53

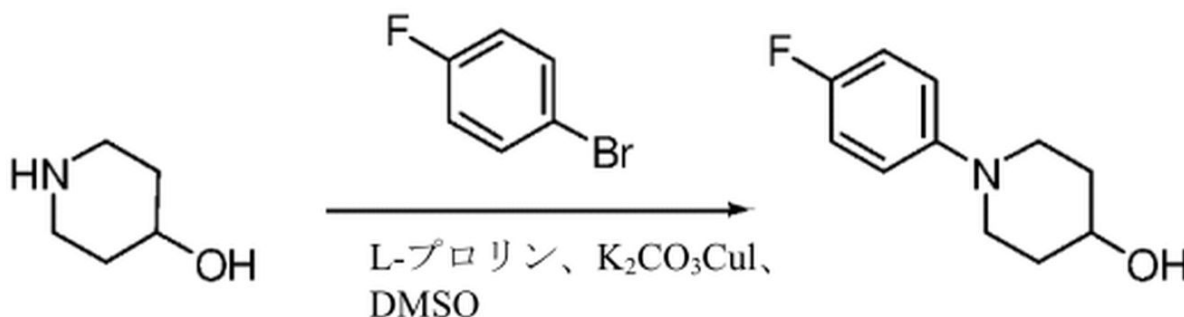
1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

【化210】



20

ステップ1. 1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール合成
【化211】



30

DMSO(20mL)中のピペリジン-4-オール(1g、9.89mmol)、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(1.74g、9.94mmol)、L-プロリン(1.15g)、 K_2CO_3 (2.76g、19.97mmol)、およびCuI(190mg、1.00mmol)の溶液を、 N_2 下で、80℃で16時間攪拌し、次いで冷却し、2×60mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(2：1)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、500mg(26%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

40

【0628】

LC-MS：(ES、m/z)：196

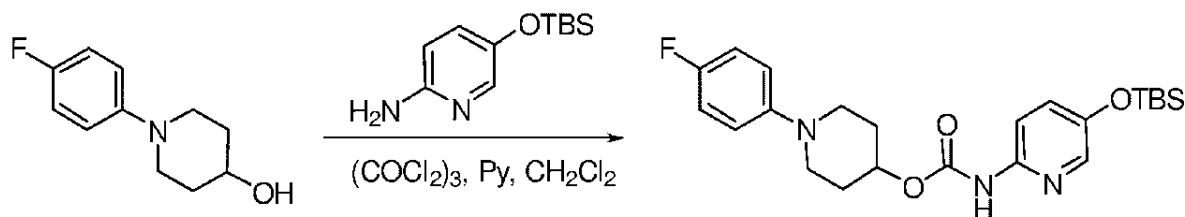
^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09~6.97(m、2H)、6.97~6.87(m、2H)、4.65(d、 $J=4.2\text{Hz}$ 、1H)、4.09(q、 $J=5.3\text{Hz}$ 、1H)、3.41(dt、 $J=11.7$ 、4.3Hz、2H)、3.16(d、 $J=5.1\text{Hz}$ 、2H)、2.76(ddd、 $J=12.7$ 、10.1、3.1Hz、2H)、1.46(dtd、 $J=13.0$ 、9.9、3.8Hz、2H)。

50

【0629】

ステップ2. 1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イルN- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] カルバメートの合成

【化212】



10

撹拌したトリホスゲン (385 mg、0.50 当量) を含むフラスコに、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の前のステップから生成物 (500 mg、2.56 mmol、1.00 当量) の溶液を、 0°C で1分間にわたり滴下し、続いて、ピリジン (1 mL) および CH_2Cl_2 (1 mL) の混合物を 0°C で2分間にわたり撹拌しながら滴下した。混合物の温度を、ゆっくり室温に上昇させ、撹拌を2時間続けた。混合物に、5-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-アミン (574 mg、2.56 mmol、1.00 当量) を加えた。得られた溶液を、室温で16時間撹拌し、次いで、 $2 \times 50\text{ mL}$ の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、200 mg (18%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

【0630】

LC-MS: (ES, m/z): 446

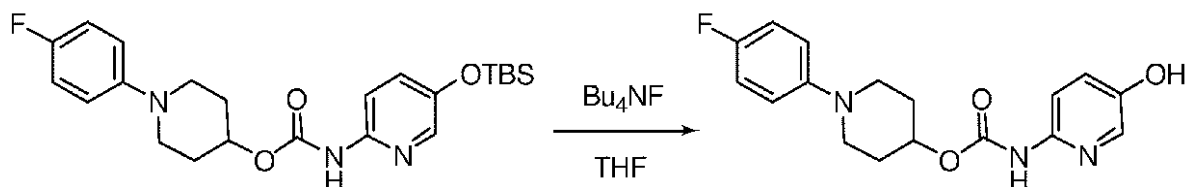
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H)、7.88 (dd, $J=3.0, 0.6\text{ Hz}$, 1H)、7.71 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H)、7.32 (dd, $J=8.9, 3.0\text{ Hz}$, 1H)、7.01 (ddt, $J=19.6, 6.9, 2.4\text{ Hz}$, 4H)、4.83 (dq, $J=8.5, 4.1\text{ Hz}$, 1H)、3.43 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H)、2.99 (ddd, $J=12.4, 8.9, 3.2\text{ Hz}$, 3H)、1.99 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 2H)、1.82~1.65 (m, 2H)、0.96 (s, 9H)、0.19 (s, 6H)。

30

【0631】

ステップ3. 1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イルN- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメートの合成

【化213】



40

THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、0.45 mmol)、および Bu_4NF (234 mg、7.13 mmol) の溶液を、室温で1時間撹拌し、次いで、20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、機器「B」; カラム「A」; 移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (7分間で最大58.0%の25.0% ACN) の条件で、分取-HPLCで精製し、75 mg (50%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0632】

LC-MS: (ES, m/z): 332

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H)、9.51 (s, 1H)、7.79 (dd, $J=3.0, 0.7\text{ Hz}$, 1H)、7.59 (d, $J=8.$

50

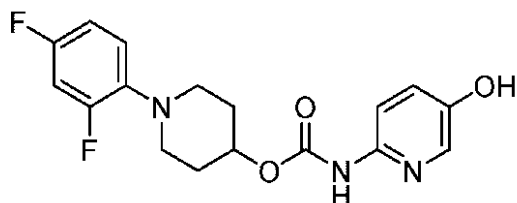
8 Hz、1 H)、7.16 (dd、J=8.9、3.0 Hz、1 H)、7.08~6.89 (m、4 H)、4.79 (dq、J=8.5、4.2 Hz、1 H)、3.47~3.35 (m、2 H)、2.95 (ddd、J=12.4、9.1、3.2 Hz、2 H)、1.95 (s、2 H)、1.69 (dtd、J=12.5、8.8、3.7 Hz、2 H)。

【0633】

実施例 54

1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの

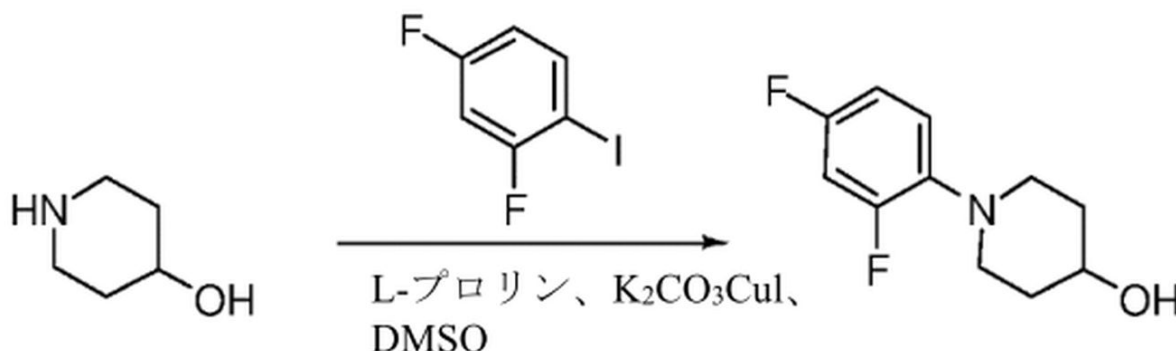
【化214】



10

ステップ1. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オール

【化215】



20

DMSO (20 mL) 中のピペリジン-4-オール (1 g、9.89 mmol)、L-プロリン (1.15 g)、K₂CO₃ (2.76 g、19.97 mmol)、2,4-ジフルオロ-1-ヨードベンゼン (2.4 g、10.00 mmol)、および CuI (190 mg、1.00 mmol) の溶液を、N₂ 下で、80℃で16時間攪拌し、冷却した。得られた固体を、濾過により除去し、EtOAc で洗浄した。混合濾液を真空内で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、800 mg (38%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

【0634】

LC-MS: (ES, m/z): 214

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21~6.91 (m、3 H)、4.68 (d、J=4.2 Hz、1 H)、3.59 (dq、J=8.7、4.4 Hz、1 H)、3.14 (dt、J=10.1、4.2 Hz、2 H)、2.75~2.67 (m、2 H)、1.86~1.80 (m、2 H)、1.53 (ddt、J=12.7、9.2、4.7 Hz、2 H)。

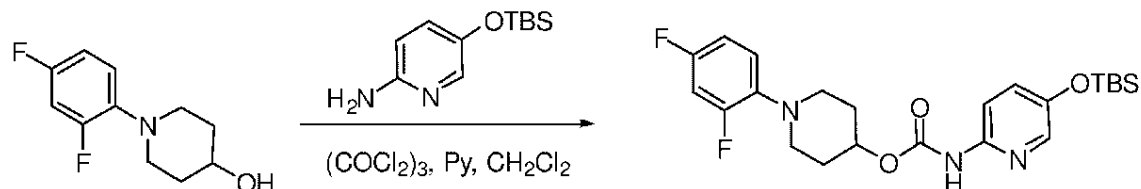
40

【0635】

ステップ2. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

50

【化 2 1 6】



CH₂Cl₂ (10 mL) 中のトリホスゲン (352 mg)、および前のステップからの生成物 (500 mg、2.34 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ (1 mL) 中のピリジン (1 mL) の溶液を 0℃ で加えた。混合物の温度をゆっくり室温に上昇させ、攪拌を 2 時間継続した。これに、5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (525 mg、2.34 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を、水でクエンチし、2×50 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、720 mg (66%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0636】

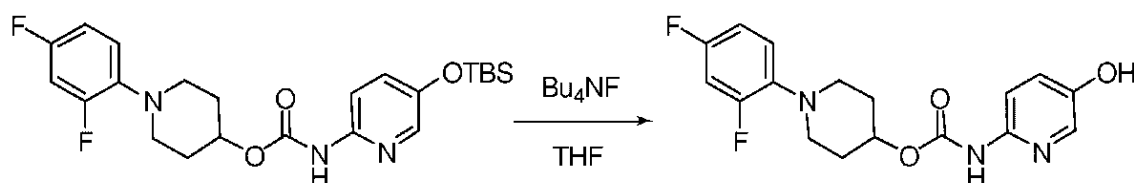
LC-MS: (ES, m/z): 464

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H)、7.86 (dd, J=3.0, 0.7 Hz, 1H)、7.73~7.64 (m, 1H)、7.30 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、7.25~6.93 (m, 3H)、4.79 (dt, J=8.4, 4.3 Hz, 1H)、3.25~3.11 (m, 2H)、2.87 (t, J=9.2 Hz, 2H)、1.99 (s, 2H)、1.77 (td, J=8.8, 4.0 Hz, 2H)、0.93 (s, 9H)、0.17 (s, 6H)。

【0637】

ステップ 3.1 - (2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの合成

【化 2 1 7】



THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (300 mg、0.65 mmol)、および Bu₄NF (337 mg、10.27 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH (20:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。粗生成物 (300 mg) を、機器「B」; カラム「A」; 移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃)、および ACN (7 分間で最大 55.0% の 38.0% ACN); 検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、45.2 mg (20%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0638】

LC-MS: (ES, m/z): 350

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H)、9.55 (s, 1H)、7.81 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.60 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.26~7.16 (m, 2H)、7.16~7.09 (m, 1H)、7.09~6.93 (m, 1H)、4.79 (tt, J=8.2, 3.9 Hz, 1H)、3.19 (

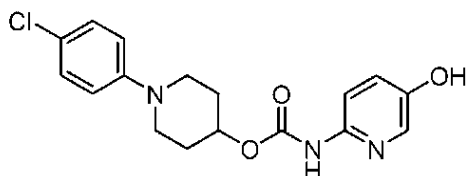
d t、 $J=11.0$ 、 4.4 Hz、 $2H$)、 2.89 (t d、 $J=8.9$ 、 4.6 Hz、 $2H$)、 2.02 (d、 $J=12.1$ Hz、 $2H$)、 1.76 (d t d、 $J=12.4$ 、 8.6 、 3.6 Hz、 $2H$)。

【0639】

実施例 55

1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

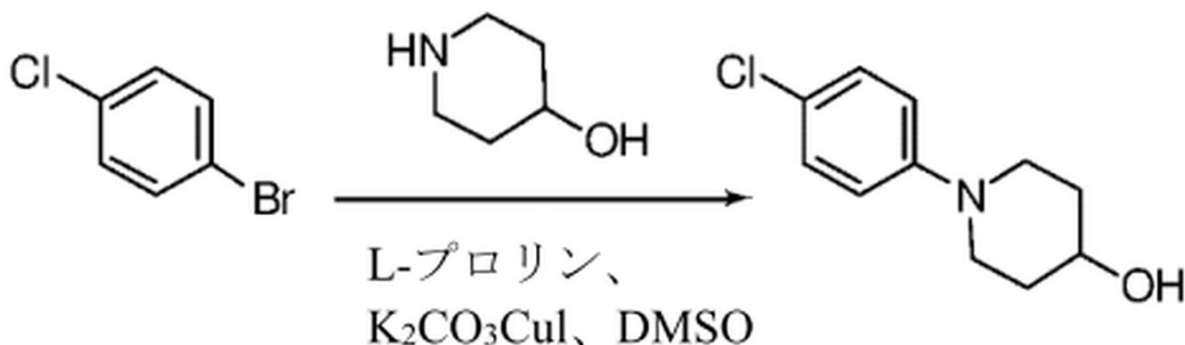
【化218】



10

ステップ1. 1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール合成

【化219】



20

DMSO (20 mL) 中の1-ブロモ-4-クロロベンゼン (760 mg、3.97 mmol)、 K_2CO_3 (1.1 g、7.96 mmol)、ピペリジン-4-オール (404 mg、3.99 mmol)、L-プロリン (460 mg)、およびCuI (76 mg、0.40 mmol) の溶液を、 N_2 下で、 $80^\circ C$ で16時間攪拌し、次いで冷却し、 2×60 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、560 mg (67%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

【0640】

LC-MS: (ES, m/z): 212

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29~7.10 (m, 2H)、7.03~6.85 (m, 2H)、4.76~4.56 (m, 1H)、4.09 (s, 1H)、3.49 (d t、 $J=12.7$ 、 4.4 Hz、 $2H$)、2.83 (d d d、 $J=12.9$ 、 10.0 、 3.1 Hz、 $2H$)、1.89~1.71 (m, 2H)、1.43 (d t d、 $J=13.0$ 、 9.8 、 3.8 Hz、 $2H$)。

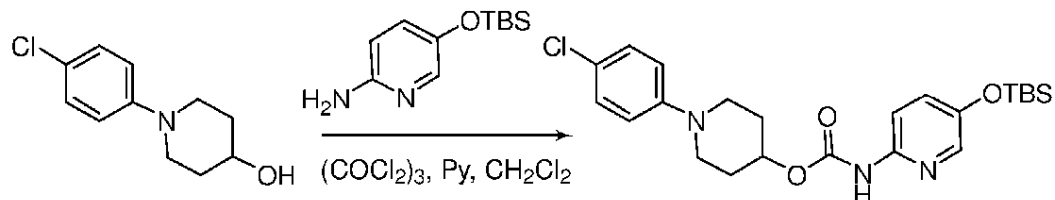
40

【0641】

ステップ2. 1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

50

【化220】



CH₂Cl₂ (10 mL) 中のトリホスゲン (398 mg) の溶液に、CH₂Cl₂ (15 mL) 中の前のステップから生成物 (500 mg、2.56 mmol) の溶液を、1 分間にわたり滴下し、続いて、CH₂Cl₂ (1 mL) 中のピリジン (1 mL) の溶液を、2 分間にわたり攪拌しながら滴下した。混合物の温度をゆっくり室温に上昇させ、攪拌を 2 時間継続し、次いで、5-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-アミン (300 mg、1.34 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌を続けた。得られた溶液を、2×20 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、280 mg (23%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0642】

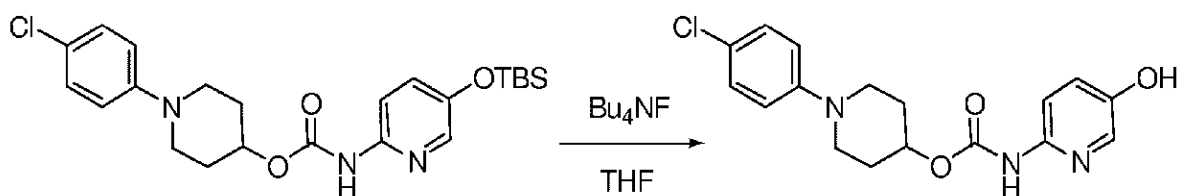
LC-MS: (ES, m/z): 462

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H)、7.88 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.71 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.32 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H)、7.23 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.97 (td, J=4.8, 2.5 Hz, 2H)、4.85 (dt, J=8.4, 4.4 Hz, 1H)、3.57~3.48 (m, 2H)、3.25~2.82 (m, 2H)、1.98 (d, J=9.4 Hz, 2H)、1.92~1.47 (m, 2H)、0.95 (s, 9H)、0.19 (s, 6H)。

【0643】

ステップ3. 1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの合成

【化221】



THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (280 mg、0.61 mmol)、および Bu₄NF (317 mg、1.21 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、混合し、真空下で濃縮した。粗生成物 (280 mg) を、機器「B」；カラム「A」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7 分間で最大 64.0% の 35.0% ACN)；検出器、UV254/220 nm の条件で、分取-HP LC で精製し、81.2 mg (39%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0644】

LC-MS: (ES, m/z): 348

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、7.82~7.75 (m, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.26~7.11 (m, 3H)、7.01~6.90 (m, 2H)、4.80 (dt, J=8.4, 4.3 Hz, 1H)、3.54~3.42 (m, 2H)、3.10~2.9

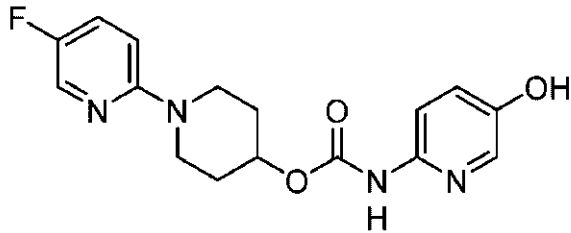
5 (m、2H)、1.93 (m、2H)、1.68 (td、J=8.8、4.0 Hz、2H)。

【0645】

実施例56

1-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)

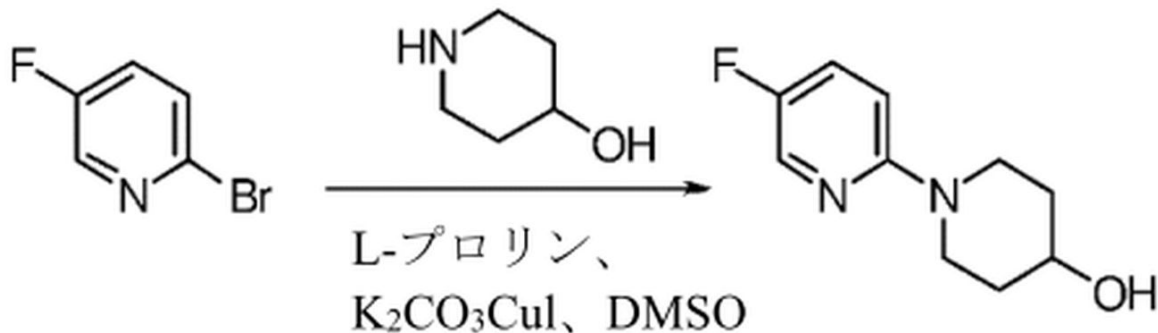
【化222】



10

ステップ1. 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール

【化223】



20

DMSO (20 mL) の2-ブロモ-5-フルオロピリジン (900 mg、5.11 mmol)、CuI (100 mg、0.53 mmol)、プロリン (600 mg)、K₂CO₃ (1.38 g、9.98 mmol)、およびピペリジン-4-オール (516 mg、5.11 mmol) の溶液を、80℃で16時間攪拌し、次いで2×60 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、300 mg (30%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

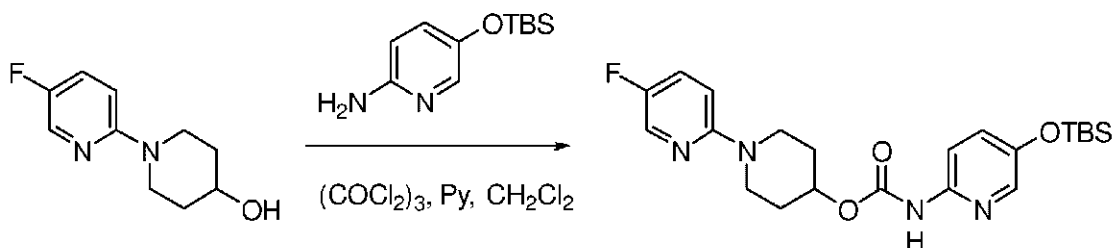
30

【0646】

LC-MS: (ES, m/z): 197

ステップ2. 1-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成
【化224】

40



CH₂Cl₂ (5 mL) 中のトリホスゲン (0.5 当量) (300 mg) に、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の前のステップから生成物 (300 mg、1.53 mmol) の溶液を、

50

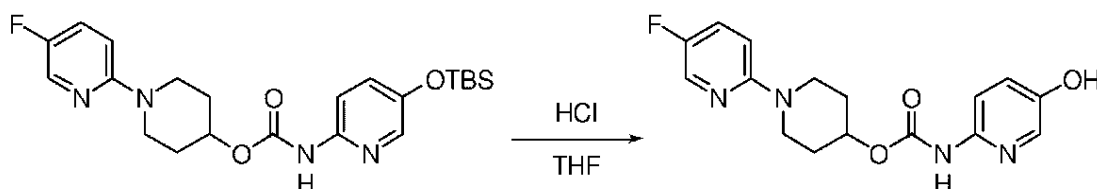
0℃で1分間にわたり滴下し、続いて、CH₂Cl₂ (2 mL) 中のピリジン (1 mL) の溶液を、0℃で2分間にわたり攪拌しながら滴下した。混合物の温度を、ゆっくり室温に上昇させ、攪拌を2時間続けた。混合物に、5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (171 mg、0.76 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、30 mL のH₂Oを加えることによりクエンチし、2×40 mL のEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、200 mg (29%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0647】

LC-MS: (ES, m/z): 447

ステップ3. 1-[(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート]の合成

【化225】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、0.45 mmol) の溶液に、室温で2N HCl水溶液 (1 mL) を少量ずつ加えた。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN (8分間で最大56.0%の25.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、31.9 mg (21%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0648】

LC-MS: (ES, m/z): 333.3

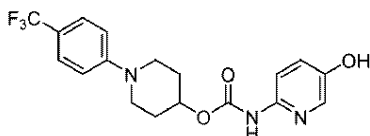
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H)、9.55 (s, 1H)、8.06 (d, J=3.1 Hz, 1H)、7.78 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.47 (ddd, J=9.3, 8.3, 3.2 Hz, 1H)、7.16 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、6.89 (dd, J=9.4, 3.4 Hz, 1H)、4.85 (dt, J=8.6, 4.5 Hz, 1H)、3.92~3.80 (m, 2H)、3.28~3.22 (m, 2H)、1.95~1.84 (m, 2H)、1.59~1.54 (m, 2H)。

【0649】

実施例57

1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

【化226】



ステップ1. 1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール]の合成

10

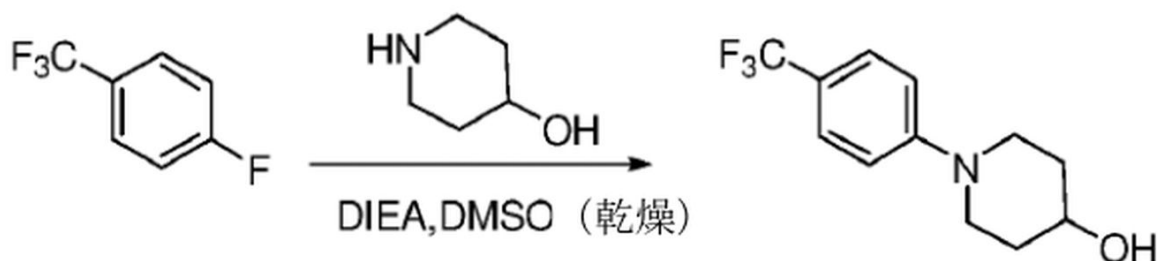
20

30

40

50

【化 2 2 7】



10

乾燥 DMSO (20 mL) 中の 1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (820 mg、5.00 mmol)、ピペリジン-4-オール (505 mg、4.99 mmol)、および DIEA (1.29 g、9.98 mmol) の溶液を、80℃で 16 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、2×60 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、460 mg (38%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0650】

LC-MS: (ES, m/z): 246

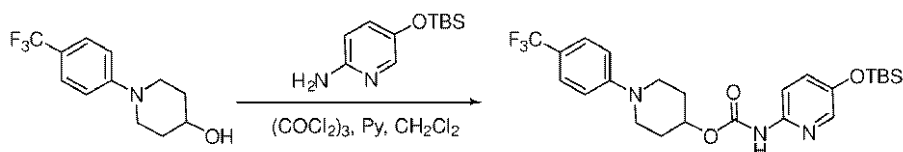
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52~7.42 (m, 2H)、7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H)、4.70 (d, J=4.3 Hz, 1H)、4.09 (q, J=5.3 Hz, 1H)、3.66 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 2H)、2.99 (ddd, J=13.1, 9.9, 3.1 Hz, 2H)、1.86~1.68 (m, 2H)、1.41 (dtd, J=12.9, 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

20

【0651】

ステップ 2. 1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

【化 2 2 8】



30

CH₂Cl₂ (5 mL) 中のトリホスゲン (280 mg) に、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の前のステップから生成物 (460 mg、1.88 mmol) の溶液を、0℃で 1 分間にわたり滴下し、続いて、ピリジン (1 mL) および CH₂Cl₂ (1 mL) の混合物を、0℃で 2 分間にわたり攪拌しながら滴下した。混合物の温度を、ゆっくり室温に上昇させ、攪拌を 2 時間続けた。混合物に、5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (224 mg、1.00 mmol、0.60 当量) を加えた。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで、2×60 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、260 mg (28%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

40

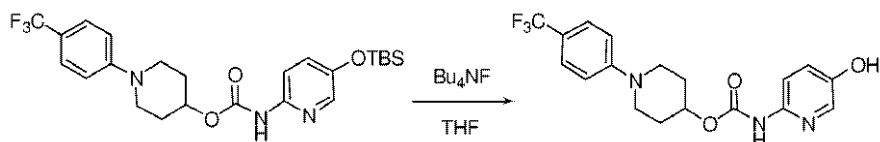
【0652】

LC-MS: (ES, m/z): 496

ステップ 3. 1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメートの合成

50

【化 2 2 9】



THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (260 mg、0.52 mmol) の溶液に、室温で Bu₄NF (274 mg) を加えた。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、真空下で濃縮した。粗生成物 (260 mg) を、機器「B」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 65.0% の 35.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、54.8 mg (27%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0653】

LC-MS: (ES, m/z): 382

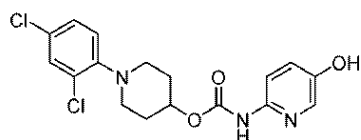
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、7.79 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.17 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、4.86 (dt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H)、3.70~3.58 (m, 2H)、3.27~3.12 (m, 2H)、1.93 (s, 2H)、1.64 (m, 2H)。

【0654】

実施例 58

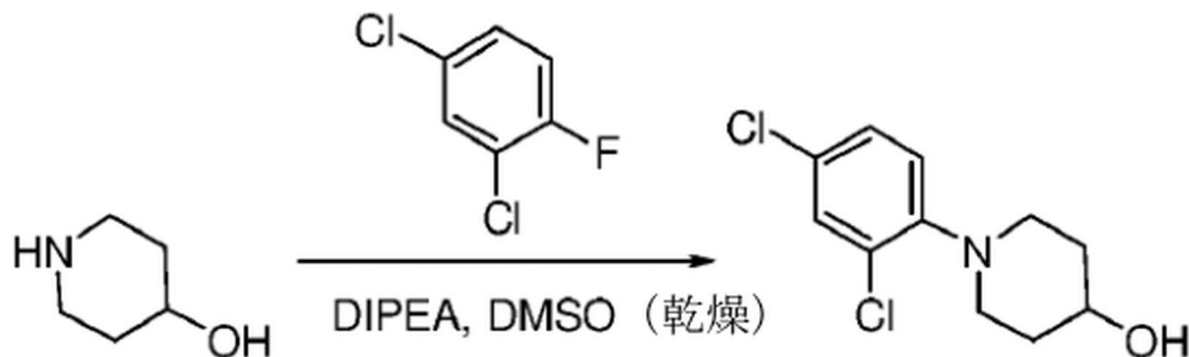
1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

【化 2 3 0】



ステップ 1. 1-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-オール

【化 2 3 1】



乾燥 DMSO (20 mL) 中のピペリジン-4-オール (1.01 g、9.99 mmol)、2,4-ジクロロ-1-フルオロベンゼン (1.65 g、10.00 mmol)、および DIEA (2.58 g) の溶液を、80 °C で 16 時間攪拌し、次いで冷却し、2 × 50 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / ヘキサン (2 : 1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、110 mg (4%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0655】

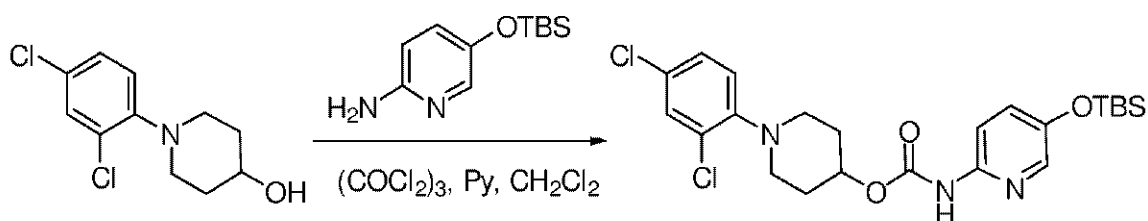
LC-MS: (ES, m/z): 246

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.32 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、4.70 (d, $J=4.2$ Hz, 1H)、3.61 (tt, $J=8.6, 4.3$ Hz, 1H)、3.13 (dt, $J=10.2, 4.2$ Hz, 2H)、2.70 (ddd, $J=12.1, 9.7, 2.9$ Hz, 2H)、1.91~1.72 (m, 2H)、1.54 (dtd, $J=12.7, 9.2, 3.6$ Hz, 2H)。

【0656】

ステップ2. 1- (2, 4-ジクロロフェニル) ピペリジン-4-イル N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] カルバメートの合成

【化232】

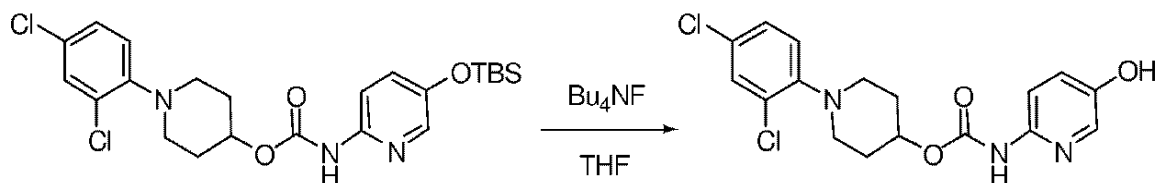


CH_2Cl_2 (5 mL) 中のトリホスゲン (67 mg) に、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の前のステップから生成物 (110 mg, 0.45 mmol) の溶液を、1分間にわたり攪拌しながら滴下し、続いて、 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 中のピリジン (0.5 mL) の溶液を、1分間にわたり攪拌しながら滴下した。混合物の温度を、ゆっくり室温に上昇させ、攪拌を2時間続けた。混合物に、5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-アミン (100 mg, 0.45 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、 2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、160 mg (72%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 496。

【0657】

ステップ3. 1- (2, 4-ジクロロフェニル) ピペリジン-4-イル N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメートの合成

【化233】



THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (160 mg, 0.32 mmol)、および Bu_4NF (169 mg, 0.65 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、20 mL の H_2O で希釈し、 2×30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物 (160 mg) を、機器「A」; カラム「E」; 移動相、水 (0.05% TFA) および ACN (7分間で最大37.0%の5.0% ACN); 検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、58.3 mg (47%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0658】

LC-MS: (ES, m/z): 382

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H)、9.55 (s

、1 H)、7.79 (d、 $J=2.9$ Hz、1 H)、7.59 (d、 $J=8.9$ Hz、1 H)、7.52 (d、 $J=2.5$ Hz、1 H)、7.35 (dd、 $J=8.6$ 、 2.5 Hz、1 H)、7.25~7.0 (m、2 H)、4.80 (tt、 $J=8.1$ 、 3.9 Hz、1 H)、3.23~3.09 (m、2 H)、2.86 (ddd、 $J=11.8$ 、 8.6 、 3.1 Hz、2 H)、2.00 (ddt、 $J=10.0$ 、 6.9 、 4.2 Hz、2 H)、1.75 (dtd、 $J=12.2$ 、 8.4 、 3.5 Hz、2 H)。

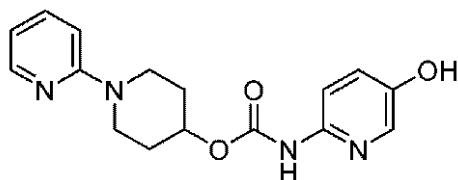
【0659】

実施例 59

1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルN-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)カルバメート

10

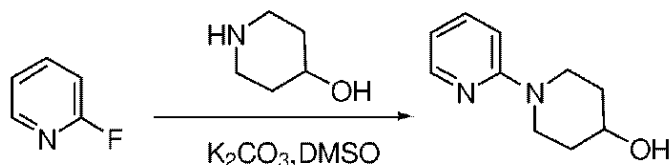
【化234】



ステップ1. 1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール合成

【化235】

20



DMSO (30 mL) 中の2-フルオロピリジン (970 mg、9.99 mmol)、ピペリジン-4-オール (1.01 g、9.99 mmol)、および K_2CO_3 (2.76 g、19.97 mmol) の混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、 2×100 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、690 mg (39%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

30

【0660】

LC-MS: (ES、 m/z): 179

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.08 (ddd、 $J=4.9$ 、 2.1 、 0.9 Hz、1 H)、7.49 (ddd、 $J=8.9$ 、 7.1 、 2.1 Hz、1 H)、6.81 (dd、 $J=8.6$ 、 0.9 Hz、1 H)、6.57 (ddd、 $J=7.1$ 、 4.8 、 0.8 Hz、1 H)、4.67 (d、 $J=4.3$ Hz、1 H)、4.04~3.93 (m、2 H)、3.69 (tq、 $J=8.5$ 、 4.1 Hz、1 H)、3.05 (ddd、 $J=13.3$ 、 10.2 、 3.1 Hz、2 H)、1.76 (dq d、 $J=10.0$ 、 3.6 、 1.7 Hz、2 H)、1.40~1.29 (m、2 H)。

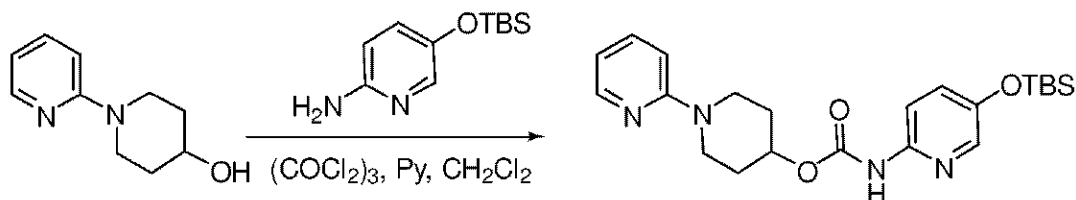
40

【0661】

ステップ2. 1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イルN-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメートの合成

50

【化236】



CH₂Cl₂ (10 mL) 中のトリホスゲン (581 mg) に、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の前のステップから生成物 (690 mg、3.87 mmol) の溶液を、1 分間にわたり攪拌しながら滴下し、続いて、CH₂Cl₂ (1 mL) 中のピリジン (1 mL) の溶液を、2 分間にわたり攪拌しながら滴下した。混合物の温度を、ゆっくり室温に上昇させ、攪拌を 2 時間続けた。混合物に、5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (300 mg、1.34 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を、2×50 mL の CH₂Cl₂ で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、500 mg (30%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0662】

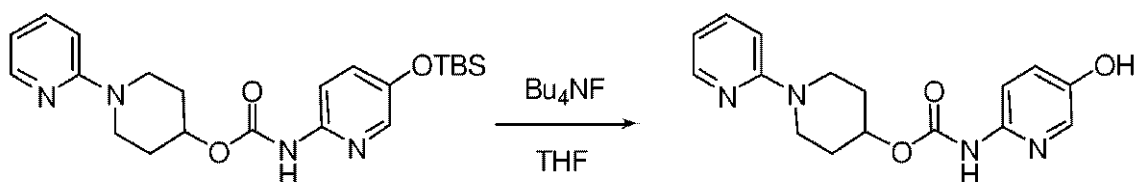
LC-MS: (ES, m/z): 429

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H)、8.09 (dd, J=4.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H)、7.94~7.81 (m, 1H)、7.77~7.66 (m, 1H)、7.50 (ddd, J=8.9, 7.1, 2.0 Hz, 1H)、7.38~7.28 (m, 1H)、6.85 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.59 (ddd, J=7.1, 4.9, 0.8 Hz, 1H)、4.88 (dt, J=8.5, 4.4 Hz, 1H)、4.02~3.86 (m, 2H)、3.31 (m, 2H)、1.92 (d, J=12.9 Hz, 2H)、1.57 (dtd, J=12.7, 8.8, 3.8 Hz, 2H)、0.93 (d, J=2.7 Hz, 9H)、0.17 (d, J=3.6 Hz, 6H)。

【0663】

ステップ 3. 1- (ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメートの合成

【化237】



前のステップからの生成物 (250 mg、0.58 mmol)、および Bu₄NF (304 g、1.16 mol)、THF (6 mL) の溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次いで、30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH (20:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。粗生成物 (250 mg) を、機器「B」；カラム「D」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 50.0% の 8.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、83 mg (45%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0664】

LC-MS: (ES, m/z): 315

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H)、9.52 (s

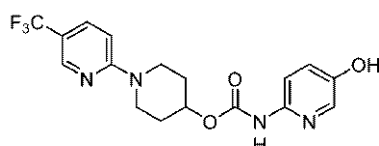
、1 H)、8.09 (ddd、 $J=4.9$ 、 2.0 、 0.8 Hz、1 H)、7.79 (d、 $J=2.9$ Hz、1 H)、7.59 (d、 $J=8.9$ Hz、1 H)、7.50 (ddd、 $J=8.9$ 、 7.1 、 2.1 Hz、1 H)、7.16 (dd、 $J=8.9$ 、 3.0 Hz、1 H)、6.89~6.79 (m、1 H)、6.59 (ddd、 $J=7.1$ 、 4.8 、 0.8 Hz、1 H)、4.87 (tt、 $J=8.3$ 、 3.9 Hz、1 H)、3.94 (dt、 $J=13.3$ 、 4.8 Hz、2 H)、3.36~3.21 (m、2 H)、1.98~1.83 (m、2 H)、1.56 (dtd、 $J=12.7$ 、 8.8 、 3.7 Hz、2 H)。

【0665】

実施例60

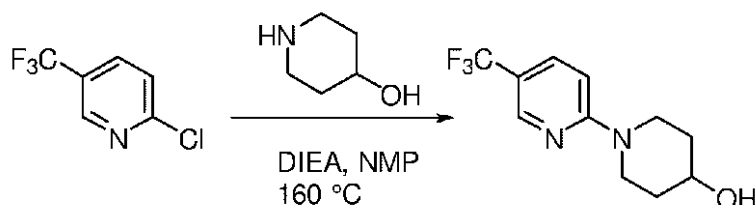
1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメート

【化238】



ステップ1. 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-オール

【化239】



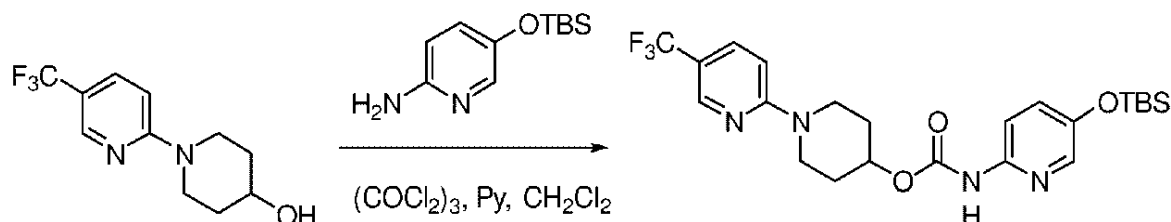
NMP (10 mL) 中の2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン (1.8 g、9.92 mmol)、ピペリジン-4-オール (1 g、9.89 mmol)、およびDIEA (2.6 g、20.12 mmol) の溶液を、160 °Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水を加えた。次いで、混合物を2×50 mLのEtOAcで抽出し、混合有機層を真空内で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (2:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.2 g (49%) の表題化合物を固体として得た。

【0666】

LC-MS: (ES、m/z): 247

ステップ2. 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] カルバメートの合成

【化240】



CH₂Cl₂ (5 mL) 中のトリホスゲン (0.5 当量) (300 mg、1.00 当量) に、CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前のステップから生成物 (492 mg、2.00 mmol) の溶液を、0 °Cで攪拌しながら滴下し、続いて、CH₂Cl₂ (5 mL) 中のピリ

ジン（1 mL）を、0℃で攪拌しながら滴下し、続いて5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン（224 mg、1.00 mmol）を加えた。得られた溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで、10 mLのH₂Oを加えることによりクエンチし、2×20 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（2：1）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、100 mg（10%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

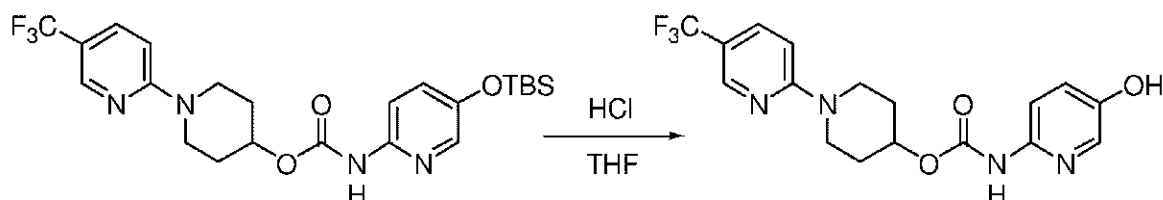
【0667】

LC-MS：（ES、m/z）：497

ステップ3. 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イルN- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) カルバメートの合成

10

【化241】



2 N HCl水溶液（1 mL）およびTHF（2 mL）中の前のステップからの生成物（100 mg、0.20 mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物（100 mg）を、

20

機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN（8分間で最大57.0%の30.0% ACN）；検出器、UV254／220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、23 mg（30%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0668】

LC-MS：（ES、m/z）：383.0

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.72（s、1H）、9.54（s、1H）、8.39（s、1H）、7.79～7.76（m、2H）、7.59（d、J=8.9 Hz、1H）、7.16（dd、J=8.9、3.0 Hz、1H）、6.99（d、J=9.1 Hz、1H）、4.91（dt、J=8.0、4.5 Hz、1H）、4.00（d、J=13.6 Hz、2H）、3.55～3.42（m、2H）、1.99～1.91（m、2H）、1.64～1.50（m、2H）。

30

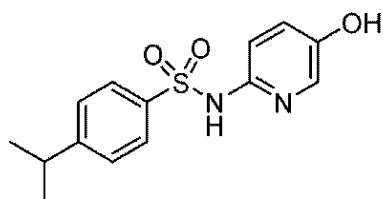
【0669】

スキームVIIII

実施例61

N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -4- (プロパン-2-イル) ベンゼン-1-スルホンアミド

【化242】

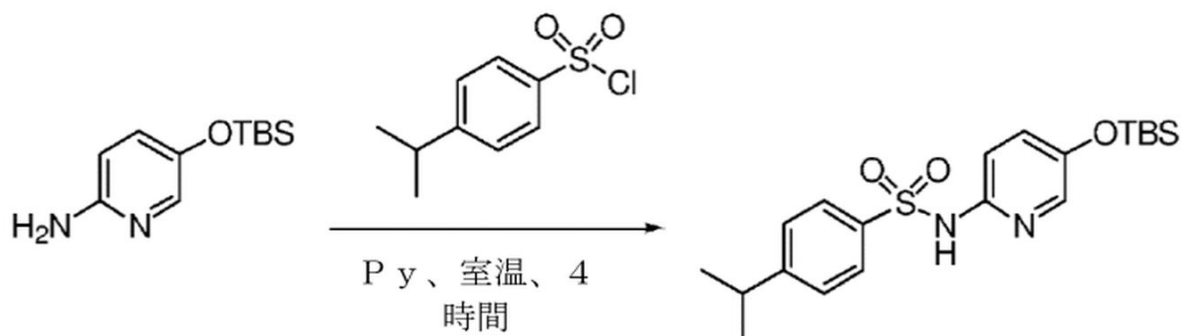


40

ステップ1：N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -4- (プロパン-2-イル) ベンゼン-1-スルホンアミドの合成

50

【化 2 4 3】



10

5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (224 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド (218 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、およびピリジン (4 mL) の溶液を、室温で 4 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、300 mg (74%) の表題化合物を白色固体として得た。

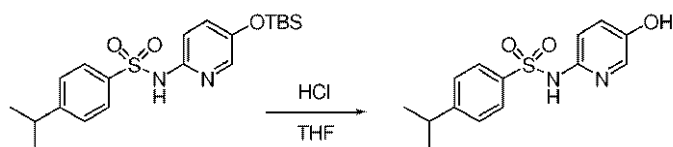
【0670】

LC-MS (ES, m/z): 406

ステップ 2: N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミドの合成

20

【化 2 4 4】



2N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (4 mL) 中の前のステップから生成物 (300 mg、0.74 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、機器「B」; カラム、SunFire C18 OBD 分取カラム、100 & #65533;、5 μm、19 mm X 250 mm; 移動相、水 (0.1% FA)、および ACN (7 分間で最大 68.0% の 35.0% ACN); 検出器、uv 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、137 mg (64%) の表題化合物を白色固体として得た。

30

【0671】

LC-MS: (ES, m/z): 292

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H)、9.64 (s, 1H)、7.79~7.70 (m, 3H)、7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.15 (d, J=8.8, 3.0 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H)、2.94 (m, 1H)、1.19 (d, J=6 Hz, 6H)。

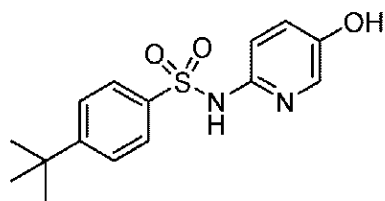
40

【0672】

実施例 62

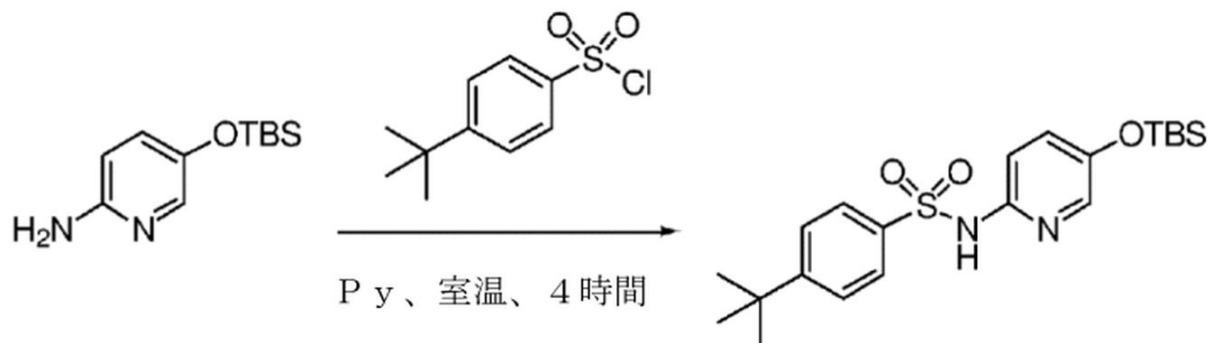
4-tert-ブチル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミド

【化 2 4 5】



ステップ 1：4-tert-ブチル-N-〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕ベンゼン-1-スルホンアミドの合成

【化 2 4 6】



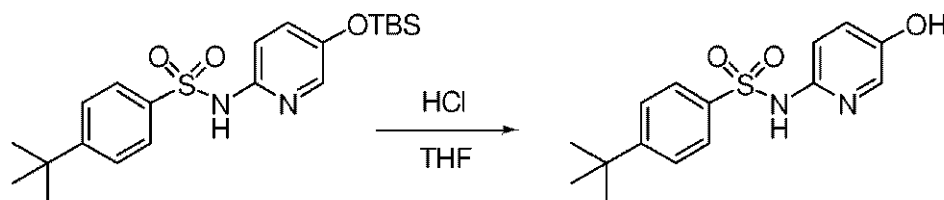
ピリジン (5 mL) 中の 5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-アミン (224 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、および 4-tert-ブチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (232 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 4 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、230 mg (55%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0673】

LC-MS: (ES, m/z): 421

ステップ 2：4-tert-ブチル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミドの合成

【化 2 4 7】



2N HCl (1 mL) および THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (230 mg、0.55 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を、機器「B」；カラム、SunFire C18 OBD 分取カラム、100 & # 65533；、5 μm、19 mm X 250 mm；移動相、水 (0.1% FA)、および ACN (7 分間で最大 80.0% の 30.0% ACN)；検出器、uv 254/220 nm の条件で、分取-HP LC で精製し、128.2 mg (77%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0674】

LC-MS: (ES, m/z): 306

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H)、9.64 (s, 1H)、7.78~7.72 (m, 2H)、7.61~7.54 (m, 2H)、7.

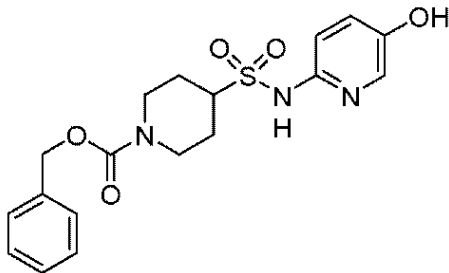
1.5 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)。

【0675】

実施例 63

ベンジル 4-[(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)スルファモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート

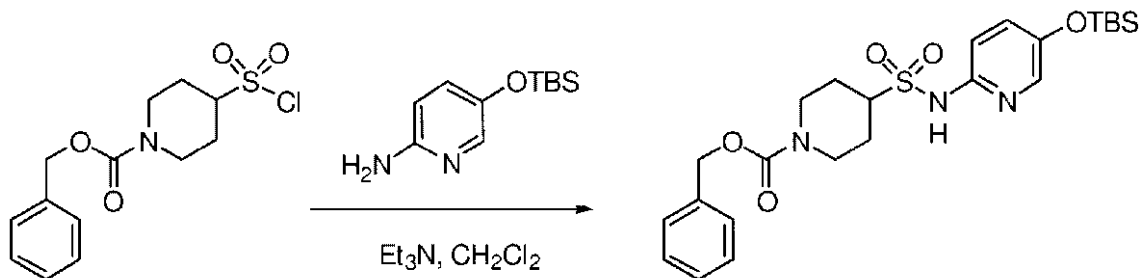
【化248】



10

ステップ1. ベンジル 4-[(5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル)スルファモイル]ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化249】



20

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (105 mg, 0.47 mmol)、 Et_3N (150 mg, 1.48 mmol) の溶液に、ベンジル 4-(クロロスルホニル)-ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg, 0.47 mmol) を、 0°C で少量ずつ加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、 2×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、 EtOAc /ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、180 mg (75%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

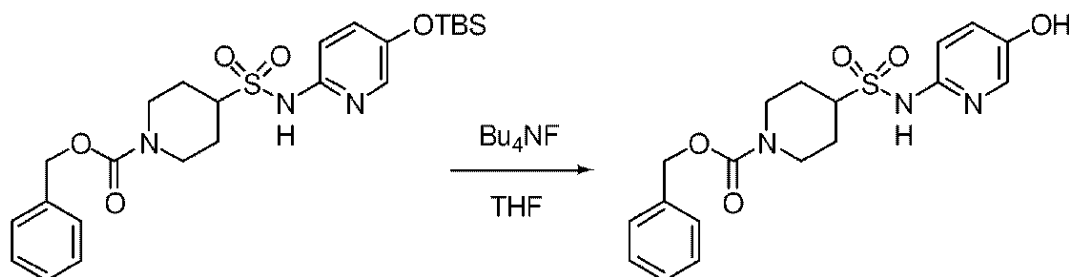
30

【0676】

LC-MS: (ES, m/z): 506

ステップ2. ベンジル 4-[(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)スルファモイル]ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化250】



40

THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (180 mg, 0.36 mmol)、

50

および Bu₄ (186 mg、0.71 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃)、および ACN (8分間で最大 46.0% の 28.0% ACN) の条件で、分取-HPLC で精製し、71.5 mg の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0677】

LC-MS: (ES, m/z): 392

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 2H)、7.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H)、7.42~7.24 (m, 5H)、7.16 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)、4.06 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、3.64~3.56 (m, 1H)、2.84 (s, 2H)、1.99 m, 2H)、1.51 (m, 2H)。

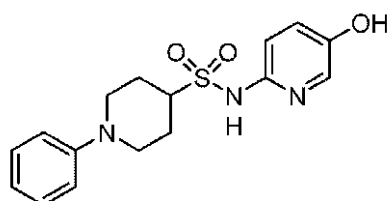
10

【0678】

実施例 64

N-〔5-ヒドロキシピリジン-2-イル〕-1-フェニルピペリジン-4-スルホンアミド

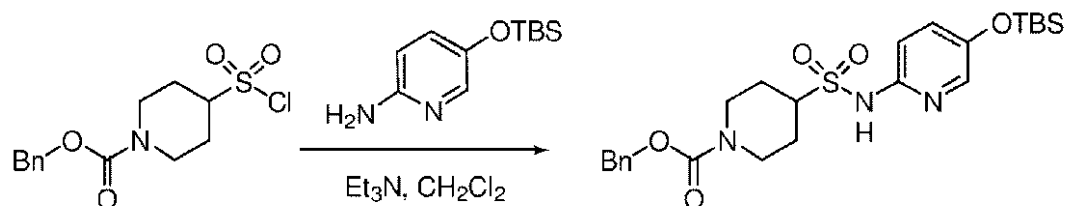
【化251】



20

ステップ1. ベンジル 4-〔〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕スルファモイル〕ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化252】



30

5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-アミン (2.1 g、9.36 mmol) および Et₃N (2.8 g、28.46 mmol) の混合物に、CH₂Cl₂ (30 mL) 中のベンジル 4-(クロロスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3 g、9.44 mmol) の溶液を、0℃で2分間にわたり加えた。得られた溶液を、0℃で2時間攪拌し、次いで、50 mL の H₂O を加えることによりクエンチし、2×100 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3.2 g (67%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

40

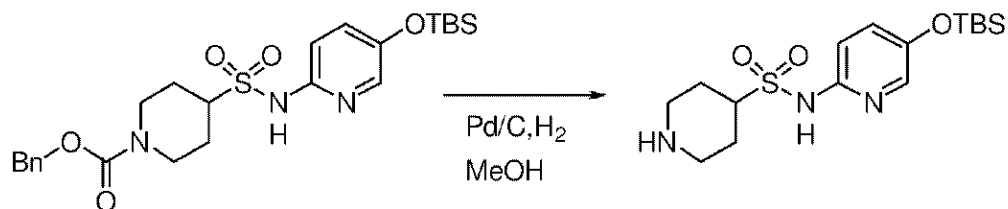
【0679】

LC-MS: (ES, m/z): 506

ステップ2. N-〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

50

【化 2 5 3】



MeOH (30 mL) 中の前のステップからの生成物 (3.2 g、6.33 mmol) の溶液を、H₂ 大気下で Pd/C (300 mg) で 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH (20:1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.26 g (54%) の表題化合物を淡褐色固体として得た。

【0680】

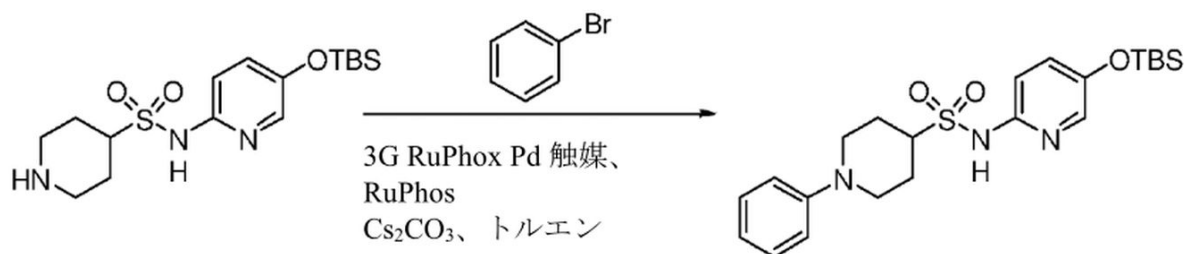
LC-MS: (ES, m/z): 372

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.28 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H)、6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H)、3.53 (t, J=11.9 Hz, 1H)、3.20~2.99 (m, 2H)、2.59~2.51 (m, 2H)、1.93 (d, J=12.5 Hz, 2H)、1.60 (qd, J=12.1, 3.9 Hz, 2H)、0.93 (s, 9H)、0.17 (s, 6H)。

【0681】

ステップ 3. N-[5-[(tert-butyldimethylsilyl)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-フェニルピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化 2 5 4】



トルエン (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (200 mg、0.54 mmol)、Cs₂CO₃ (352 mg、1.08 mmol)、ブロモベンゼン (1.68 g、10.70 mmol)、RuPhos (26 g)、および 3G RuPhox Pd 触媒 (45 mg) の混合物を、100℃で 16 時間攪拌し、次いで、20 mL の H₂O を加えることによりクエンチし、2×60 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、30 mg (12%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0682】

LC-MS: (ES, m/z): 448

ステップ 4. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1-フェニルピペリジン-4-スルホンアミドの合成

10

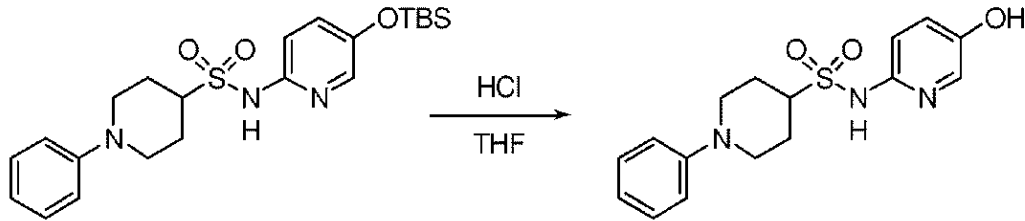
20

30

40

50

【化 2 5 5】



2 N H C l (1 m L) および T H F (2 m L) 中の前のステップからの生成物 (3 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (3 0 m g) を、機器「A」；カラム「E」；移動相、1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 水溶液、および A C N (7 分間で最大 5 0 . 0 % の 2 0 . 0 % A C N) の条件で、分取-H P L C で精製し、8 . 7 m g (3 9 %) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【 0 6 8 3】

L C - M S : (E S , m / z) : 3 3 4

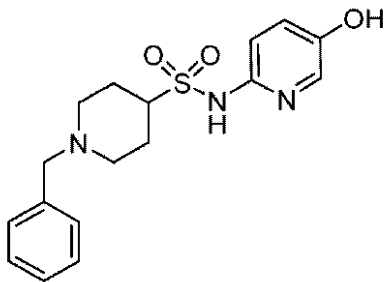
¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール-*d*₄) δ 7 . 7 8 (d , J = 2 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 2 8 ~ 7 . 1 1 (m , 3 H) 、 7 . 0 5 (d d , J = 8 . 8 , 0 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 0 2 ~ 6 . 9 2 (m , 2 H) 、 6 . 8 2 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) 、 3 . 7 7 (d , J = 1 2 . 6 H z , 2 H) 、 3 . 4 5 (t t , J = 1 2 . 0 , 3 . 8 H z , 1 H) 、 2 . 7 0 (m , 2 H) 、 2 . 1 9 (d , J = 1 2 . 6 H z , 2 H) 、 1 . 9 4 (m , 2 H) 。

【 0 6 8 4】

実施例 6 5

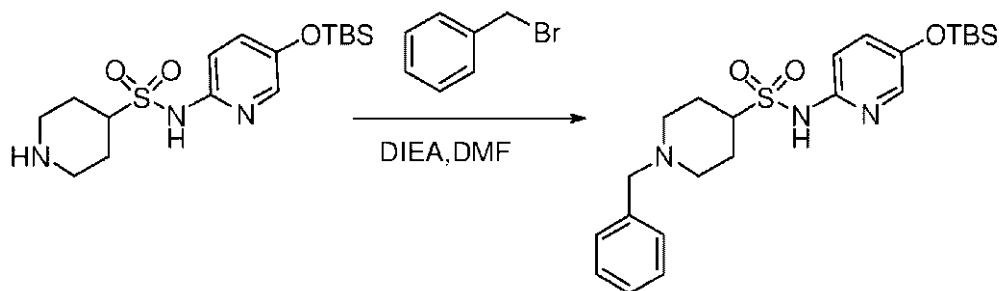
1-ベンジル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミド

【化 2 5 6】



ステップ 1 . 1-ベンジル-N-[5-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化 2 5 7】



D M F (1 0 m L) 中の N - [5 - [(*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - スルホンアミド (6 0 0 m g 、 1 . 6 1 m m o l 、

1.00当量)、(ブロモメチル)ベンゼン(247mg、1.44mmol、0.90当量)、およびDIEA(208mg、1.61mmol、1.00当量)の溶液を、0℃で2時間攪拌し、次いでH₂Oでクエンチし、2×30mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1/2)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、670mg(90%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0685】

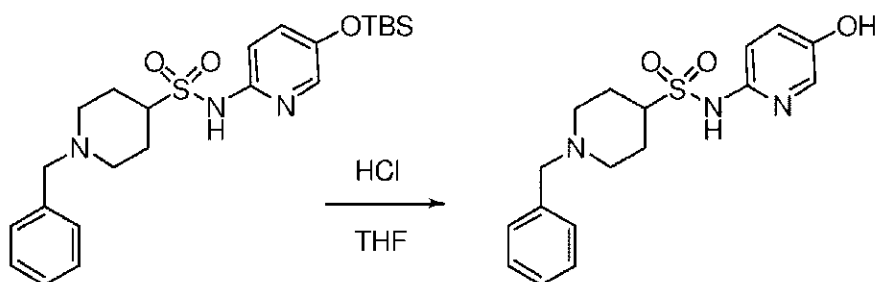
LC-MS:(ES、m/z):462

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 10.23(s、1H)、7.95(s、1H)、7.92~7.86(m、1H)、7.36~7.19(m、6H)、6.97(dd、J=8.7、0.6 Hz、1H)、3.45(s、2H)、2.73(d、J=0.6 Hz、4H)、1.92(s、2H)、1.74~1.60(m、2H)、0.94(s、9H)、0.19(s、6H)。

【0686】

ステップ2. 1-ベンジル-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化258】



2N HCl(1mL)およびTHF(4mL)中の前のステップからの生成物(200mg、0.43mmol、1.00当量)の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(200mg)を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10mM NH₄HCO₃水溶液、およびACN(8分間で最大47.0%の20.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、78.2mg(52%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0687】

LC-MS:(ES、m/z):348

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 9.70(br、2H)、7.82(d、J=2.9 Hz、1H)、7.39~7.21(m、5H)、7.16(dd、J=8.8、2.9 Hz、1H)、6.93(d、J=8.8 Hz、1H)、3.45(s、2H)、3.31(m、1H)、2.88(m、2H)、1.91(m、4H)、1.65(m、2H)。

【0688】

実施例66

1-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミド

10

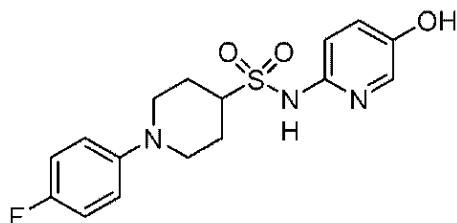
20

30

40

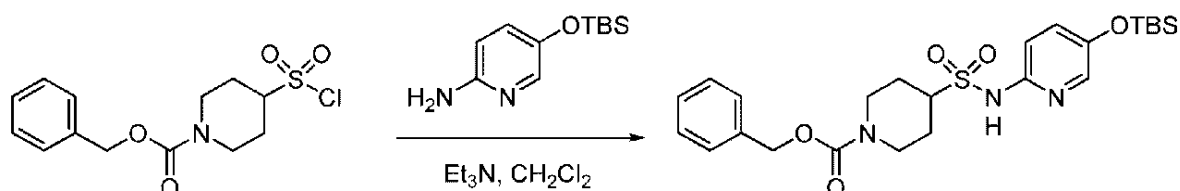
50

【化 2 5 9】



ステップ 1. ベンジル 4-([5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]スルファモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 2 6 0】



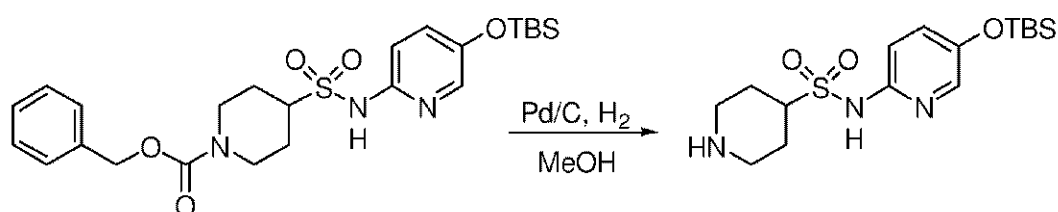
CH₂Cl₂ (80 mL) 中の 5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-アミン (4.38 g、19.52 mmol)、および Et₃N (5.9 g、58.31 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の ベンジル 4-(クロロスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (6.2 g、19.51 mmol) の溶液を、0℃で3分間にわたり攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、0℃で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた溶液を 2×200 mL の CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合し、真空下で濃縮した。これにより、6.2 g (63%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0689】

LC-MS (ES, m/z) : 506

ステップ 2. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化 2 6 1】



MeOH (60 mL) 中の前のステップからの生成物 (6 g、11.86 mmol) の溶液を、H₂ 下で、Pd/C (600 mg) で1時間攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮し、3.5 g (79%) の表題化合物を淡褐色固体として得た。

【0690】

LC-MS (ES, m/z) : 372

ステップ 3. の合成

10

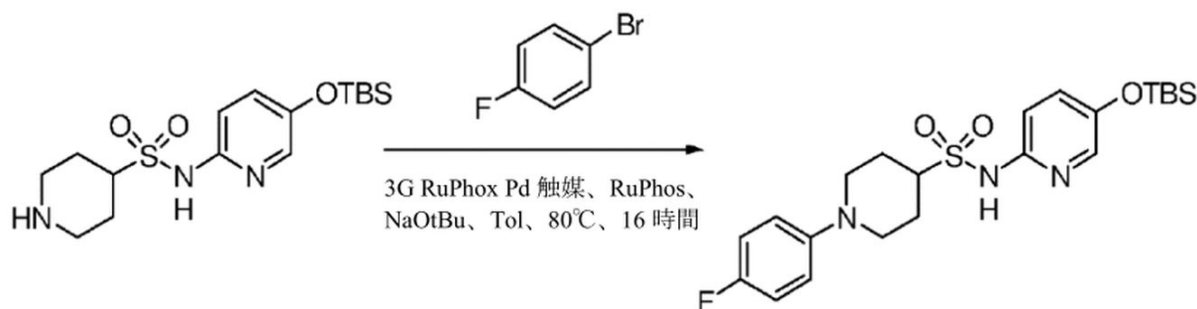
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

トルエン（5 mL）中の前ステップからの生成物（200 mg、0.54 mmol）、1-ブromo-4-フルオロベンゼン（94 mg、0.54 mmol）、NaOtBu（156 mg）、RuPhos（2.5 mg）、および 3G RuPhox Pd 触媒（4.5 mg）の溶液を、80°C で 16 時間攪拌し、次いで、2 × 30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc / ヘキサン（1 / 2）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、130 mg（52%）の表題化合物を淡黄色の固体として得た。

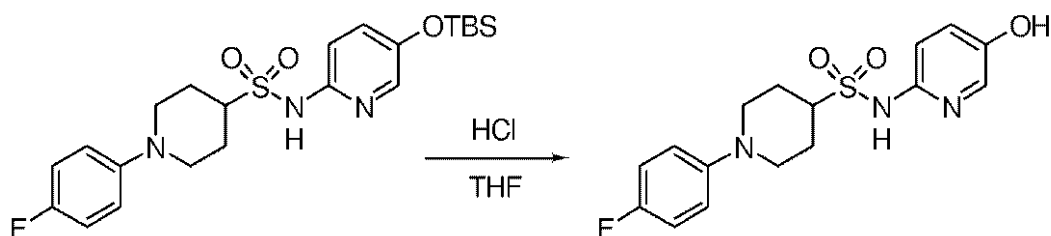
【0691】

LC-MS (ES, m/z) : 466

ステップ 4. 1-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

20

【化 2 6 3】



30

THF（3 mL）中の前のステップからの生成物（130 mg、0.27 mmol）の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液（3 mL）を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物（100 mg）を、機器「A」；カラム「D」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN（7 分間で最大 55.0% の 20.0% ACN）；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、62.4 mg（63%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0692】

LC-MS (ES, m/z) : 352

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (dd, J = 3.0, 0.7 Hz, 1H)、7.22 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H)、7.08 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H)、7.04 ~ 6.89 (m, 4H)、3.67 (d, J = 12.4 Hz, 2H)、3.46 (m, 1H)、2.69 (m, 2H)、2.22 (d, J = 12.6 Hz, 2H)、2.09 ~ 1.87 (m, 2H)。

40

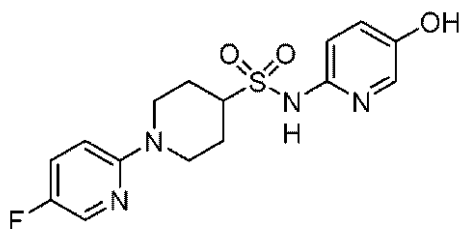
【0693】

実施例 67

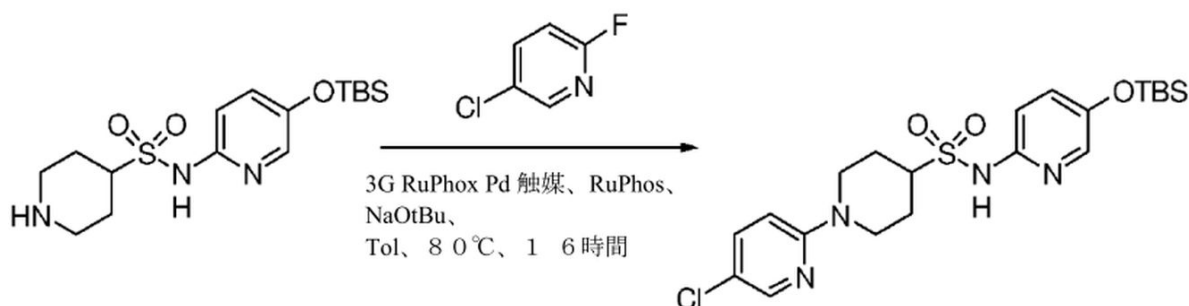
1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミド

50

【化 2 6 4】



ステップ 1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミドの合成
【化 2 6 5】

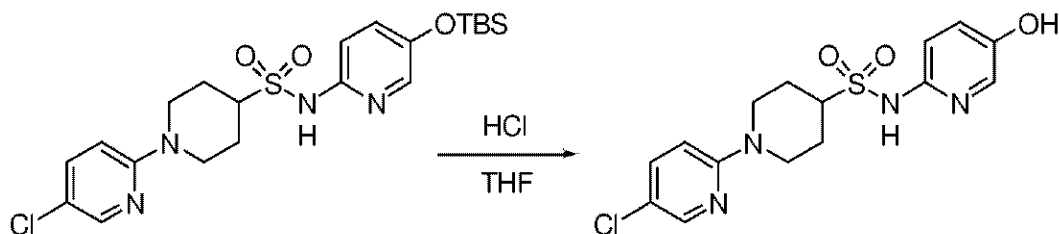


DMSO (5 mL) 中の N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-スルホンアミド (200 mg、0.54 mmol)、DIEA (139 mg、1.08 mmol)、および 5-クロロ-2-フルオロピリジン (142 mg、1.08 mmol) の溶液を、80°C で 16 時間攪拌し、次いで、2 × 30 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、170 mg (65%) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。

【0694】

ステップ 2. 1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化 2 6 6】



3N HCl 水溶液 (3 mL) および THF (3 mL) 中の前のステップからの生成物 (170 mg、0.35 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (170 mg) を、機器「A」；カラム「D」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (7 分間で最大 62.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、78.3 mg (60%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0695】

LC-MS (ES, m/z) : 318

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (br, 2H)、8.10 (d, J=2.8 Hz, 1H)、7.83 (d, J=3.0 Hz, 1H)、7.58 (dd

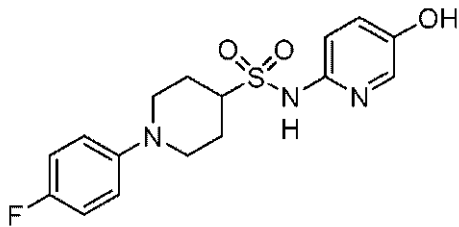
、 $J=9.2, 2.8\text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.19 (dd 、 $J=8.8, 3.0\text{ Hz}$ 、 1 H)、 6.93 (m 、 2 H)、 4.35 (d 、 $J=13.2\text{ Hz}$ 、 2 H)、 3.68 (tt 、 $J=12.3, 3.7\text{ Hz}$ 、 1 H)、 2.88 (t 、 $J=12.6\text{ Hz}$ 、 2 H)、 $2.11\sim 1.96$ (m 、 2 H)、 1.60 (qd 、 $J=12.6, 3.9\text{ Hz}$ 、 2 H)。

【0696】

実施例 68

1- (4-クロロフェニル) -N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペリジン-4-スルホンアミド

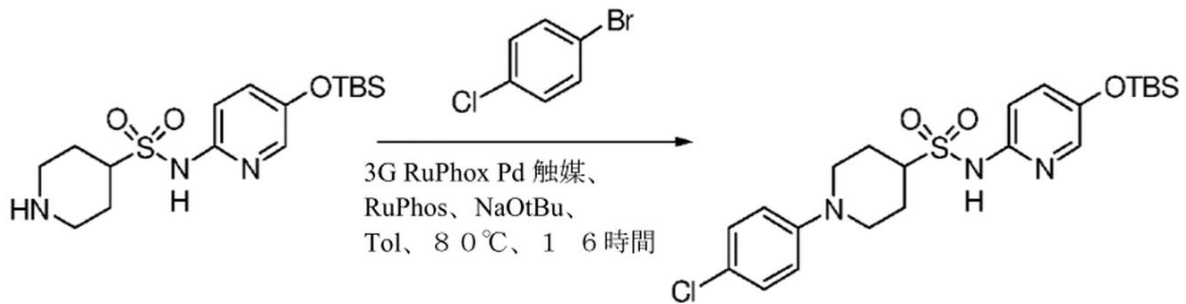
【化267】



10

ステップ1. N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -1- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化268】



20

トルエン (5 mL) 中の N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-スルホンアミド (200 mg、0.54 mmol)、1-ブromo-4-クロロベンゼン (205 mg、1.07 mmol)、NaOtBu (156 mg)、RuPhos (2.5 mg)、および 3G RuPhox Pd 触媒 (4.5 mg) の溶液を、油浴中で、 80°C で 16 時間攪拌した。得られた溶液を、 $2 \times 30\text{ mL}$ の EtOAc で抽出し、混合有機層を真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、180 mg (69%) の表題化合物を淡黄色固体として得た。

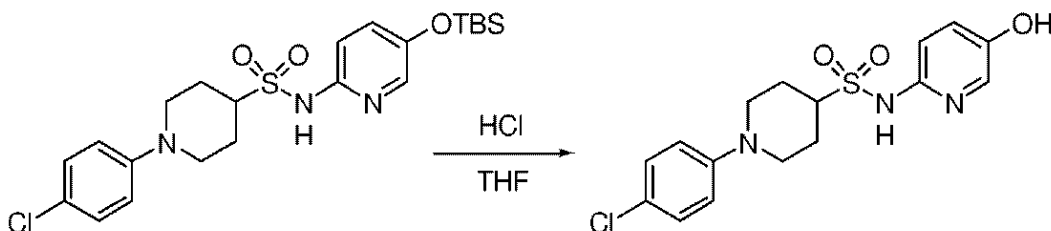
30

【0697】

LC-MS (ES, m/z) : 482

ステップ2. 1- (4-クロロフェニル) -N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化269】



40

50

2 N H C l 水溶液 (3 m L) および T H F (3 m L) 中の前のステップからの生成物 (180 m g、0.37 m m o l) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (180 m g) を、機器「A」；カラム「D」；移動相、10 m M N H₄H C O₃ 水溶液、および A C N (7 分間で25.0% A C N を保持)；検出器、U V 254/220 n m の条件で、分取-H P L C で精製し、98 m g (71%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0698】

L C-M S (E S、m/z)：368

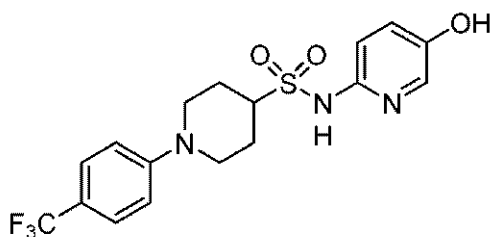
¹H N M R (300 M H z、D M S O-d₆) 5.9.88 (b r、2 H)、7.84 (d、J=2.9 H z、1 H)、7.28~7.14 (m、3 H)、7.02~6.88 (m、3 H)、3.80 (m、2 H)、3.57 (m、1 H)、2.73 (m、2 H)、2.11~1.96 (m、2 H)、1.73 (m、2 H)。

【0699】

実施例 69

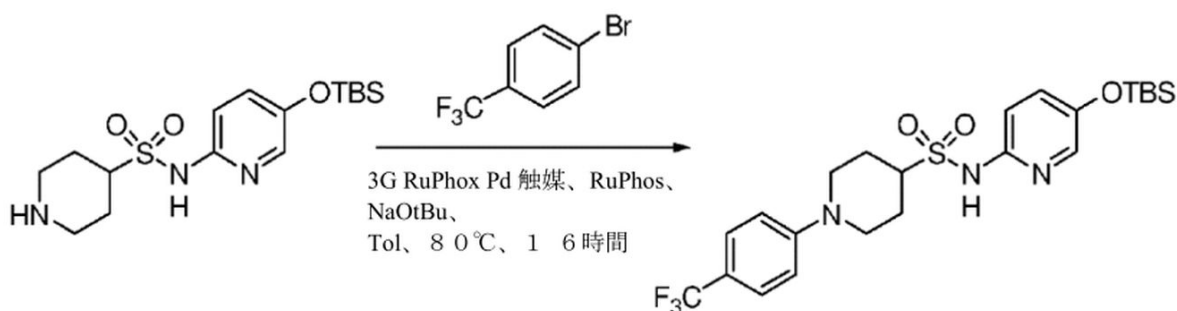
N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-スルホンアミド

【化270】



ステップ1. N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化271】

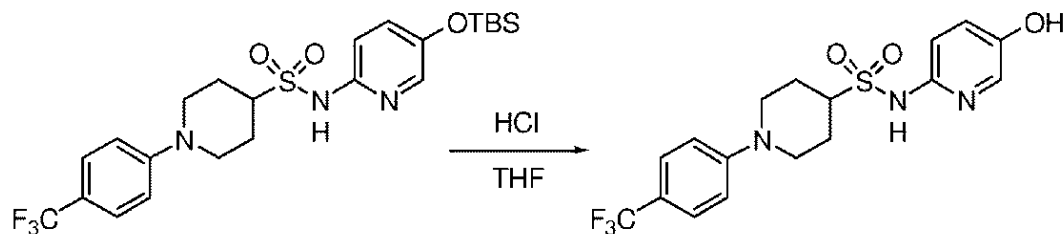


N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-スルホンアミド (200 m g、0.54 m m o l)、1-ブromo-4- (トリフルオロメチル) ベンゼン (215 m g、0.96 m m o l)、N a O t B u (156 m g)、R u P h o s (2.5 m g)、3 G R u P h o x P d 触媒 (4.5 m g)、およびトルエン (5 m L) の溶液を、80°Cで16時間攪拌し、次いで、2×30 m L の E t O A c で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、E t O A c /ヘキサン (1/2) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、115 m g (41%) の表題化合物を淡黄色の固体として得た。L C-M S：(E S、m/z)：516

【0700】

ステップ2. N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン-4-スルホンアミドの合成

【化 2 7 2】



THF (3 mL) 中の前のステップからの生成物 (115 mg、0.22 mmol) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (3 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (115 mg) を、機器「A」；カラム「D」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (7 分間で最大 75.0% の 25.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、56.5 mg (63%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0701】

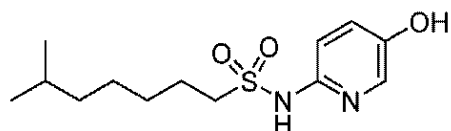
LC-MS (ES, m/z) : 402

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (br, 2H)、7.84 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)、7.20 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H)、7.02 (m, 3H)、3.99 (m, 2H)、3.66 (m, 1H)、2.88 (m, 2H)、2.11~1.98 (m, 2H)、1.70 (m, 2H)。

【0702】

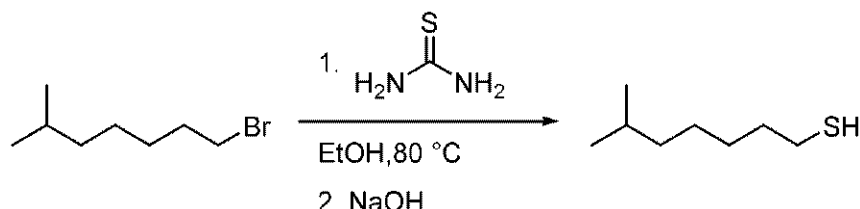
実施例 70

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-6-メチルヘプタン-1-スルホンアミド
【化 2 7 3】



ステップ 1. 6-メチルヘプタン-1-チオール合成

【化 2 7 4】



EtOH (9 mL) 中の 1-ブロモ-6-メチルヘプタン (900 mg、4.66 mmol) の溶液に、16 時間にわたり $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$ (372 mg、4.89 mmol) を加えた。次に、NaOH 水溶液 (9 mL) を、2 時間にわたり加えた。得られた溶液を、 2×20 mL の石油エーテルで抽出し、混合物有機層を真空下で濃縮し、680 mg (100%) の表題化合物を無色の油として得た。

【0703】

ステップ 2. 6-メチルヘプタン-1-スルホニルクロリド合成

10

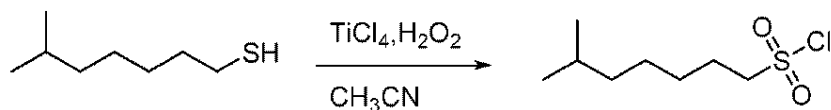
20

30

40

50

【化275】

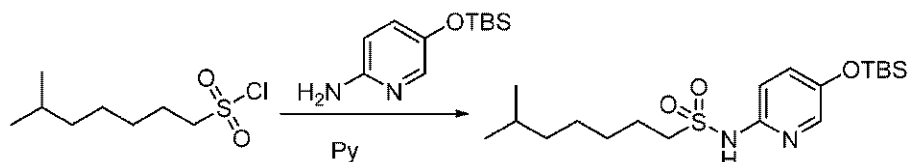


CH₃CN (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (680 mg、4.65 mmol)、H₂O₂ (1.4 mL)、および TiCl₄ (4.65 mL) の溶液を、室温で4時間攪拌し、次いで、3×20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を真空下で濃縮し、500 mg (51%) の表題化合物を黄色の油として得た。

【0704】

ステップ3. N-〔5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-イル〕-6-メチルヘプタン-1-スルホンアミドの合成

【化276】



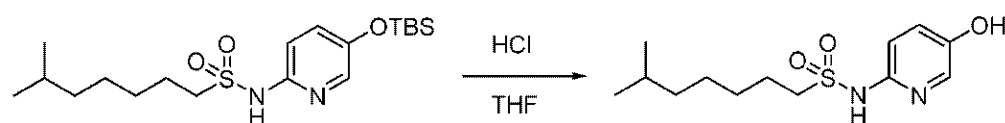
ピリジン (5 mL) 中の5-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ピリジン-2-アミン (528 mg、2.35 mmol)、および前のステップからの生成物 (500 mg、2.35 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:5) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、260 mg の表題化合物を黄色の固体として得た。

【0705】

LC-MS: (ES, m/z): 401

ステップ4. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-6-メチルヘプタン-1-スルホンアミドの合成

【化277】



2N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (260 mg、0.65 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (260 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃)、および ACN (7分間で最大50.0%の20.0% ACN)；検出器、uv254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、82.9 mg (45%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0706】

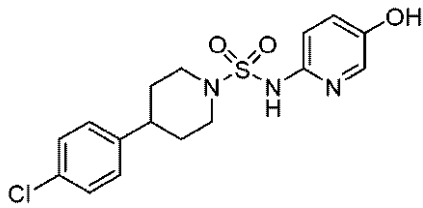
LCMS: (ES, m/z): 287

¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) δ 7.84 (d、J=3.0 Hz、1H)、7.20 (dd、J=8.8、3.0 Hz、1H)、6.99 (d、J=8.8 Hz、1H)、3.31 (m、2H)、1.80 (m、2H)、1.51 (m、1H)、1.45~1.23 (m、4H)、1.17 (dd、J=8.4、5.9 Hz、2H)、0.87 (d、J=6.6 Hz、6H)。

【0707】

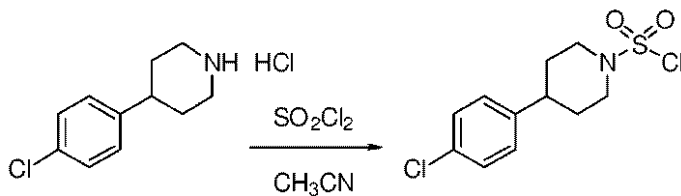
実施例71

4-((4-クロロフェニル)ピペリジン-1-スルホンアミド)
 4-((4-chlorophenyl)piperidin-1-sulfonamide)
 【化278】



10

ステップ1. 4-((4-クロロフェニル)ピペリジン-1-スルホニルクロリド)の合成
 4-((4-chlorophenyl)piperidin-1-sulfonyl chloride)
 【化279】

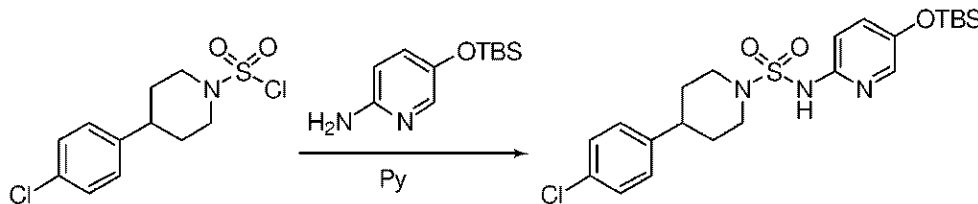


ACN (5 mL) 中の 4-((4-クロロフェニル)ピペリジン (500 mg、2.56 mmol) の溶液に、SO₂Cl₂ (2.06 g) を 0℃ で滴下した。得られた溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、500 mg (67%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

20

【0708】

ステップ2. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-((4-クロロフェニル)ピペリジン-1-スルホンアミド)の合成
 N-[5-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]pyridin-2-yl]-4-((4-chlorophenyl)piperidin-1-sulfonamide)
 【化280】



30

ピリジン (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (244 mg、1.09 mmol) の溶液に、4-((4-クロロフェニル)ピペリジン-1-スルホニルクロリド (500 mg、1.70 mmol) を 0℃ で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサン (1:1) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、80 mg (15%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【0709】

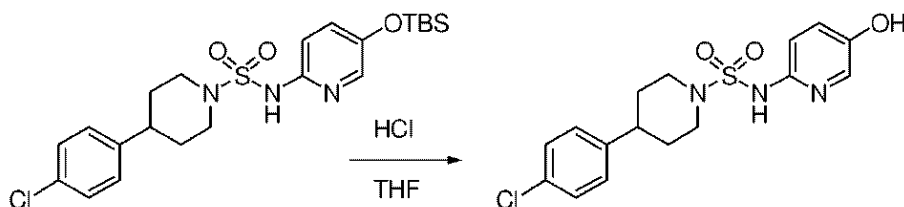
40

LC-MS: (ES, m/z): 482

ステップ3. 4-((4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-スルホンアミド)の合成
 4-((4-chlorophenyl)-N-(5-hydroxypyridin-2-yl)piperidin-1-sulfonamide)
 【化281】

50

【化 2 8 1】



2 N H C l 水溶液 (1 m L) および T H F (2 m L) 中の前のステップからの生成物 (80 m g、0.17 m m o l) の溶液を、
室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物 (80 m g) を、機器「B」
；カラム「D」；移動相、水 (0.1% F A) および A C N (7分間で最大65.0%の
33.0% A C N) の条件で、分取-H P L C で精製し、18.8 m g (31%) の表題
化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0710】

L C - M S : (E S、m / z) : 368

^1H N M R (300 M H z、D M S O - d_6) δ 10.33~9.38 (m、2 H)、
7.84 (d、J=2.9 H z、1 H)、7.39~7.31 (m、2 H)、7.25~
7.18 (m、3 H)、7.06 (d、J=8.8 H z、1 H)、3.81~3.63 (m、2 H)、
2.80 (m、2 H)、2.60 (m、1 H)、1.86~1.67 (m、2 H)、1.48 (m、2 H)。

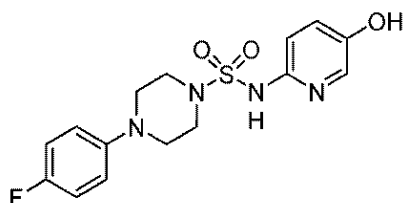
【0711】

スキーム X

実施例 7 2

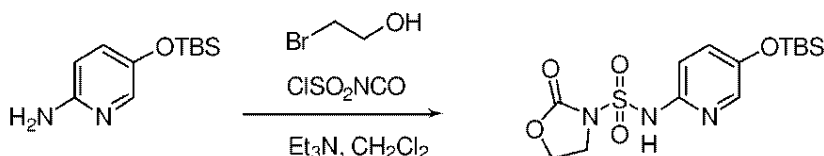
N - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)
フェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド

【化 2 8 2】



ステップ 1. N - (5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ピリジン - 2 - イル)
)- 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホンアミドの合成

【化 2 8 3】



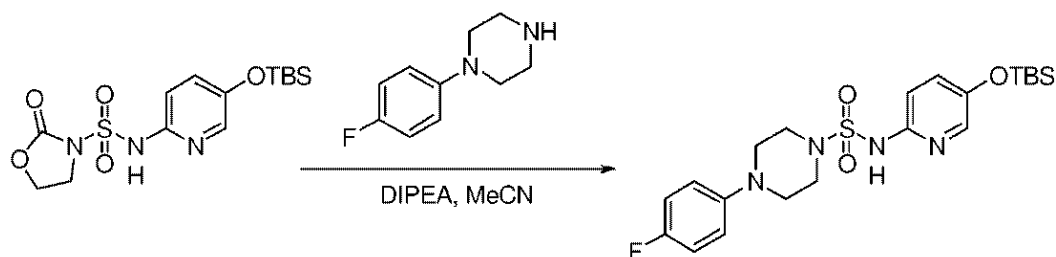
D C M (15 m L) 中のクロロスルホニルイソシアネート (282 m g、2 m m o l) の溶液に、2-ブromoエタノール (248 m g、2 m m o l) を0℃で滴下した。混合物を、0.5時間攪拌し、次いで、D C M (15 m L) 中の5-(tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ピリジン - 2 - アミン (448 m g、2 m m o l)、および E t₃N (600 m g、6 m m o l) の溶液を、0℃で滴下した。得られた溶液を。室温で2時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、E t O A c / M e O H (15 / 1) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た (500 m g、67%)。

【0712】

LC-MS: (ES, m/z): 374.2

ステップ2. N-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成

【化284】



10

MeCN (1.5 mL) 中の前のステップからの生成物 (115 mg、0.3 mmol)、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (108 mg、0.6 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の溶液を、マイクロ波加熱を使用して0.5時間130℃に加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/EtOAc (10/1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、70 mg (50%) の表題化合物を淡黄色固体として得た。

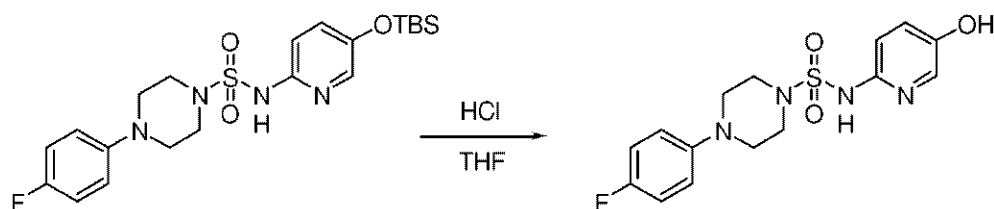
【0713】

20

LC-MS: (ES, m/z): 467.1

ステップ3. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドの合成

【化285】



30

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (70 mg、0.15 mmol) の溶液に、濃縮HCl (1 mL) を0℃で加えた。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、およびACN (8分間で最大49.0%の20.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nmの条件で、分取-HPLCで精製し、17.9 mg (24%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0714】

LC-MS: (ES, m/z): 353.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 2H)、7.80 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.19 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H)、7.09~7.00 (m, 3H)、6.97~6.90 (m, 2H)、3.27~3.18 (m, 4H)、3.11~3.02 (m, 4H)。

40

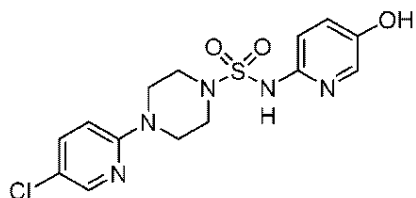
【0715】

実施例73

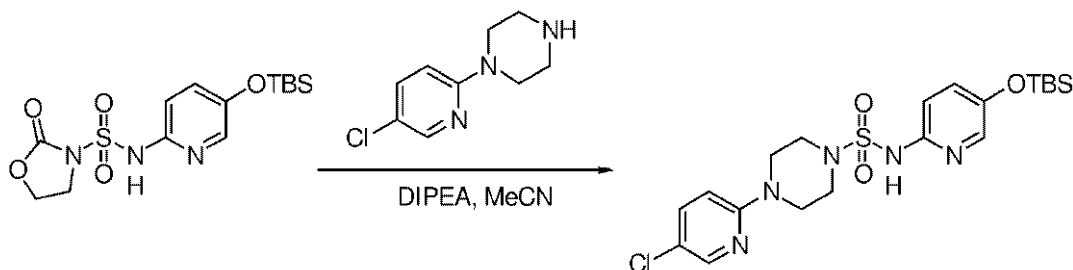
4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホンアミド

50

【化 2 8 6】



ステップ 1. N-(5-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ピリジン-2-イル)-4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成
【化 2 8 7】



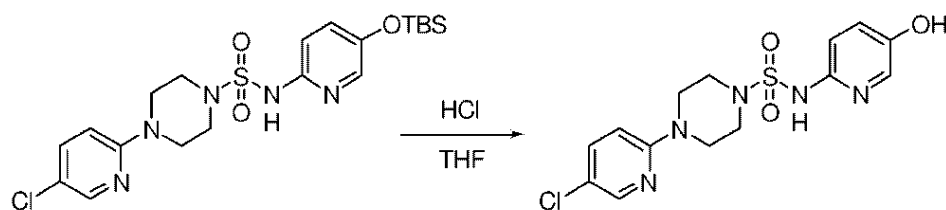
MeCN (1.5 mL) 中の N-(5-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ピリジン-2-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド (165 mg、0.45 mmol)、1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン (180 mg、0.9 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の溶液を、マイクロ波加熱を使用して 0.5 時間 130 °C に加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/EtOAc (10/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、150 mg (72%) の表題化合物を淡黄色の泡として得た。

【0716】

LC-MS: (ES, m/z): 484.3

ステップ 2. 4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成

【化 2 8 8】



THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.3 mmol) の溶液に、濃縮 HCl (1 mL) を 0 °C で加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液、および ACN (8 分間で最大 49.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、82.1 mg (72%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0717】

LC-MS: (ES, m/z): 370.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (br, 2H)、8.11 (d, J=2.7 Hz, 1H)、7.76 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.62 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H)、7.17 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1H)

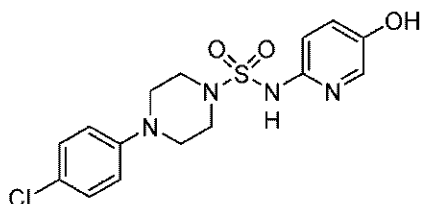
)、7.03 (d、J=8.8 Hz、1H)、6.88 (d、J=9.1 Hz、1H)、3.49 (m、4H)、3.18 (m、4H)。

【0718】

実施例74

4-(4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホンアミド

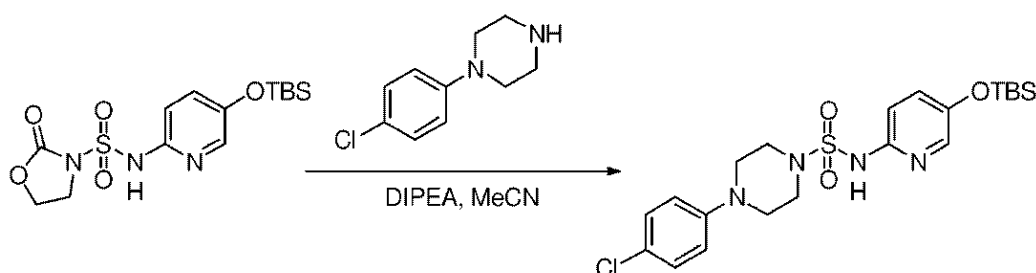
【化289】



10

ステップ1. N-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成

【化290】



20

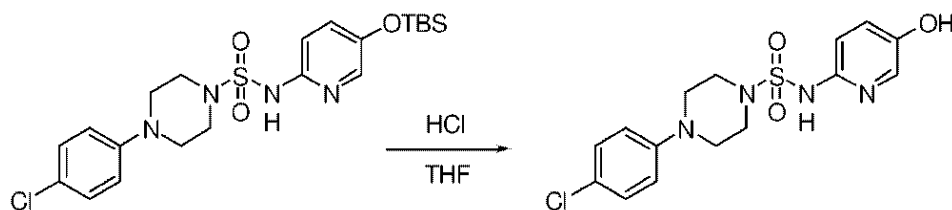
MeCN (1.5 mL) 中の N-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド (165 mg、0.45 mmol)、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン (180 mg、0.9 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の溶液を、マイクロ波加熱を使用して 0.5 時間 130℃ に加熱し、次いで、室温に冷却し、真空下で濃縮し、CH₂Cl₂/EtOAc (10/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、150 mg (72%) の表題化合物を淡黄色の泡として得た。LC-MS: (ES, m/z): 483.2

30

【0719】

ステップ2. 4-(4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成

【化291】



40

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.3 mmol) の溶液に、濃縮 HCl (1 mL) を 0℃ で加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃)、および ACN (8 分間で最大 49.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、77.5 mg (68%) の表題化合物を白色固体として得た。

50

【0720】

LC-MS: (ES, m/z): 369.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.80 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.26~7.21 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.97~6.91 (m, 2H), 3.26~3.19 (m, 4H), 3.15~3.07 (m, 4H)。

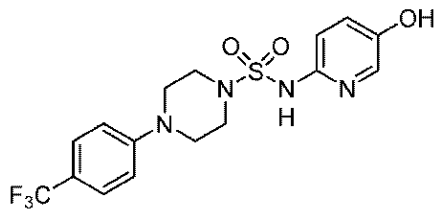
【0721】

実施例75

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペラジン-1-スルホンアミド

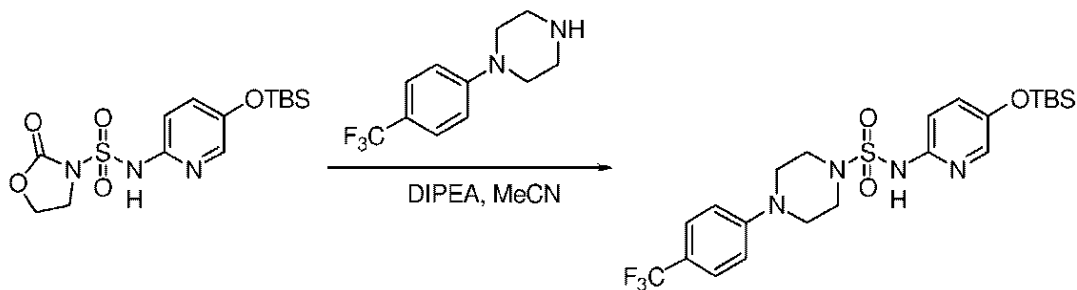
10

【化292】



ステップ1. N-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成
【化293】

20



30

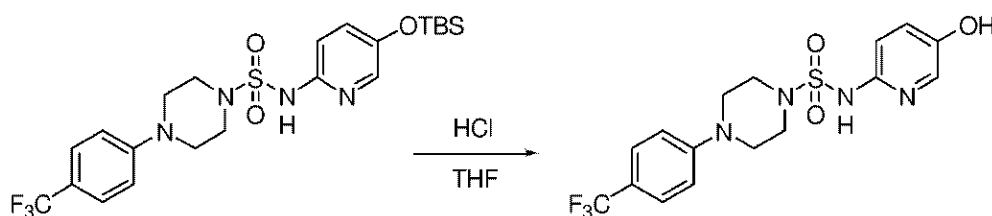
MeCN (1.5 mL) 中の N-(5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド (165 mg, 0.45 mmol)、1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン (205 mg, 0.9 mmol)、および DIPEA (0.6 mL) の溶液を、マイクロ波加熱を使用して 0.5 時間 130 °C に加熱し、次いで、室温に冷却し、真空下で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (10/1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、150 mg (68%) の表題化合物を淡黄色の泡として得た。

【0722】

LC-MS: (ES, m/z): 517.3

40

ステップ2. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-スルホンアミドの合成
【化294】



50

THF (2 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.29 mmol) の溶液に、濃縮 HCl (1 mL) を 0 で加えた。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮し、機器「A」；カラム「A」；移動相、10 mM NH_4HCO_3 水溶液、および ACN (8 分間で最大 49.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、71.8 mg (61%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0723】

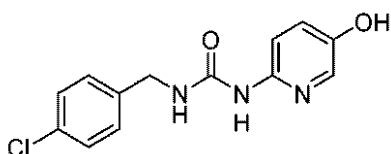
LC-MS: (ES, m/z): 403.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H)、9.73 (s, 1H)、7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、7.19 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H)、7.08~7.04 (m, 3H)、3.31~3.26 (m, 4H)、3.26~3.21 (m, 4H)。

【0724】

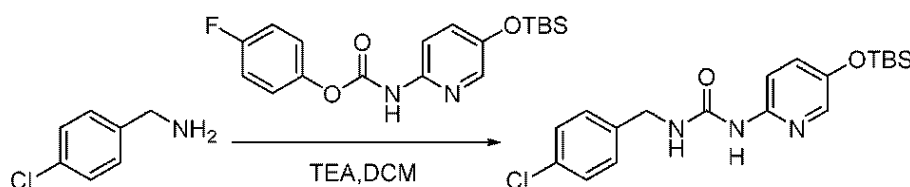
実施例 76

1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素
【化295】



ステップ 1. 3-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-1-[(4-クロロフェニル)メチル]尿素の合成

【化296】

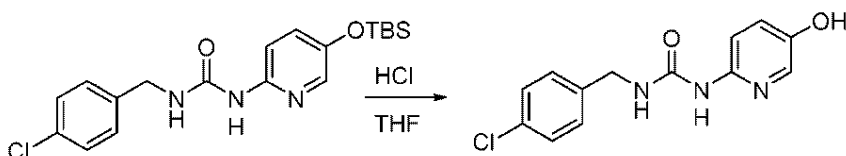


40 mL バイアル内の、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 1-(4-クロロフェニル)メタンアミン (24 mg、0.17 mmol、1.20 当量)、TEA (42 mg、0.42 mmol、3.00 当量)、および 4-フルオロフェニル N-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イルカルバメート (50 mg、0.14 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を、 2×20 mL の CH_2Cl_2 で抽出し、混合有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン (1/2) を使用して分取 TLC により精製し、50 mg (92%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): 392

【0725】

ステップ 2. 1-[(4-クロロフェニル)メチル]-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)尿素の合成

【化297】



100 mL 丸底フラスコ内の、THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (50

mg、0.13 mmol、1.00 当量) の溶液を、2 M の HCl 水溶液 (2 mL) を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空内で濃縮した。粗生成物 (50 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃)、および ACN (8 分間で最大 54.0% の 25.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、32 mg (90%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0726】

LC-MS: (ES, m/z): 277.8

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H)、8.96 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、7.71 (dd, J=2.8, 0.7 Hz, 1H)、7.44~7.07 (m, 6H)、4.34 (d, J=6.0 Hz, 2H)。

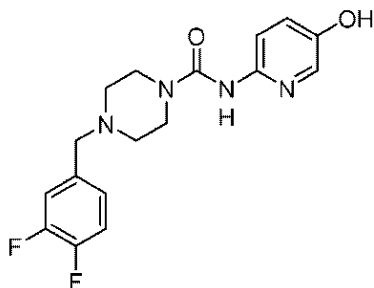
10

【0727】

実施例 77

4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

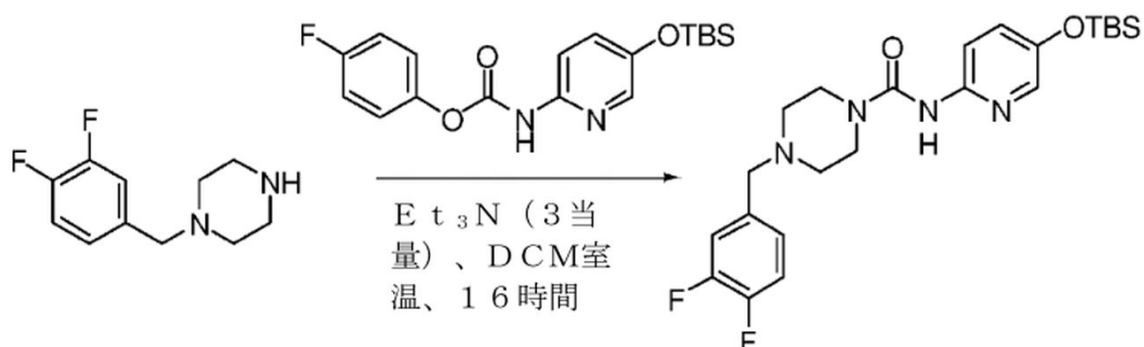
【化298】



20

ステップ 1. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化299】



30

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 4-フルオロフェニル N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-カルバメート (100 mg、0.28 mmol、1.00 当量)、Et₃N (84 mg、3.00 当量)、および 1-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]ピペラジン (59 mg、0.28 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。次いで、2×30 mL の EtOAc で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン (1/1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、96 mg (75%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

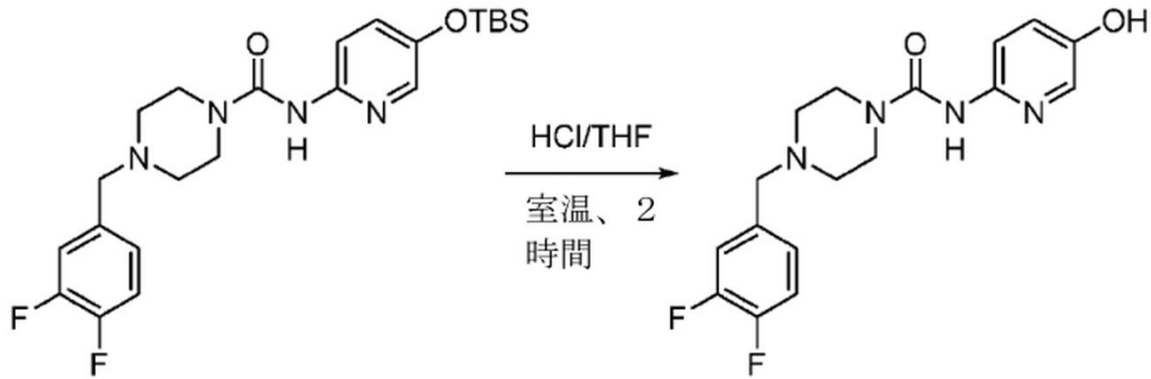
40

【0728】

ステップ 2. 4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 3 0 0】



10

THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (96 mg、0.21 mmol、1.00 当量) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (2 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空内で濃縮した。粗生成物 (96 mg) を、機器「A」；カラム「D」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7 分間で最大 18.0% の 1.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、38.6 mg (53%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0729】

20

LC-MS: (ES, m/z): 349

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.76 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.55 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.43~7.27 (m, 2H)、7.17~7.10 (m, 2H)、3.53~3.43 (m, 6H)、2.33 (m, 4H)。

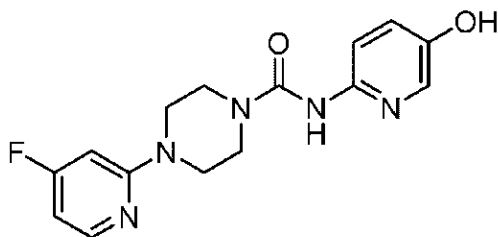
【0730】

実施例 78

4-(4-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 3 0 1】

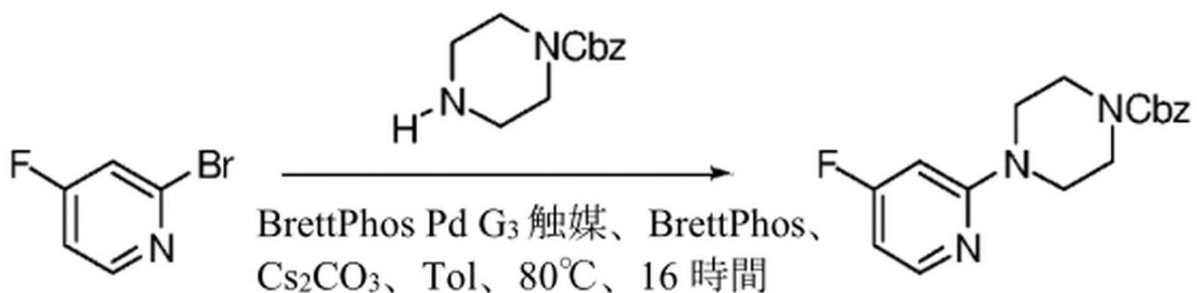
30



ステップ 1. 4-(4-フルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

【化 3 0 2】



50

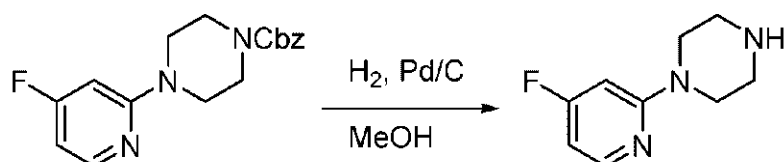
トルエン（10 mL）中の2-ブromo-4-フルオロピリジン（600 mg、3.4 mmol、1.00当量）、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート（754 mg、3.42 mmol、1.00当量）、CS₂CO₃（3.3 g、3.00当量）、Brettphos（18 mg、0.01当量）、Brettphos Pd G3触媒（31 mg、0.01当量）の混合物を、油浴中で、80℃で16時間、30 mLの密閉管中で攪拌した。得られた混合物を冷却し、水で希釈し、2×30 mLのEtOAcで抽出した。有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、110 mg（10%）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【0731】

LC-MS：（ES、m/z）：316

ステップ2. 1-（4-フルオロピリジン-2-イル）ピペラジンの合成

【化303】



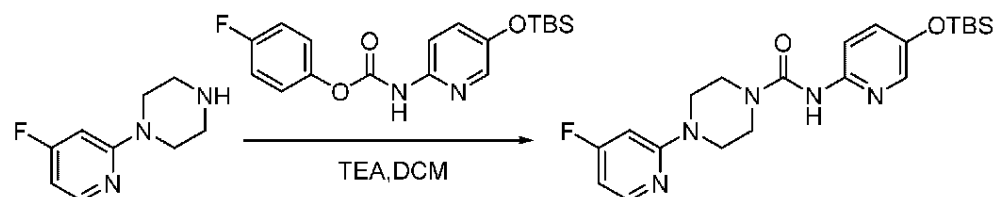
MeOH（5 mL）中の前のステップからの生成物（110 mg、0.35 mmol、1.00当量）の溶液を、室温で、100 mL丸底フラスコ内でPd/C（炭素で10%、11 mg）で、H₂下で4時間攪拌した。固体を濾過により除去した。得られた溶液を真空内で濃縮し、60 mg（95%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0732】

LC-MS：（ES、m/z）：182

ステップ3. N-〔5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-（4-フルオロピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化304】



CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（60 mg、0.33 mmol、1.20当量）、TEA（84 mg、0.83 mmol、3.00当量）、および4-フルオロフェニルN-5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）-オキシ〕ピリジン-2-イルカルバメート（100 mg、0.28 mmol、1.00当量）の溶液を、室温で40 mLバイアル内で16時間攪拌し、次いで、2×30 mLのEtOAcで抽出し、有機層を混合し、真空で濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、100 mg（84%）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。LC-MS：（ES、m/z）：432

【0733】

ステップ4. 4-（4-フルオロピリジン-2-イル）-N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

10

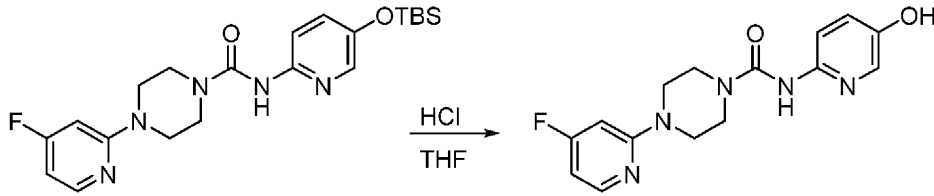
20

30

40

50

【化 3 0 5】



100 mL 丸底フラスコ内の、THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (100 mg、0.23 mmol、1.00 当量) の溶液を、2 M の HCl (2 mL) を攪拌しながら加えた。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空内で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (8 分間で最大 39.0% の 15.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、24.1 mg (33%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0734】

LC-MS: (ES, m/z): 318

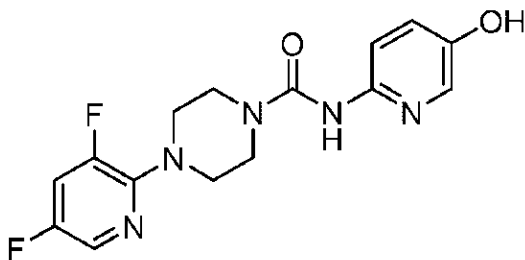
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (br, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.10 (dd, $J=9.8, 5.7$ Hz, 1H)、7.77 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.12 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1H)、6.71 (dd, $J=13.2, 2.2$ Hz, 1H)、6.53 (ddd, $J=8.1, 5.7, 2.1$ Hz, 1H)、3.56~3.53 (m, 8H)。

【0735】

実施例 79

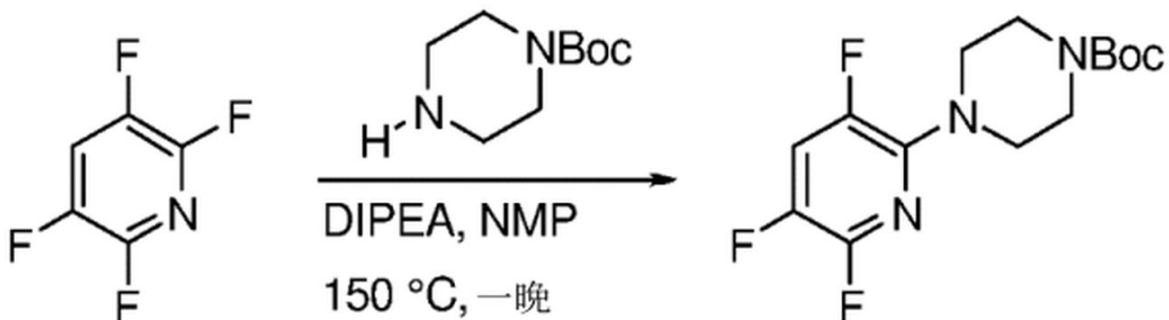
4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-カルボキサミド

【化 3 0 6】



ステップ 1. Tert-ブチル 4-(3,5,6-トリフルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート の合成

【化 3 0 7】



10

20

30

40

50

NMP (10 mL) 中の 2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン (1.5 g、9.93 mmol、1.00 当量)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.0 g、5.37 mmol、0.54 当量)、および DIPEA (2 mL) の溶液を、150 °C で 40 mL の密閉管内で一晩撹拌した。次いで、水を加えることによって反応物をクエンチした。得られた溶液を、EtOAc で抽出し、有機層を混合し、塩水で洗浄し、真空内で濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 : 10) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.2 g (38%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0736】

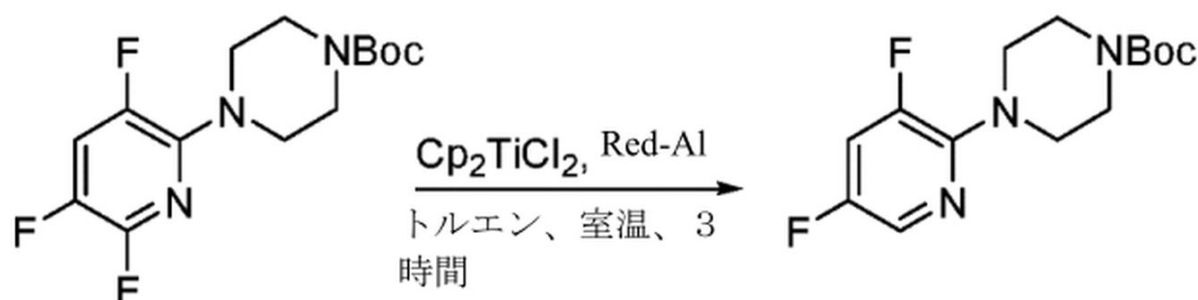
LC-MS: (ES, m/z): 218.0

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20~8.08 (m, 1H)、3.44 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.35~3.28 (t, J=5.0 Hz, 4H)、1.42 (s, 9H)。

【0737】

ステップ2. Tert-ブチル 4-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【化308】



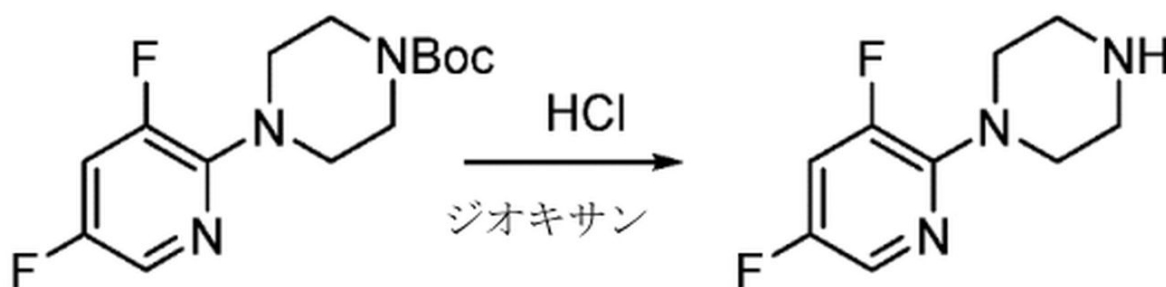
トルエン (2.2 mL) 中の前のステップからの生成物 (1.2 g、3.78 mmol、1.00 当量)、Cp₂TiCl₂ (100 mg、0.40 mmol、0.11 当量)、および RED-AL (登録商標) の溶液を、室温で一晩撹拌し、次いで、水を加えることによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc / 石油エーテル (10 : 1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、800 mg の表題化合物を黄色固体として得た。

【0738】

LC-MS: (ES, m/z): 200.3

ステップ3. 1-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) ピペラジンの合成

【化309】



4N HCl / ジオキサン (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (粗製、800 mg、2.67 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。溶液の pH 値を、NaHCO₃ 溶液で pH 8~9 に調整した。得られた溶液を、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合した。溶媒を除去して、300 m

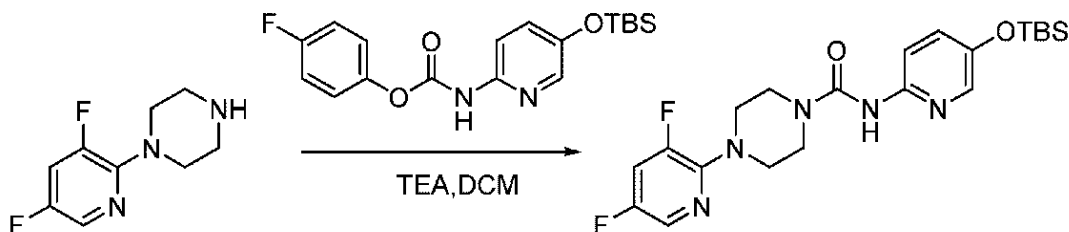
g の表題化合物を黄色の油として得た。

【0739】

LC-MS: (ES, m/z): 200.0

ステップ4. N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]-4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化310】



10

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (150 mg、0.75 mmol、1.82 当量)、4-フルオロフェニル N-[5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イル]カルバメート (150 mg、0.41 mmol、1.00 当量)、および Et₃N (300 mg、2.97 mmol、7.18 当量) の溶液を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を、水を加えることによりクエンチした。得られた溶液を、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc/石油エーテル (1:6) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、80 mg (43%) の表題化合物を黄色固体として得た。

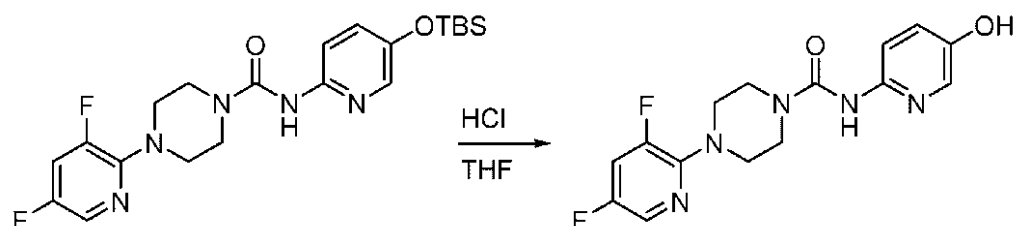
20

【0740】

LC-MS: (ES, m/z): 450.1

ステップ5. 4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化311】



30

2N HCl 水溶液 (2 mL) および THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (80 mg、0.18 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空内で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃ · H₂O)、および ACN (8分間で最大60.0%の30.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、28.1 mg (47%) の表題化合物を白色固体として得た。

40

【0741】

LC-MS: (ES, m/z): 336.3

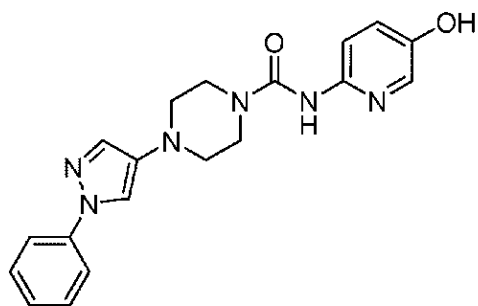
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (br, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.13 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.89~7.77 (m, 2H)、7.60 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.14 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、3.63~3.55 (m, 4H)、3.35~3.27 (m, 4H)。

【0742】

実施例 80

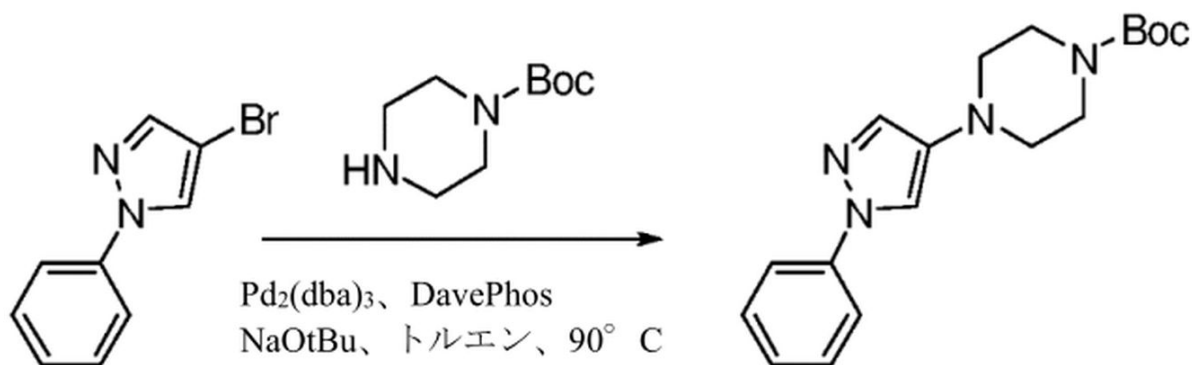
50

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド
【化312】



10

ステップ1. tert-ブチル 4-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成
【化313】



20

トルエン (10 mL) 中の 4-ブロモ-1-フェニル-1H-ピラゾール (500 mg、2.24 mmol、1.00 当量)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (419 mg、2.25 mmol、1.00 当量)、NaOtBu (324 mg、1.50 当量)、DavePhos (45 mg、0.05 当量)、および Pd₂(dba)₃ (105 mg、0.11 mmol、0.05 当量) の溶液を、油浴中で、90℃で16時間、N₂下で、30 mL の密封管内で攪拌した。得られた溶液を、2×30 mL の EtOAc で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc/石油エーテル (1/1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、600 mg (82%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

30

【0743】

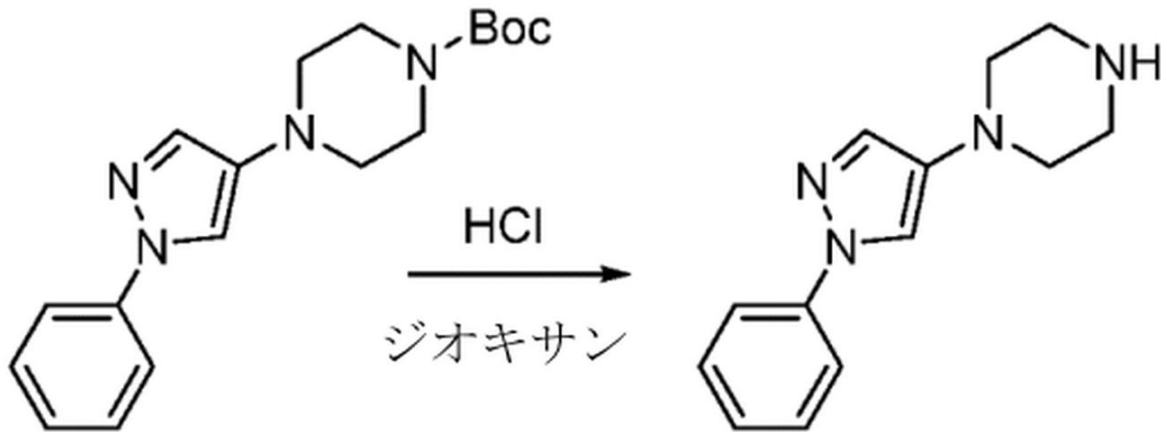
LC-MS: (ES, m/z): 329.1

ステップ2. 1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジンの合成

40

50

【化 3 1 4】



10

ジオキサン（6 mL）中の前のステップからの生成物（600 mg、1.83 mmol、1.00 当量）の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液（3 mL）を滴下した。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。溶液の pH 値を、NaHCO₃（2 M）で 7 に調整した。得られた溶液を、2 × 30 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を混合し、真空内で濃縮し、110 mg（26%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

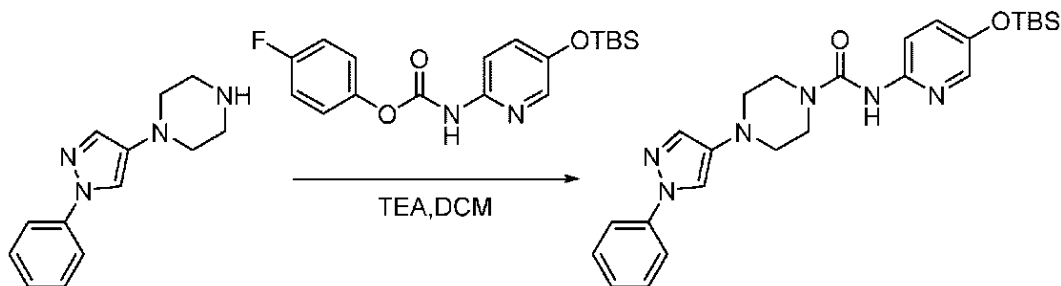
【0744】

20

LC-MS：（ES、m/z）：229.00

ステップ 3. N-〔5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-（1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 3 1 5】



30

CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（100 mg、0.44 mmol、1.50 当量）、4-フルオロフェニル N-5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イルカルバメート（100 mg、0.28 mmol、1.00 当量）、および TEA（84 mg、0.83 mmol、3.00 当量）の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を、2 × 20 mL の CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、110 mg（83%）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

40

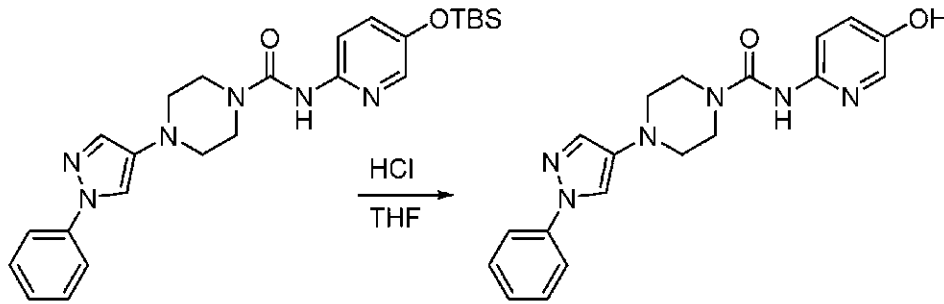
【0745】

LC-MS（ES、m/z）：479.10

ステップ 4. N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 3 1 6】



10

THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (110 mg、0.23 mmol、1.00 当量) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (2 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空内で濃縮した。粗生成物 (110 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (8 分間で最大 49.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、58.3 mg (70%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0746】

LC-MS: (ES, m/z): 365.3

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (br, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.82~7.70 (m, 3H)、7.63~7.53 (m, 2H)、7.43 (t, $J=7.9$ Hz, 2H)、7.21 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)、7.12 (dd, $J=8.9, 3.0$ Hz, 1H)、3.58 (m, 4H)、2.95 (m, 4H)。

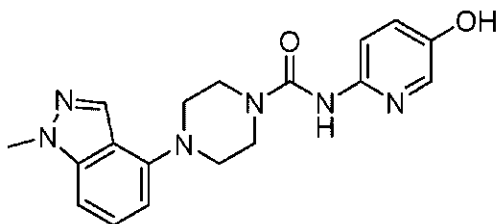
【0747】

実施例 81

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化 3 1 7】

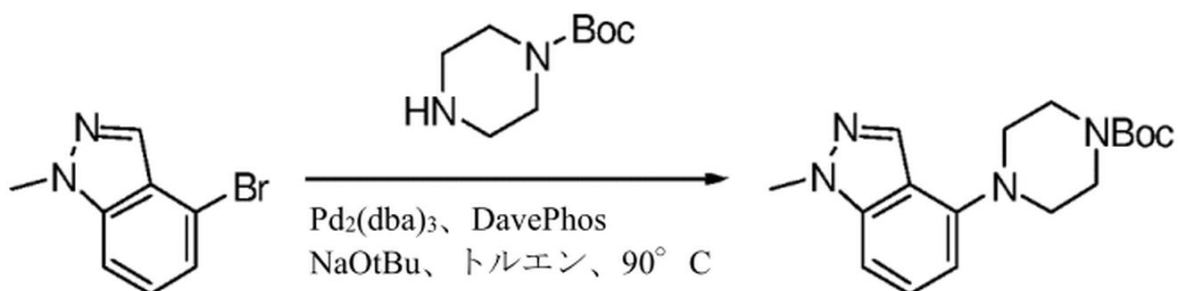
30



ステップ 1. tert-ブチル 4-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート の合成

40

【化 3 1 8】



50

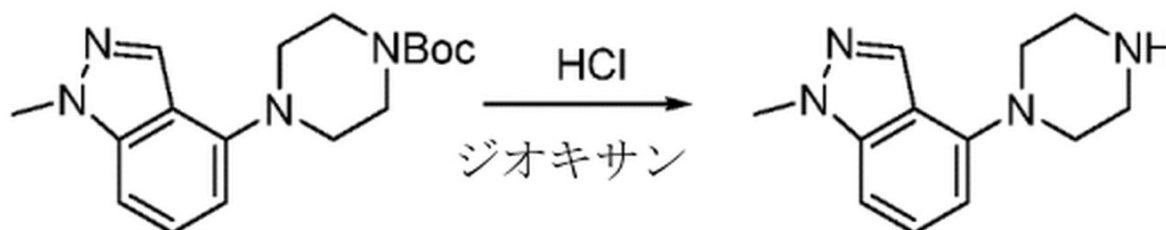
トルエン（10 mL）中の4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール（500 mg、2.37 mmol、1.00当量）、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（443 mg、2.38 mmol、1.00当量）、NaOtBu（343 mg、1.50当量）、DavePhos（9 mg、0.01当量）、およびPd₂(dba)₃（22 mg、0.02 mmol、0.01当量）の溶液を、油浴中で、90℃でN₂下の30 mLの密封管内で16時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、水を加え、混合物を2×30 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空内で濃縮し、EtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、500 mg（67%）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【0748】

LC-MS：（ES、m/z）：317

ステップ2．1-メチル-4-（ピペラジン-1-イル）-1H-インダゾールの合成

【化319】



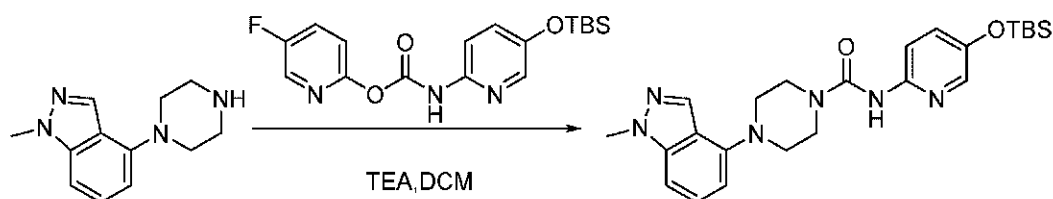
ジオキサン（10 mL）中の前のステップからの生成物（500 mg、1.58 mmol、1.00当量）の溶液に、撹拌しながら4 N HCl／ジオキサン（5 mL）を滴下した。得られた溶液を、室温で4時間撹拌した。溶液のpH値を、NaHCO₃溶液でpH 7に調整した。得られた溶液を、2×30 mLのCH₂Cl₂で抽出し、有機層を混合、真空内で濃縮し、300 mg（88%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0749】

LC-MS：（ES、m/z）：217

ステップ3．N-〔5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-（1-メチル-1H-インダゾール-4-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化320】



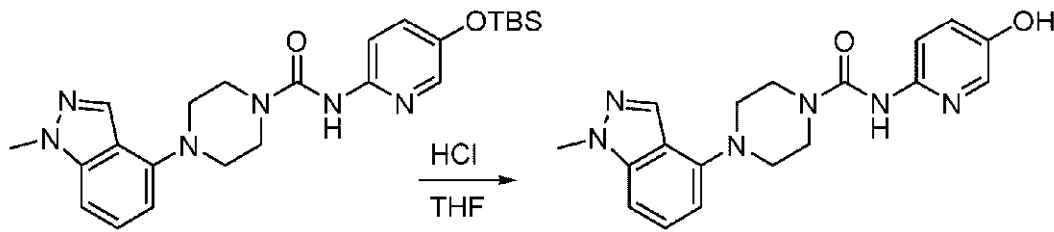
CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（60 mg、0.28 mmol、1.00当量）、5-フルオロピリジン-2-イルN-5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イルカルバメート（100 mg、0.28 mmol、1.00当量）、およびTEA（84 mg、0.83 mmol、3.00当量）の溶液を、室温で、40 mLバイアル内で16時間撹拌した。得られた溶液に水を加え、混合物を、2×30 mLのCH₂Cl₂で抽出した。有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、110 mg（85%）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【0750】

LC-MS（ES、m/z）：467

ステップ4．N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（1-メチル-1H-イ

ンダゾール-4-イル) ピペラジン-1-カルボキサミドの合成
【化321】



THF (4 mL) 中の前のステップからの生成物 (110 mg、0.24 mmol、1.00 当量) の溶液に、攪拌しながら 2 N HCl 水溶液 (2 mL) を滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで真空内で濃縮した。粗生成物 (110 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3)、および ACN (8 分間で最大 50.0% の 20.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、59.0 mg (71%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0751】

LC-MS: (ES, m/z): 353

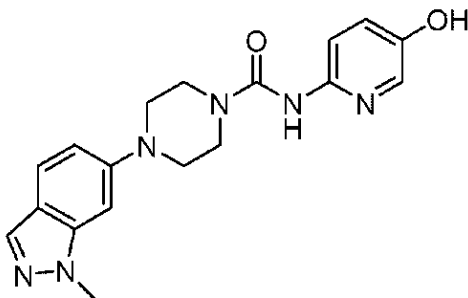
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.10 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)、7.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.29~7.17 (m, 1H)、7.14~7.13 (m, 2H)、6.47 (d, $J=7.4$ Hz, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.67 (m, 4H)、3.21 (m, 4H)。

【0752】

実施例 82

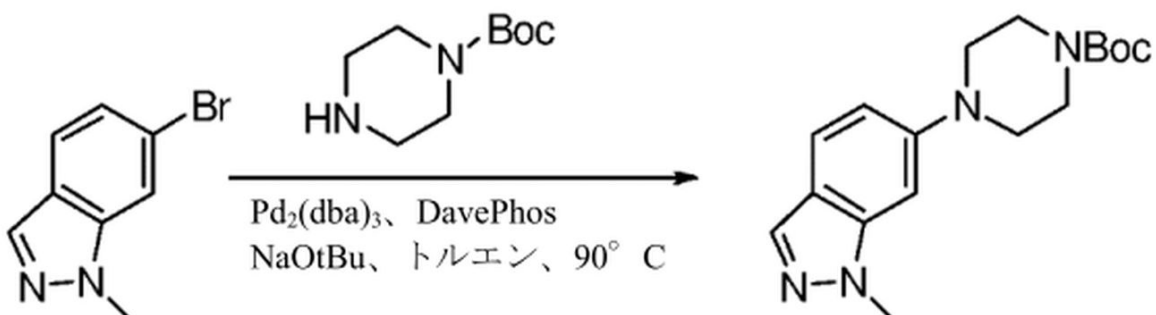
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド

【化322】



ステップ1. tert-ブチル 4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート の合成

【化323】



10

20

30

40

50

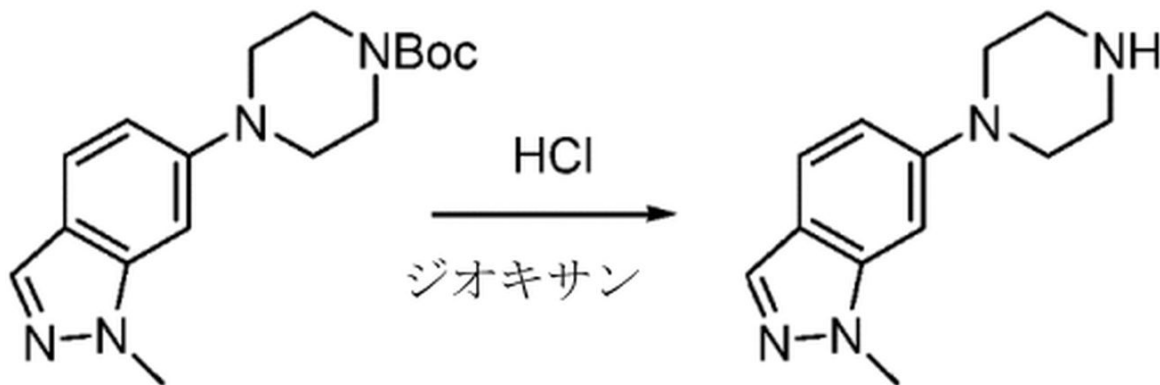
トルエン（10 mL）中の6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール（500 mg、2.37 mmol、1.00当量）、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（443 mg、2.38 mmol、1.00当量）、NaOtBu（343 mg、1.50当量）、DavePhos（9 mg、0.01当量）、およびPd₂(dba)₃（22 mg、0.02 mmol、0.01当量）の溶液を、油浴中で、90℃でN₂下の30 mLの密封管内で16時間攪拌した。得られた溶液を、2×30 mLのEtOAcで抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、600 mg（80%）の表題化合物を白色固体として得た。

【0753】

LC-MS：（ES、m/z）：317

ステップ2．1-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）-1H-インダゾールの合成

【化324】



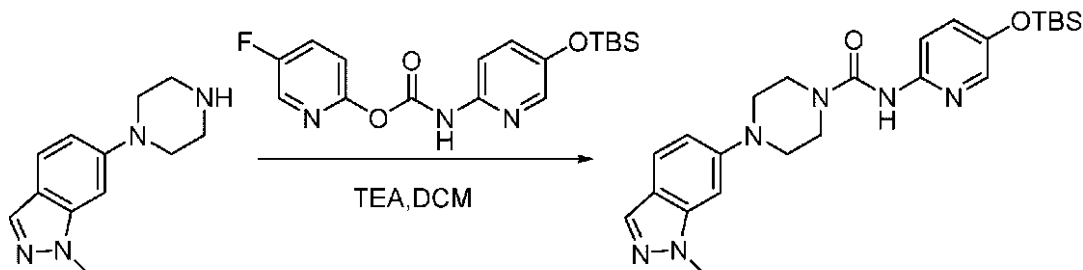
ジオキサン（10 mL）中の前のステップからの生成物（600 mg、1.90 mmol、1.00当量）の溶液に、攪拌しながら4 N HCl／ジオキサン（5 mL）を加えた。得られた溶液を、室温で4時間攪拌した。溶液のpH値を、NaHCO₃溶液でpH 7に調整した。得られた溶液を、2×30 mLのEtOAcで抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮し、100 mg（24%）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0754】

LC-MS（ES、m/z）：217

ステップ3．N-〔5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イル〕-4-（1-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化325】



CH₂Cl₂（5 mL）中の前のステップからの生成物（100 mg、0.46 mmol、1.00当量）、5-フルオロピリジン-2-イルN-5-〔（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピリジン-2-イルカルバメート（100 mg、0.28 mmol、1.00当量）、およびTEA（84 mg、0.83 mmol、3.00当量）の溶液を、室温で、40 mLバイアル内で16時間攪拌した。得られた溶液に水を加え、混合

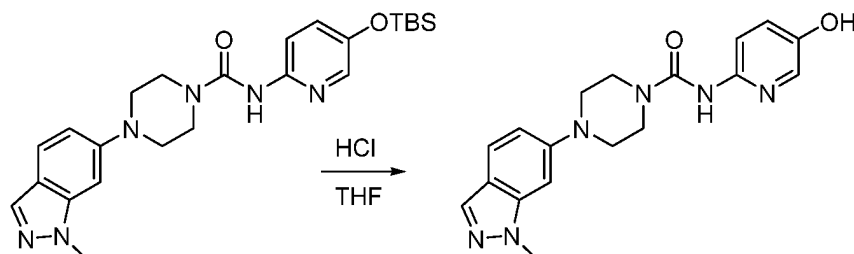
物を2×30mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc／ヘキサン（1／2）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、105mg（49％）の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【0755】

LC-MS（ES、m/z）：467

ステップ4．N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（1-メチル-1H-インダゾール-6-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化326】



10

THF（4mL）中の前のステップからの生成物（105mg、0.23mmol、1.00当量）の溶液に、攪拌しながら2N HCl水溶液（2mL）を滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。粗生成物（105mg）を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水（10 mM NH₄HCO₃）、およびACN（8分間で最大45.0％の10.0％ACN）；検出器、UV254／220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、56.9mg（72％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

【0756】

LC-MS（ES、m/z）：353

¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ 9.43（s、1H）、8.93（s、1H）、7.84～7.75（m、2H）、7.57（m、2H）、7.13（m、1H）、6.95（m、2H）、3.93（s、3H）、3.62（m、4H）、3.21（m、4H）。

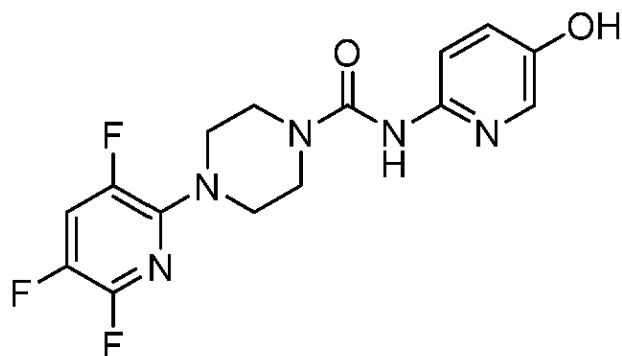
【0757】

30

実施例83

N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-4-（3，5，6-トリフルオロピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキサミド

【化327】

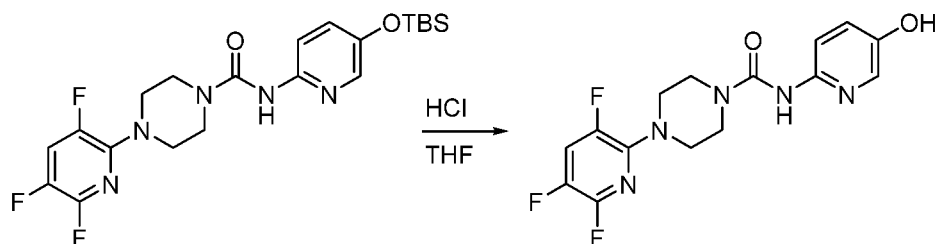


40

ステップ1．4-（3，5，6-トリフルオロピリジン-2-イル）-N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 3 2 8】



2 N H C l 水溶液 (2 m L) および T H F (5 m L) 中の N - [5 - [(t e r t -
ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン - 2 - イル] - 4 - (3 , 5 , 6 - トリフルオ
ロ - ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (実施例 7 9 の合成と同様に
調製した ; 1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液を、室温で 2 時間攪拌
した。得られた混合物を真空内で濃縮した。粗生成物 (1 2 0 m g) を、機器「A」;
カラム「A」; 移動相、水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃ + 0 . 1 % N H ₃ . H ₂ O) 、およ
び A C N (8 分間で最大 6 0 . 0 % の 3 0 . 0 % A C N) ; 検出器、U V 2 5 4 / 2 2 0
n m の条件で、分取 - H P L C で精製し、4 8 . 7 m g (6 4 %) の表題化合物を白色固
体として得た。

【0 7 5 8】

L C - M S (E S 、 m / z) : 3 5 3 . 9

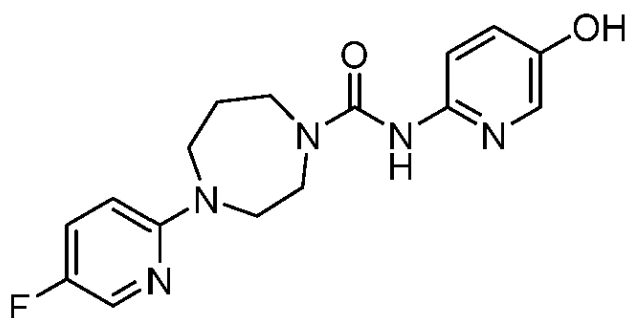
¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 M e t h a n o l - d ₄) δ 7 . 8 4 (d 、 J = 2 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 7 0 (d t 、 J = 1 1 . 0 、 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 5 3 (d 、 J =
8 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 2 2 (d d 、 J = 8 . 9 、 2 . 9 H z 、 1 H) 、 3 . 6 8 (m
、 4 H) 、 3 . 4 9 (m 、 4 H) 。

【0 7 5 9】

実施例 8 4

4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - N - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)
- 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキサミド

【化 3 2 9】



ステップ 1 . t e r t - ブチル 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジア
ゼパン - 1 - カルボキシレートの合成

10

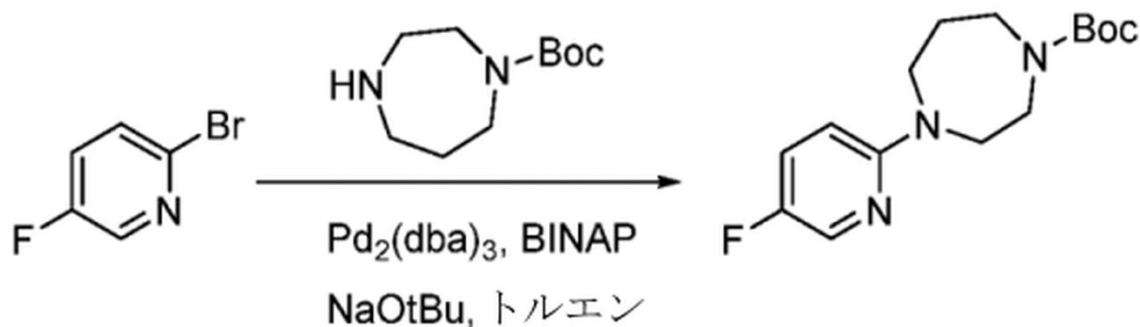
20

30

40

50

【化 3 3 0】



10

トルエン (10 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロピリジン (1 g、5.68 mmol、1.14 当量)、tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1 g、4.99 mmol、1.00 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg、0.05 mmol、0.01 当量)、BINAP (31 mg、0.05 mmol、0.01 当量)、NaOtBu (2 g、20.83 mmol、4.17 当量) の溶液を、30 mL の密封チューブ内で、90℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水を加えることによりクエンチした。得られた溶液を EtOAc で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 6) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.1 g (75%) の表題化合物を黄色の油として得た。

20

【0760】

LC-MS : (ES, m/z) : 296.3

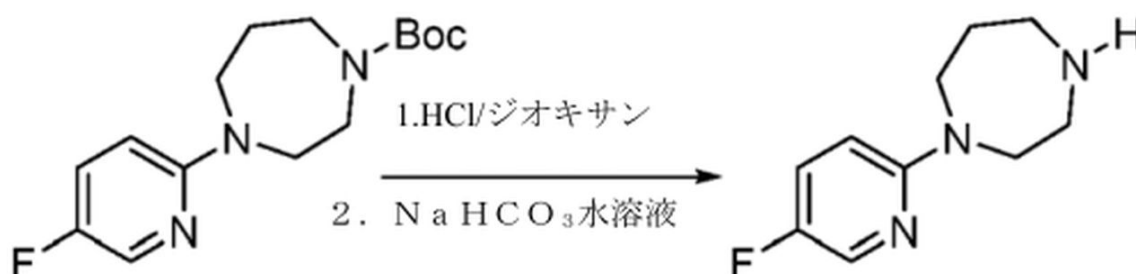
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05~7.96 (m, 1H)、7.42 (tt, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H)、6.66 (dd, $J=9.3, 3.3$ Hz, 1H)、3.67 (q, $J=6.5$ Hz, 2H)、3.57 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、3.46 (dt, $J=17.2, 5.7$ Hz, 2H)、3.20 (dt, $J=20.5, 5.9$ Hz, 2H)、1.75 (dt, $J=21.8, 5.9$ Hz, 2H)、1.29~1.21 (m, 9H)。

【0761】

ステップ 2. 1- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1,4-ジアゼパンの合成

30

【化 3 3 1】



40

4N HCl / ジオキサン (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (1.1 g、3.72 mmol、1.00 当量) の溶液を、室温で、50 mL の丸底フラスコ内で 2 時間撹拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。pH を、 NaHCO_3 溶液で pH 8~9 に調整した。得られた溶液を、 CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を混合した。溶媒を除去して、480 mg (66%) の表題化合物を黄色の油として得た。

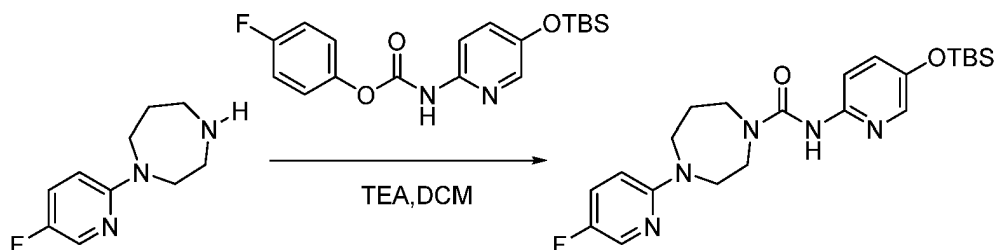
【0762】

LC-MS : (ES, m/z) : 196.2

ステップ 3. N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -4- (5-フルオロピリジン-2-イル) -1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 3 3 2】



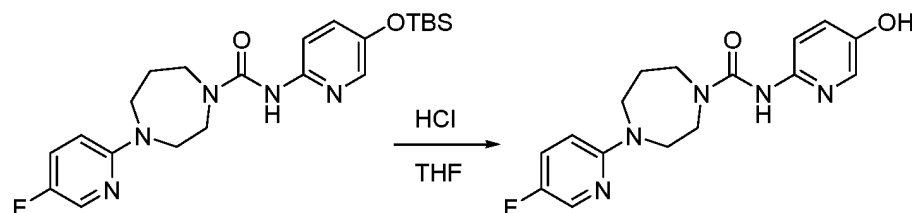
CH₂Cl₂ (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (65 mg、0.33 mmol、1.21 当量)、4-フルオロピリジン-2-イルカルバメート (100 mg、0.28 mmol、1.00 当量)、および Et₃N (200 mg、1.98 mmol、7.18 当量) の溶液を、50 mL 丸底フラスコ内で、室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を、水を加えることによりクエンチした。得られた溶液を、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮し、110 mg (89%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0763】

LC-MS: (ES, m/z): 446.2

ステップ4. 4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミドの合成

【化 3 3 3】



2N HCl (2 mL) および THF (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (110 mg、0.25 mmol、1.00 当量) の溶液を、50 mL 丸底フラスコ内で2時間、室温で攪拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。粗生成物を、機器「A」；カラム「D」；移動相、水 (0.1% FA) および ACN (7分間で最大25.0%の2.0% ACN)；検出器、UV 254/220 nm の条件で、分取-HPLCで精製し、42.4 mg (52%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0764】

LC-MS (ES, m/z): 332.3

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.99 (d, J=3.1 Hz, 1H)、7.75 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.53~7.34 (m, 2H)、7.08 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、6.68 (dd, J=9.4, 3.4 Hz, 1H)、3.70 (m, 2H)、3.59 (m, 4H)、3.38 (m, 2H)、1.83 (m, 2H)。

【0765】

実施例 85

4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

10

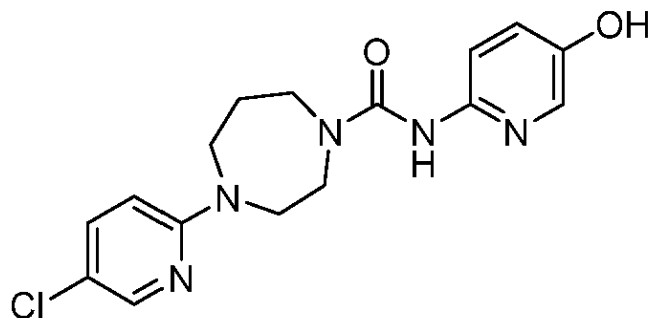
20

30

40

50

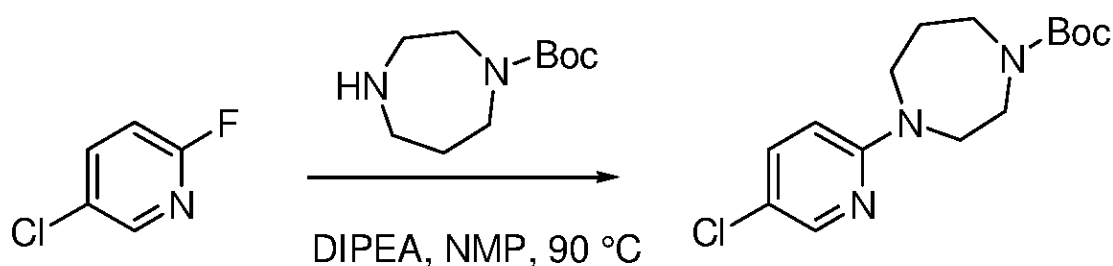
【化 3 3 4】



10

ステップ 1. *tert*-ブチル 4-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

【化 3 3 5】



20

NMP (5 mL) 中の 5-クロロ-2-フルオロピリジン (1.31 g、9.96 mmol、1.00 当量)、*tert*-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (2 g、9.99 mmol、1.00 当量)、および DIPEA (2 mL) の溶液を、30 mL 密封管内で、90 °C で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水を加えることによりクエンチした。得られた溶液を、EtOAc で抽出し、有機層を混合した。得られた混合物を真空内で濃縮した。残留物を、EtOAc/石油エーテル (1:6) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.4 g (45%) の表題化合物を白色固体として得た。

30

【0766】

LC-MS (ES, m/z): 312.0

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、7.51 (dt, $J=9.1, 2.1$ Hz, 1H)、6.69 (dd, $J=9.1, 0.7$ Hz, 1H)、3.75~3.62 (m, 2H)、3.58 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、3.46 (dt, $J=17.9, 5.8$ Hz, 2H)、3.33~3.12 (m, 2H)、1.74 (dt, $J=16.8, 5.7$ Hz, 2H)、1.25 (d, $J=23.5$ Hz, 9H)。

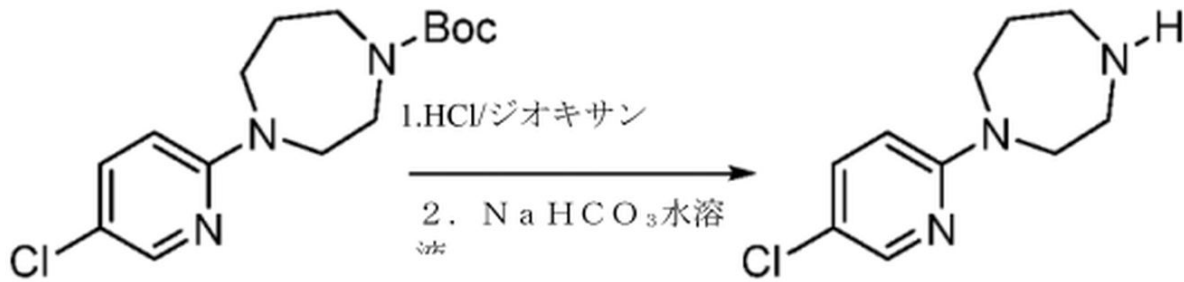
【0767】

ステップ 2. 1-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパンの合成

40

50

【化 3 3 6】



10

4 N H C L / ジオキサン (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (1.4 g、4.49 mmol、1.00 当量) の溶液を、50 mL 丸底フラスコ内で 2 時間、室温で攪拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。溶液の pH 値を、NaHCO₃ 溶液で pH 8~9 に調整した。得られた混合物を、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合した。溶媒を除去して、850 mg (89%) の表題化合物を黄色の油として得た。

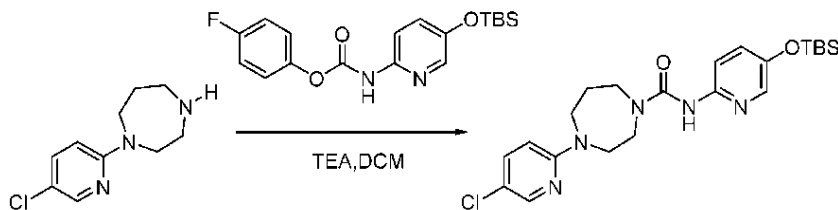
【0768】

LC-MS: (ES, m/z): 212.0

ステップ 3. N-[5-[(tert-butyl(4-fluorophenyl)oxy)pyridin-2-yl]-4-(5-chloropyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-giazeban-1-carboxamide の合成

20

【化 3 3 7】



CH₂Cl₂ (10 mL) 中の前のステップからの生成物 (70 mg、0.33 mmol、1.20 当量)、4-フルオロフェニル N-5-[(tert-butyl(4-fluorophenyl)oxy)pyridin-2-yl]-1,4-diazepan-1-carboxamide (100 mg、0.28 mmol、1.00 当量)、および Et₃N (200 mg、1.98 mmol、7.18 当量) の溶液を、50 mL 丸底フラスコ内で、室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を、水を加えることによりクエンチした。得られた溶液を、CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を混合し、真空内で濃縮し、100 mg (78%) の表題化合物を白色固体として得た。

30

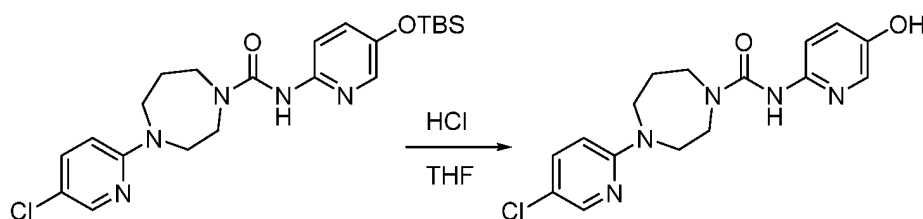
【0769】

LC-MS (ES, m/z): 462.2

ステップ 4. 4-(5-chloropyridin-2-yl)-N-(5-hydroxypyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-carboxamide の合成

40

【化 3 3 8】



2 N H C L (2 mL) および T H F (5 mL) 中の前のステップからの生成物 (100

50

mg、0.22 mmol、1.00当量)の溶液を、50 mL 丸底フラスコ内で2時間、室温で攪拌した。得られた混合物を真空内で濃縮した。粗生成物を、機器「A」；カラム「D」；移動相、水(0.1%FA)およびACN(7分間で最大35.0%の2.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、26.1mg(35%)の表題化合物を白色固体として得た。

【0770】

LC-MS: (ES, m/z): 348.3

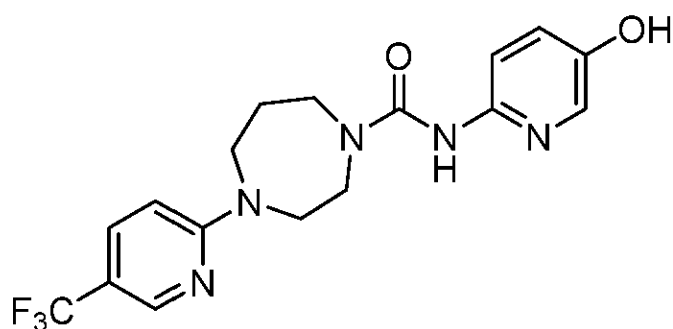
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.01 (d, J=2.7 Hz, 1H)、7.75 (d, J=2.9 Hz, 1H)、7.55~7.42 (m, 2H)、7.08 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、6.70 (d, J=9.2 Hz, 1H)、3.72 (m, 2H)、3.60 (m, 4H)、3.39 (m, 2H)、1.82 (m, 2H)。

【0771】

実施例 86

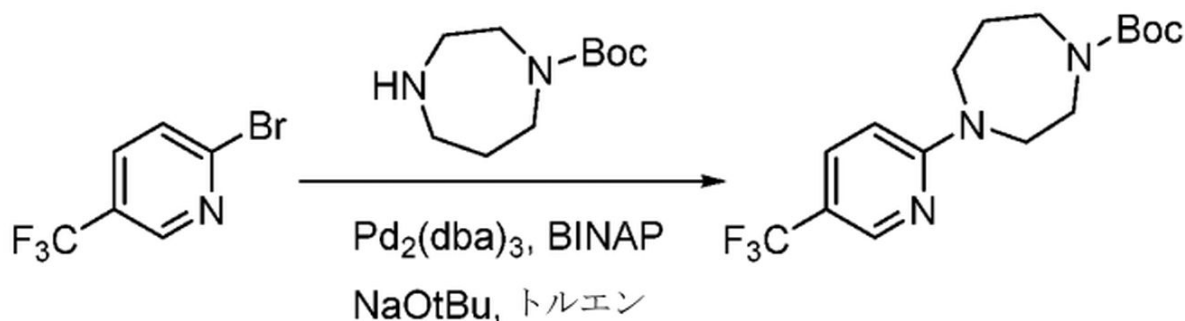
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化339】



ステップ1. tert-ブチル 4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート合成

【化340】



2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(1g、4.42 mmol、1.00当量)、tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1.1g、5.49 mmol、1.20当量)トルエン(20 mL)中のNaOtBu(1.28g、3.00当量)、BINAP(140 mg、0.22 mmol、0.05当量)、およびPd₂(dba)₃(200 mg、0.22 mmol、0.05当量)を、30 mLの密封されたチューブ中、N₂下で16時間、油浴中90℃で攪拌した。次いで、反応混合物を、水で希釈し、2×50 mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサン(1/1)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.2 g(79%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0772】

LC-MS: (ES, m/z): 346.15.

ステップ2. 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -1, 4-ジアゼパンの合成

【化341】



10

250 mL の丸底フラスコにおいて、ジオキサン (10 mL) 中の前ステップからの生成物 (1.2 g、3.47 mmol、1.00 当量) の溶液に、4 N HCl / ジオキサン (5 mL) を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で4時間攪拌した。溶液の pH 値を、NaHCO₃ で7に調整した (2 mol/L)。得られた混合物を、2 × 50 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサン (1/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、0.8 g (94%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

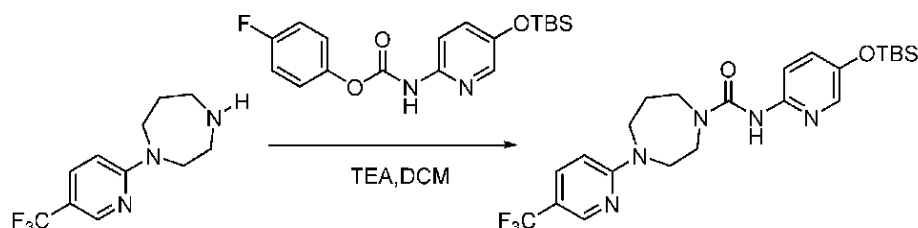
20

【0773】

LC-MS: (ES, m/z): 246.20.

ステップ3. N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキサミドの合成

【化342】



30

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前ステップからの生成物 (81 mg、0.33 mmol、1.20 当量)、4-フルオロフェニル N-5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イルカルバメート (100 mg、0.28 mmol、1.00 当量)、および TEA (84 mg、0.83 mmol、3.00 当量) の溶液を、40 mL バイアルにおいて室温で16時間攪拌した。得られた溶液を、水で希釈し、2 × 20 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサン (1/1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、100 mg (73%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

40

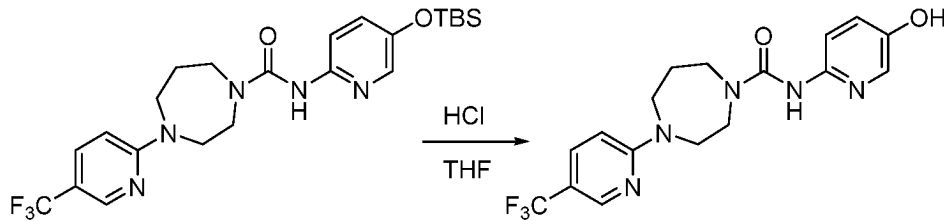
【0774】

LC-MS: (ES, m/z): 496.05.

ステップ4. N- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキサミドの合成

50

【化 3 4 3】



100 mL の丸底フラスコにおいて、THF (4 mL) 中の前ステップからの生成物 (100 mg、0.20 mmol、1.00 当量) の溶液に、2 M の HCl (2 mL) を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。これを真空内で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を、機器「A」カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃) および ACN (8 分で最大 50.0% の 30.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取 HPLC で精製し、50 mg (65%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0775】

LC-MS: (ES, m/z): 382.0

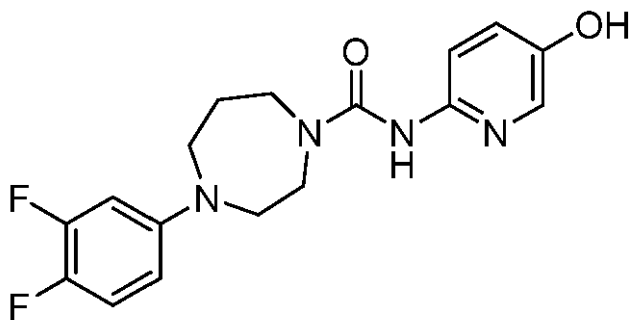
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.37~8.30 (m, 1H)、7.78~7.66 (m, 2H)、7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.05 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H)、6.81 (d, J=9.0 Hz, 1H)、3.80 (m, 2H)、3.66 (m, 4H)、3.42 (m, 2H)、1.84 (m, 2H)。

【0776】

実施例 87

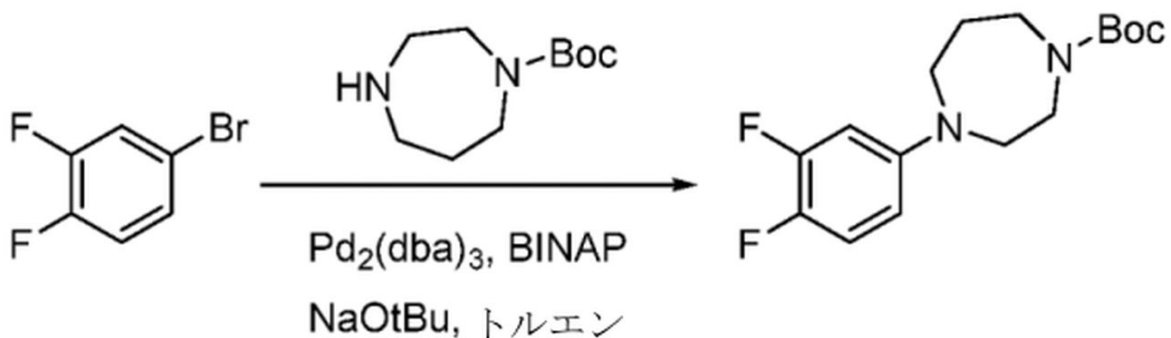
4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化 3 4 4】



ステップ 1. tert-ブチル-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート の合成

【化 3 4 5】



10

20

30

40

50

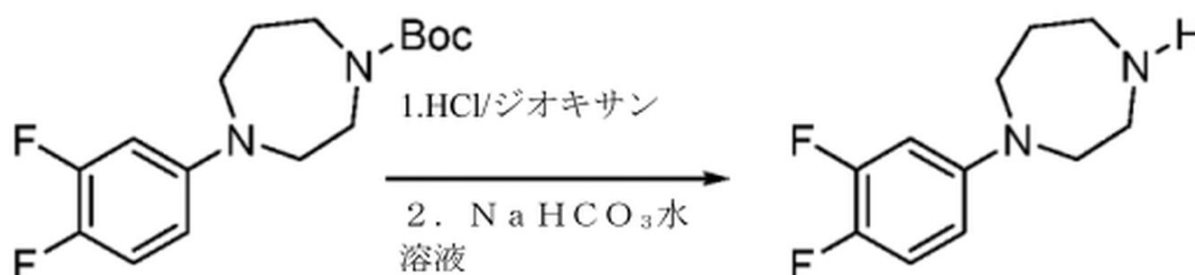
トルエン (20 mL) 中の 4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン (1 g、5.18 mmol、1.00 当量)、tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.25 g、6.24 mmol、1.20 当量)、NaOtBu (1.5 g、3.00 当量)、BINAP (160 mg、0.26 mmol、0.05 当量)、および Pd₂(dba)₃ (240 mg、0.26 mmol、0.05 当量) の溶液を、30 mL の密封されたチューブ中、N₂ 下で 16 時間、油浴中 90 °C で攪拌した。次いで、混合物を、水で希釈し、2 × 60 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサン (1 / 1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.1 g (68 %) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0777】

LC-MS: (ES, m/z): 313

ステップ 2. 1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジアゼパンの合成

【化 346】



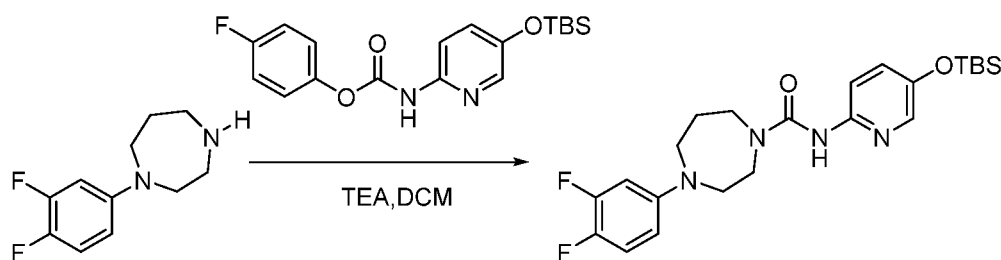
250 mL の丸底フラスコにおいて、ジオキサン (10 mL) 中の前ステップからの生成物 (1.1 g、3.52 mmol、1.00 当量) の溶液に、4 N の HCl / ジオキサン (5 mL) の溶液を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。溶液の pH 値を、NaHCO₃ で pH 7 に調整した (2 mol / L)。得られた溶液を 2 × 50 mL の EtOAc で抽出し、混合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサン (1 / 1) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.5 g (67 %) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0778】

LC-MS: (ES, m/z): 213

ステップ 3. N- [5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル] -4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキサミドの合成

【化 347】



CH₂Cl₂ (5 mL) 中の前ステップからの生成物 (70 mg、0.33 mmol、1.20 当量)、4-フルオロフェニル N- (5- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル) カルバメート (100 mg、0.28 mmol、1.00 当量)、および TEA (84 mg、0.83 mmol、3.00 当量) の溶液を、40 mL のフラスコにおいて室温で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、得られた溶液を 2 × 30 mL の CH₂Cl₂ で抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥さ

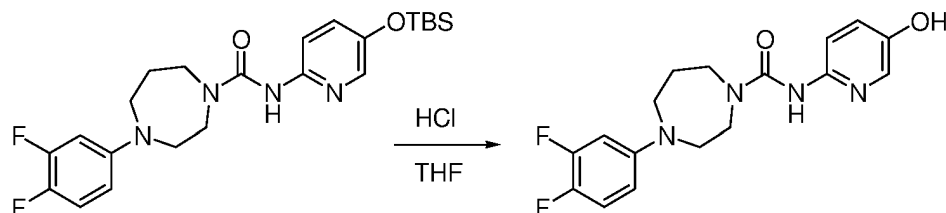
せ、真空内で濃縮した。残渣をEtOAc／ヘキサン（1／1）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、105mg（82％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0779】

LC-MS：（ES、m/z）：463

ステップ4．4-（3，4-ジフルオロフェニル）-N-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-1，4-ジアゼパン-1-カルボキサミドの合成

【化348】



10

100mLの丸底フラスコにおいて、THF（4mL）中の前ステップからの生成物（105mg、0.23mmol、1.00当量）の溶液に、2MのHCl水溶液（2mL）を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空内で濃縮した。粗生成物（105mg）を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水（10mM NH₄HCO₃）およびACN（8分で最大50.0％の30.0％ACN）；検出器、UV254／220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、54.5mg（69％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

【0780】

LC-MS：（ES、m/z）：349.0

¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）δ9.40（s、1H）、8.50（s、1H）、7.76（d、J=2.9Hz、1H）、7.48（d、J=8.9Hz、1H）、7.21～7.02（m、2H）、6.72（ddd、J=14.8、6.9、3.0Hz、1H）、6.47（dq、J=8.0、2.3Hz、1H）、3.70～3.44（m、6H）、3.36（m、2H）、1.84（m、2H）。

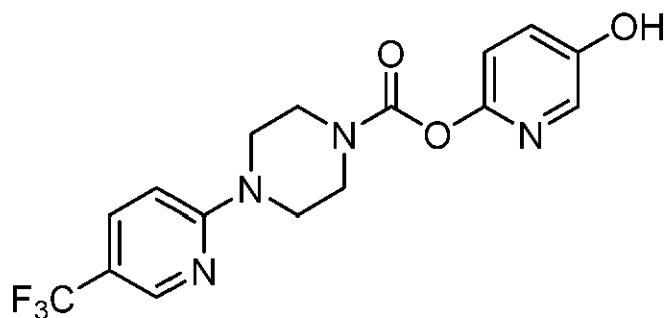
【0781】

30

実施例88

5-ヒドロキシピリジン-2-イル4-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

【化349】



40

ステップ1．6-（ベンジルオキシ）ピリジン-3-オールの合成

50

【化 3 5 0】



CH_2Cl_2 (50 mL) 中の [6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル] ボロン酸 (2 g、8.73 mmol、1.00 当量) および 30% の H_2O_2 (2 mL) の溶液を、100 mL の丸底フラスコにおいて室温で一晩攪拌した。得られた混合物を水と CH_2Cl_2 との間で分配した。混合有機層を真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / 石油エーテル (1 : 3) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.4 g (80%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0782】

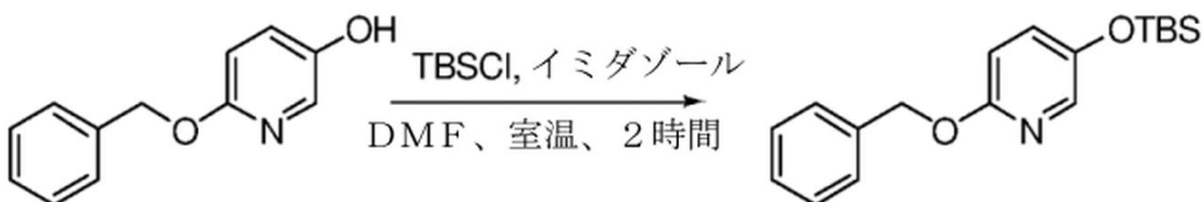
LC-MS : (ES, m/z) : 202.0

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H)、7.69 (dd, $J=3.0, 0.6$ Hz, 1H)、7.47~7.27 (m, 5H)、7.20 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H)、6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、5.24 (s, 2H)。

【0783】

ステップ 2. 2-(ベンジルオキシ)-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジンの合成

【化 3 5 1】



DMF (30 mL) 中の前ステップからの生成物 (1.4 g、6.96 mmol、1.00 当量)、TBSCl (1.4 g、9.27 mmol、1.33 当量)、およびイミダゾール (1 g、14.71 mmol、2.11 当量) の溶液を、100 mL の丸底フラスコにおいて室温で 2 時間攪拌した。次いで、水の付加によって反応物をクエンチした。得られた溶液をエーテルで抽出し、有機層を混合した。得られた混合物を鹹水で洗浄した。有機層を真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / 石油エーテル (1 : 10) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.0 g (91%) の表題化合物を無色の油として得た。

【0784】

LC-MS (ES, m/z) : 316.3

ステップ 3. 5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-オール
の合成

10

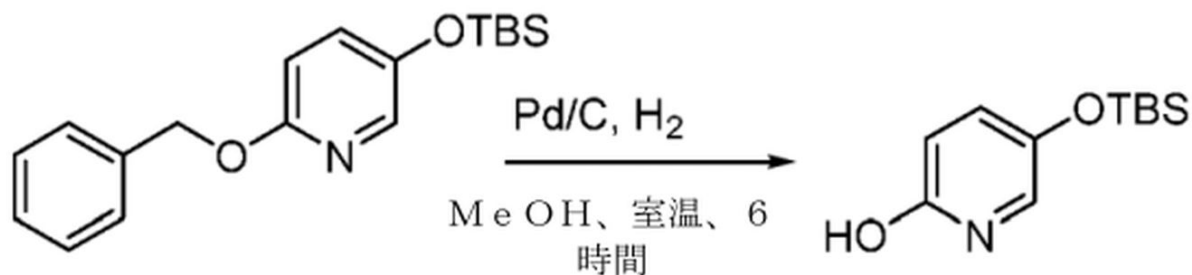
20

30

40

50

【化 3 5 2】



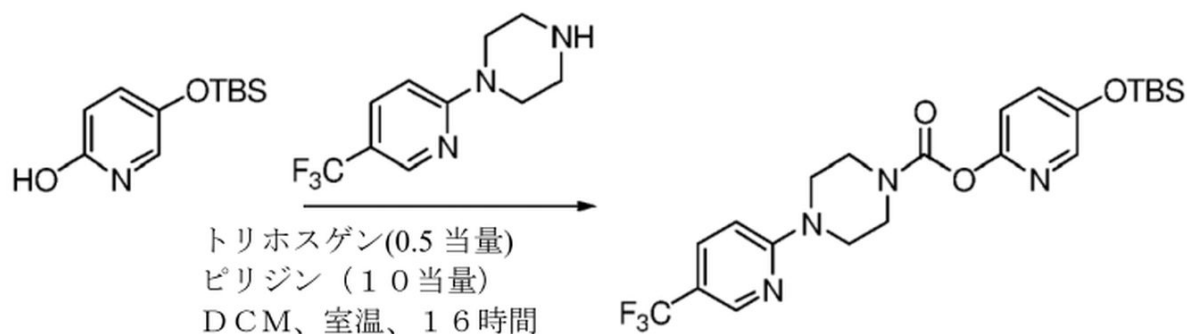
MeOH (50 mL) 中の前のステップからの生成物 (2 g、6.34 mmol、1.00 当量) の溶液を、H₂ 下で 100 mL の丸底フラスコにおいて、Pd/C (200 mg) 上で、室温で一晩攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を真空内で濃縮し、1.3 g (91%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【0785】

LC-MS (ES, m/z) : 226.0

ステップ 4.5 – [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-イル 4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート の合成

【化 3 5 3】



CH₂Cl₂ (10 mL) 中の前ステップからの生成物 (225 mg、1.00 mmol、1.00 当量) およびトリホスゲン (300 mg、1.01 mmol、1.01 当量) の溶液に、ピリジン (1 mL) を 0℃ で攪拌しながら滴下した。0℃ で 30 分間攪拌した後、次いで、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 1- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン (231 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の溶液を付加した。得られた混合物を、室温で 6 時間攪拌した。次いで、水の付加によって反応物をクエンチした。得られた溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を、混合し、真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / 石油エーテル (1 : 2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、150 mg (31%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0786】

LC-MS (ES, m/z) : 483.4

ステップ 5. 5-ヒドロキシピリジン-2-イル 4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート の合成

10

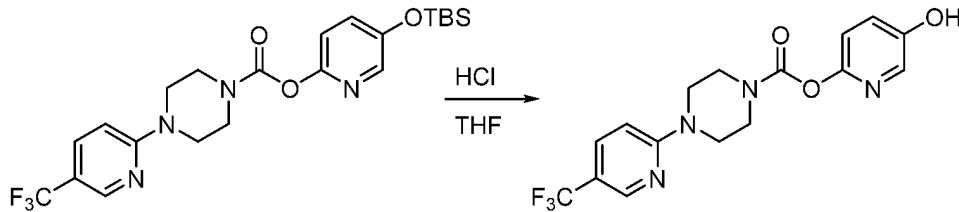
20

30

40

50

【化 3 5 4】



THF (5 mL) 中の前ステップからの生成物 (150 mg、0.31 mmol、1.00 当量) および 2 N の HCl (2 mL) 水溶液の溶液を、50 mL の丸底フラスコにおいて室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を、真空内で濃縮した。粗生成物を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH_4HCO_3) および ACN (8 分で最大 57.0% の 30.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、50.1 mg (44%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0787】

LC-MS (ES, m/z) : 368.9

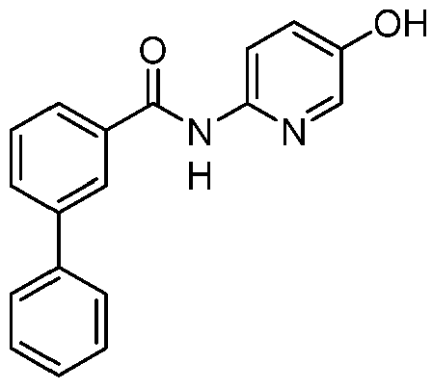
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H)、8.45 (d, $J=2.7$ Hz, 1H)、7.84 (m, 2H)、7.28 (dd, $J=8.7, 3.1$ Hz, 1H)、7.00 (m, 2H)、3.91~3.70 (m, 6H)、3.56~3.53 (m, 2H)。

【0788】

実施例 89

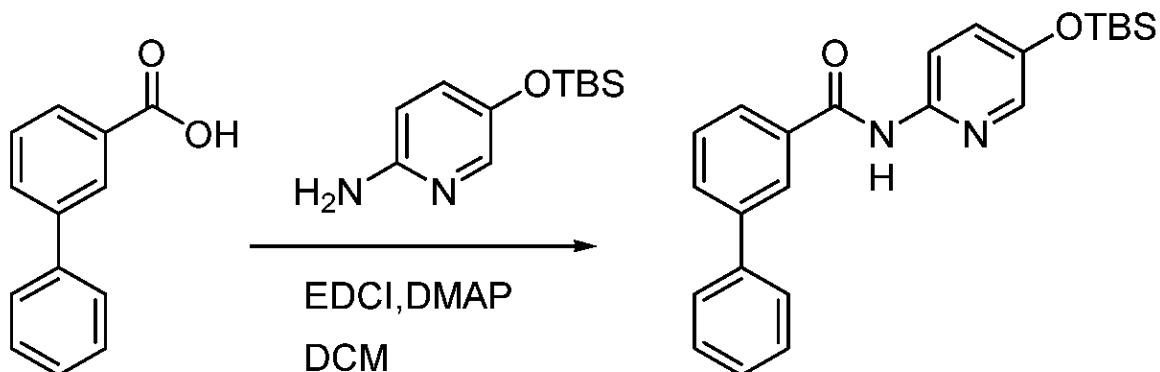
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-[1,1-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化 3 5 5】



ステップ 1. N-[5-[(tert-butyldimethylsilyl)オキシ]ピリジン-2-イル]-[1,1-ビフェニル]-3-カルボキサミドの合成

【化 3 5 6】



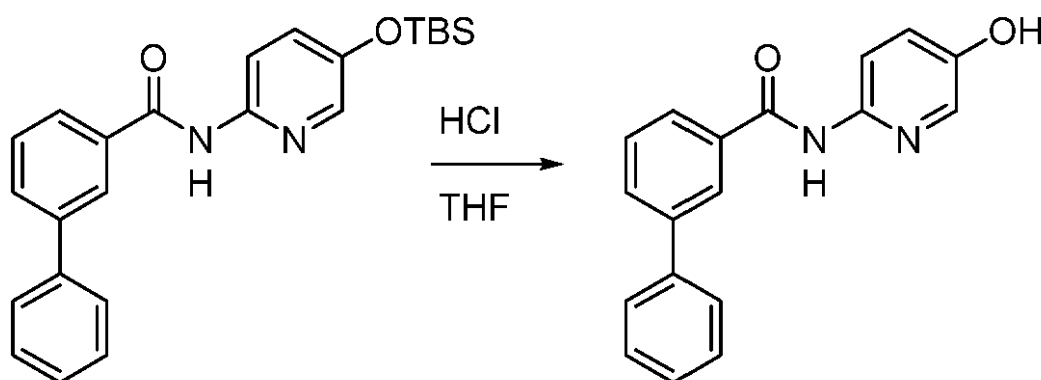
CH₂Cl₂ (5 mL) 中の [1, 1-ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (198 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、EDCI (230 mg、1.20 mmol、1.20 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (122 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、5-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] ピリジン-2-アミン (224 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の溶液を、40 mL バイアルにおいて 16 時間室温で攪拌した。次いで、混合物を、水で希釈し、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサン (1 / 2) を使用して分取 TLC で精製し、250 mg (61%) の表題化合物を淡黄色固体として得た。

【0789】

LC-MS: (ES, m/z): 405.35

ステップ 2. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) - [1, 1-ビフェニル] - 3-カルボキサミドの合成

【化357】



100 mL の丸底フラスコにおいて、THF (4 mL) 中の前ステップからの生成物 (250 mg、0.62 mmol、1.00 当量) の溶液に、2 M の HCl (2 mL) を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空内で濃縮した。粗生成物 (250 mg) を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水 (10 mM NH₄HCO₃) および ACN (8 分で最大 74.0% の 10.0% ACN)；検出器、UV 254 / 220 nm の条件で、分取-HPLC で精製し、149.4 mg (83%) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0790】

LC-MS: (ES, m/z): 291.0

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.11~7.90 (m, 3H)、7.90~7.67 (m, 3H)、7.60 (m, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.38 (m, 2H)、7.26 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H)。

【0791】

実施例 90

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) シクロヘキサン-1-カルボキサミド

10

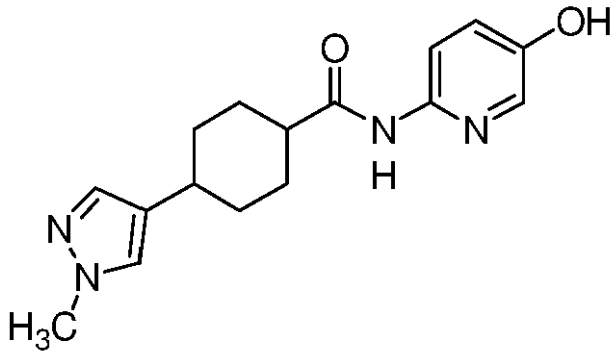
20

30

40

50

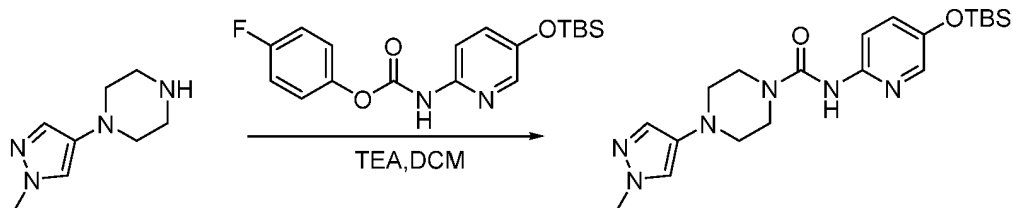
【化 3 5 8】



10

ステップ 1. N-(5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 3 5 9】



20

CH₂Cl₂の溶液(5mL)中の1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン(70mg、0.42mmol、1.00当量)、4-フルオロフェニルN-5-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]ピリジン-2-イルカルバメート(120mg、0.33mmol、1.00当量)およびEt₃N(100mg、0.99mmol、3.00当量)を、室温で16時間攪拌し、次いで、水で希釈し、2×30mLのEtOAcで抽出した。混合有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

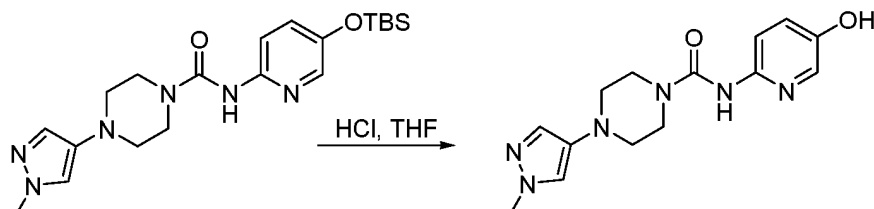
30

【0792】

LC-MS: (ES, m/z): 417.25

ステップ 2. N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

【化 3 6 0】



40

THF(4mL)中の前ステップからの生成物の溶液に、2mLの2MのHClを攪拌しながら滴下した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物(110mg)を、機器「A」；カラム「A」；移動相、水(10mM NH₄HCO₃)およびACN(7分で最大27.0%の2.0%ACN)；検出器、UV254/220nmの条件で、分取-HPLCで精製し、54.3mg(68%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

【0793】

LC-MS: (ES, m/z): 303.0

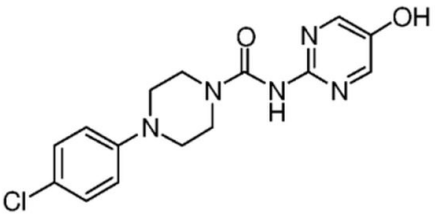
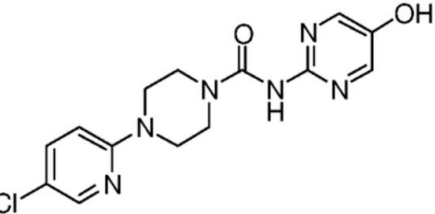
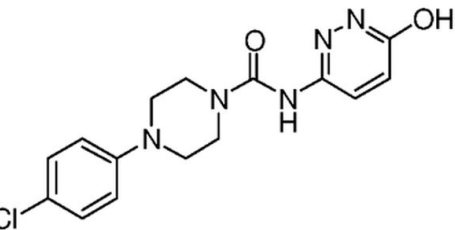
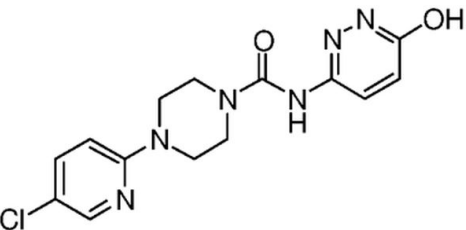
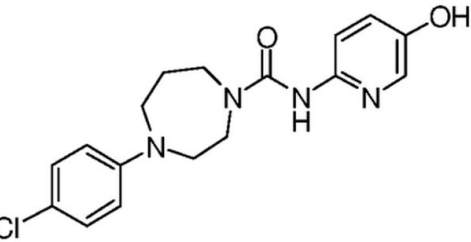
50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H)、7.77 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.22~7.06 (m, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.52 (t, $J=5.0$ Hz, 4H)、2.80 (t, $J=5.0$ Hz, 4H)

【0794】

以下の化合物は、一般に、上記の方法を使用して作製され得る。これらの化合物は、作製されると、上記の実施例で作製されているものと同様の活性を有するであろうことが予想される。

【表1-1】

IUPAC 名	構造	正確な質量
4-(4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		333.10
4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		334.09
4-(4-クロロフェニル)-N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		333.10
4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		334.09
4-(4-クロロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		346.12

10

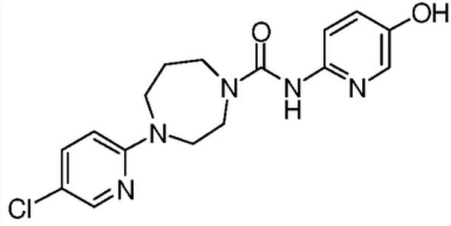
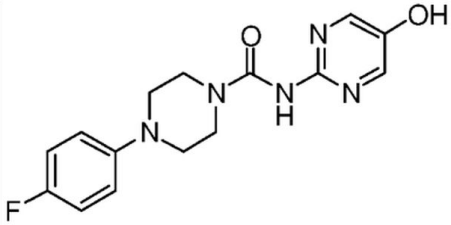
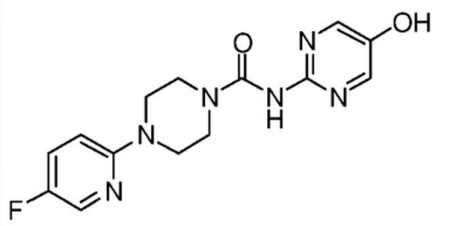
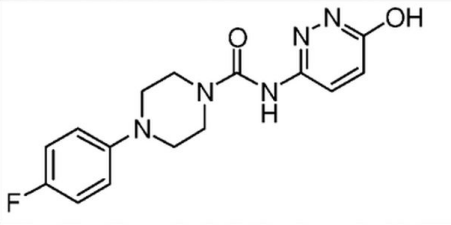
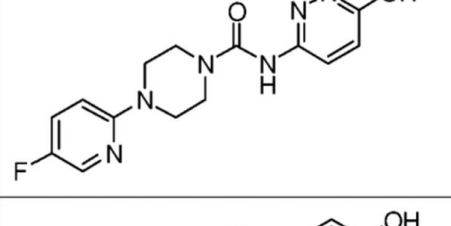
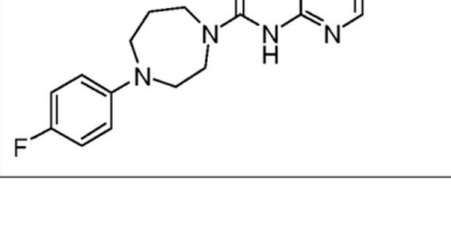
20

30

40

50

【表 1 - 2】

4-(5-クロロピリジン-2-イル)- N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)- 1,4-ジアゼパン-1-カルボキ サミド		347.11
4-(4-フルオロフェニル)-N-(5- ヒドロキシピリミジン-2-イル)- ピペラジン-1-カルボキサ ミド		317.13
4-(5-フルオロピリジン-2-イル)- N-(5-ヒドロキシピリミジ ン-2-イル)-ピペラジン-1-カル ボキサミド		318.12
4-(4-フルオロフェニル)-N-(6- ヒドロキシピリダジン-3-イル)- ピペラジン-1-カルボキサ ミド		317.13
4-(5-フルオロピリジン-2-イル)- N-(6-ヒドロキシピリダジ ン-3-イル)-ピペラジン-1-カル ボキサミド		318.12
4-(4-フルオロフェニル)-N-(5- ヒドロキシピリジン-2-イル)- 1,4-ジアゼパン-1-カルボキサ ミド		330.15

10

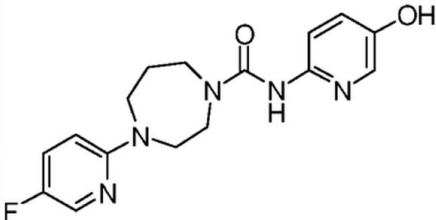
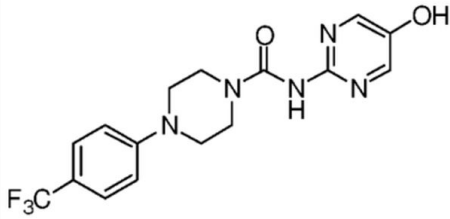
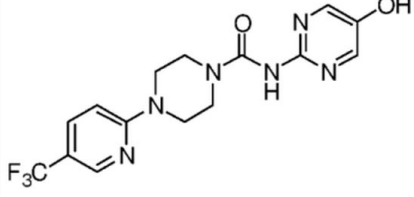
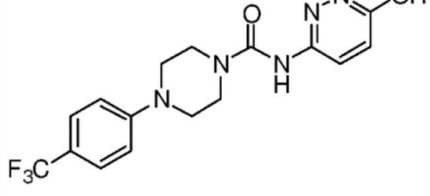
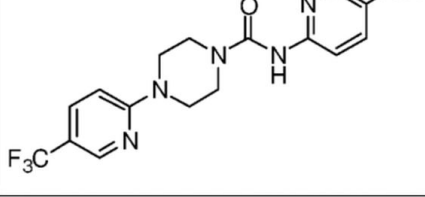
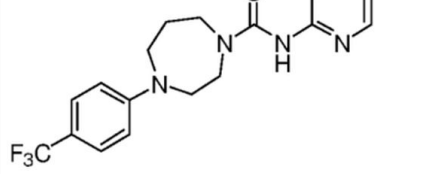
20

30

40

50

【表 1 - 3】

4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		331.14
N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド		367.13
N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		368.12
N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド		367.13
N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		368.12
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-フェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		380.15

10

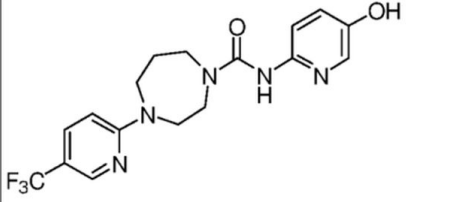
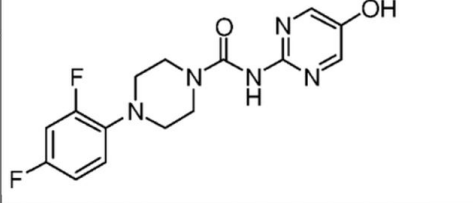
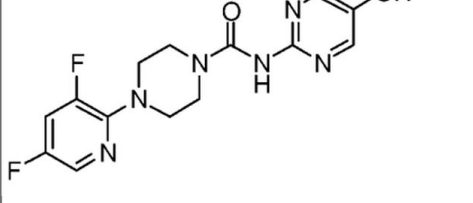
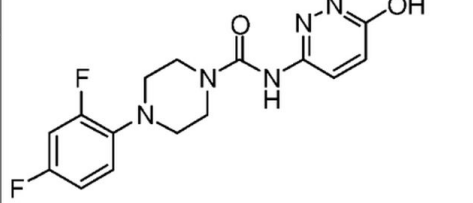
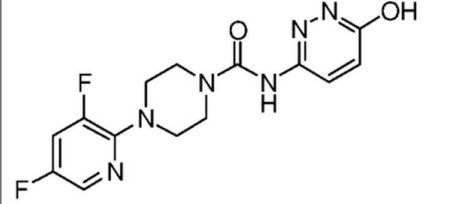
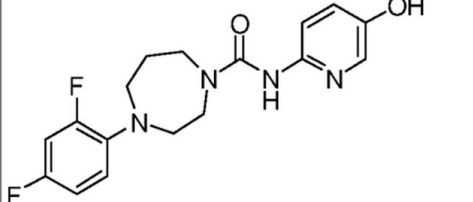
20

30

40

50

【表 1 - 4】

N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		381.14
4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		335.12
4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		336.11
4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		335.12
4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		336.11
4-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		348.14

10

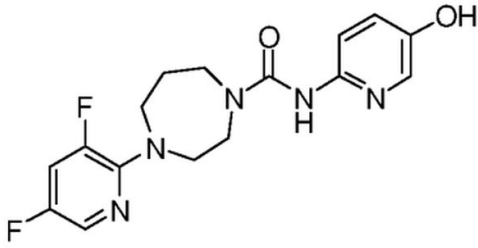
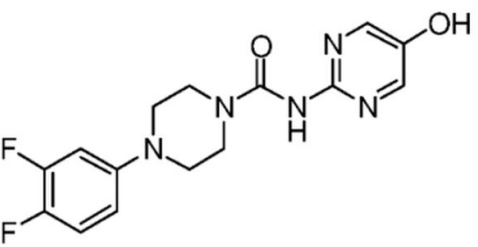
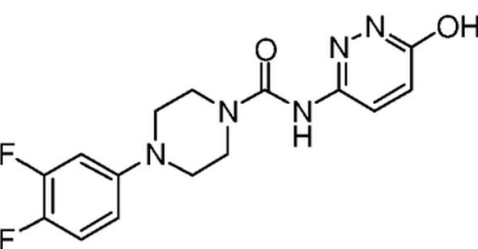
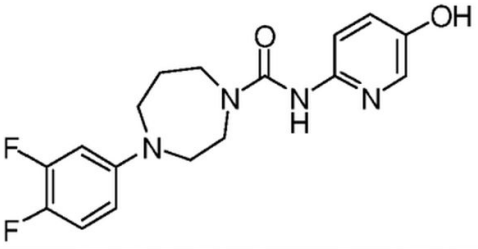
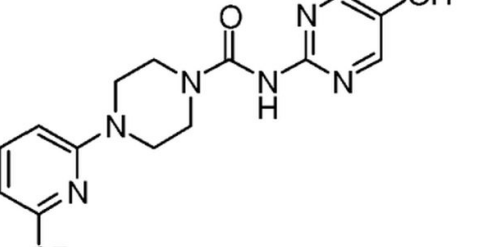
20

30

40

50

【表 1 - 5】

4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		349.14
4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		335.12
4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-カルボキサミド		335.12
4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		348.14
N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		368.12

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド		368.12
N-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(6-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド		381.14
4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボキサミド		317.13
4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-ピペリジン-1-カルボキサミド		317.13

【0795】

Des 1 阻害剤として、および疾患の治療に有用であるとして本明細書に開示される化合物における化合物の活性は、以下のアッセイに例示される。

【0796】

生物学的活性アッセイ

Des 1 活性アッセイ

以下は、Des 1 に対する本明細書に開示される化合物の潜在的な阻害活性、ならびに Des 1 阻害の疾患特異的生理学的結果を評価するために使用され得るインビトロ細胞アッセイの例である。

【0797】

ジヒドロセラミドからセラミドへの変換の Jurkat T 細胞測定

Jurkat クローン E6-1 細胞を、成長させ、次いで、96 ウェルプレートに 10^6 細胞/mL (各ウェルに $400\ \mu\text{L}$) で播種した。細胞に、 $50\ \mu\text{M}$ の NBD-C6-ジヒドロセラミド (Des 1 基質) を含有する $100\ \mu\text{L}$ の細胞培養培地を投与し、 $10\ \mu\text{M}$ の最終濃度の基質を得た。細胞を、 4°C で 30 分間基質と共にインキュベートした。 4°C でのインキュベーション後、細胞懸濁液を $1200\ \text{rpm}$ で 3 分間遠心分離し、細胞

ペレットは、様々な濃度のフェンレチニド（既知のDes1阻害剤対照化合物）または試験試料のいずれかを含有する400 μ Lの新鮮な培地に再懸濁される。対照化合物および試験化合物の最終濃度を、0～10 μ Mの範囲で試験した。細胞および化合物を、37℃で3時間インキュベートした。3時間のインキュベーションの後、プレートを4℃で3分間2500 gで遠心分離し、続いて、200 μ Lの上清を収集し、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC／MS／MS）解析のための適切な内部標準を含有する300 μ Lのメタノールを有する新しい96ウェルプレートに移した（内部標準：500 nMのラベタロールおよび100 nMのアルプラゾラム）。試料を、2分間ボルテックスし、続いて、3,220 gで20分間遠心分離した。遠心分離後、200 μ Lの上清をLC－MS／MS解析のために新しい96ウェルプレートに移して、生成されたNBD－C6－セラミド（Des1生成物）の量を決定した。アッセイは、典型的には、重複して行われた。ビヒクル対照（0 μ M試験試料）と比較して少なくとも30%の減少は活性化合物を示し、ビヒクル対照と比較して75%の減少は好ましい。例として、フェンレチニドは100～250 nMの最大半量阻害濃度（IC50）を示し、本明細書に記載されるいくつかの化合物は50 nM未満のIC50値を示す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表1. 生物学的活性

N.D. = 未定

実施例	Des1 % 阻害 (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM	実施例	Des1 % 阻害 (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
1	89.62	0.042	19	76.7	N.D.
2	91.74	0.025	20	19.59	N.D.
3	87.89	0.053	21	69.35	N.D.
4	94.31	0.023	22	N.D.	0.014
5	91.52	0.032-0.051	23	N.D.	0.01
6	81.83	0.069	24	N.D.	0.064-0.094
7	93.95	0.026	25	N.D.	0.009
8	94.93	0.013	26	N.D.	0.012
9	93.76	0.017	27	N.D.	0.011
10	15.03	N.D.	28	57.78	N.D.
11	38.5	N.D.	29	58.57	N.D.
12	90.52	0.054	30	89.70	0.150
13	93.04	0.009-0.033	31	N.D.	0.34
14	95.91	0.003	32	N.D.	0.18
15	81.83	0.110	33	93.09	0.007
16	31.4	N.D.	34	85.37	N.D.
17	76.9	N.D.	35	91.28	0.003
18	96.64	0.004	36	94.89	0.023

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例	Des1 % 阻害 (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
37	80.7	N.D.
38	91.55	0.06
39	9.11	N.D.
40	89.14	0.013
41	95.07	0.013
42	81.43	0.035
43	96.99	0.006
44	95.01	0.008
45	N.D.	0.47
46	94.55	0.007
47	51.82	N.D.
48	39.75	N.D.
49	N.D.	0.13
50	83.02	N.D.
51	91.55	0.092
52	N.D.	0.029
53	94.84	0.004
54	N.D.	0.005
55	96.48	0.002
56	94.73	0.028
57	95.46	0.001
58	96.84	0.004
59	93.2	0.043
60	96	0.003

実施例	Des1 % 阻害 (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
61	37.52	N.D.
62	69.38	0.31
63	N.D.	>1.00
64	19.25	N.D.
65	N.D.	>1.0
66	72.13	N.D.
67	85.33	N.D.
68	92.37	0.085
69	94.97	0.04
70	83.79	0.110
71	88.04	0.031
72	50.25	N.D.
73	41.94	N.D.
74	72.75	N.D.
75	91.17	0.062-0.086
76	75.11	N.D.
77	91.88	0.035
78	93.44	0.019-0.064
79	93.75	0.0076-0.07
80	56.86	N.D.
81	77.94	N.D.
82	78.37	N.D.
83	94.87	0.065
84	N.D.	0.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例	Des1 % 阻害 (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
85	N.D.	0.055
86	84.61	0.078
87	92.71	0.021

実施例	Des1 % 阻害 (0.5 uM)	Des1 IC ₅₀ , μM
88	92.7	0.025
89	93.04	0.0029
90	39.2	N.D.

10

【0798】

Aktのインスリン刺激リン酸化のC2C12筋管アッセイ：

C2C12筋管は、7つの非ゼロ濃度のフェンレチニド（Des1阻害剤対照化合物）または様々な試験試料の存在下または非存在下で、0.75mMのBSAコンジュゲートパルミチン酸塩で16時間処理され、続いて、インスリン（100nM）で10分間刺激される。その後、細胞は、採取され、還元SDS試料緩衝液中で沸騰され、SDS-PAGEに供され、続いて、蛍光コンジュゲート二次抗体を使用するウエスタンブロットによるリン酸化Akt、総Akt、および好適な負荷対照（例えば、アクチンまたはGAPDH）を検出される。バンド強度は、Odysseyイメージングシステム（Li-COR）によって定量されるが、HRPコンジュゲート二次抗体／増強化学発光を使用して、または比色読み出しによっても行われ得る。

20

【0799】

さらに、SDS-PAGE／免疫ブロットフォーマットに関して現在企図されているが、このアッセイは、化合物のより高いスループット試験のために、ELISAまたは細胞内ウエスタン（免疫細胞化学）フォーマットに適合され得る。ビヒクル対照（0μM試験試料）と比較して30%の増加は活性化化合物を示し、対照と比較して50%の増加は好ましい。例として、フェンレチニドは、600nMのパルミチン酸塩の存在下でインスリン刺激Aktリン酸化を増加させるための最大半量有効濃度（EC50）を示す。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、このアッセイにおいて有効であると予想される。

30

【0800】

インスリン抵抗性、脂質異常症、およびNAFLD／NASHのげっ歯類高脂肪食事モデル：

ヒト高脂血症およびインスリン抵抗性の標準モデルは、高脂肪食を数週間給餌されたマウスである。試験化合物は、インスリン感受性を回復させ、血液脂質を低下させるための薬剤として、このモデルにおいて評価される。慢性高脂肪食は、高脂肪および炭水化物摂取からカロリーが上昇する標準的な西洋食をシミュレートするために、マウスに供給される。食事誘発性肥満、インスリン不感受性、ならびに上昇した血清脂質およびコレステロールのこのモデルおよび同様のモデルは、高脂血症、II型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、心血管および肝疾患を含むヒト病理学のマウスおよびラットモデルとして、使用される。食事は、NASH表現型を増強するために、より多くのアテローム生成因子（例えば、2%コレステロールおよび12%飽和脂肪酸）を含むように「ファーストフード食事」に変化され得ることが、理解される。これらのモデルは、ヒト臨床試験における有効性の優れた予測因子として使用されている（PPARおよびFXRアゴニスト）。空腹時血糖、インスリン、トリグリセリド、コレステロール、肝脂肪症、肝炎症のマーカー、および線維症を含む候補Des1阻害剤の治療活性を評価するために使用される主要エンドポイント（コラーゲン検出を含む）。グルコースおよびインスリン耐性研究が、行われることもできる。グリコシル化ヘモグロビンは、高血糖のより慢性的なマーカーとしても測定され得る。肝脂肪症（脂肪肝）は、肝臓切片のオイルレッドO染色によって、なら

40

50

びに肝臓トリグリセリドの定量的決定によって評価され得る。Des 1 阻害剤は、このアッセイにおいて有効性を示し、インスリン感受性を改善し、血液脂質を低下させ、肝脂肪症の発生を低減もしくは予防し、ならびに／あるいは脂質異常症、II 型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、肥満、心血管疾患、および／または NASH もしくは NAFLD などの肝疾患に関連する病理学の尺度において一般に有効性を示すと予想される。NAFLD / NASH の場合、Des 1 阻害剤の有効性は、FXR アゴニスト、ASK 1 阻害剤、ACC 阻害剤、PPAR アゴニスト、回腸胆汁酸輸送阻害剤、DGAT 2 阻害剤、FGF 19 類似体、FGF 21 類似体、NLRP 3 インフラマソーム阻害剤、ケトヘソキナーゼ阻害剤、およびカパーゼ阻害剤との共投与によって潜在的に増強され得ることも、理解される。2 型糖尿病の場合、Des 1 阻害剤の有効性は、メトホルミン、GLP-1 類似体、GLP-1 受容体アゴニスト、DPP-4 阻害剤、スルホニル尿素、メグリチジン、PPAR アゴニスト、SGLT 2 阻害剤、およびインスリンとの共投与によって潜在的に増強され得ることが、理解される。脂質異常症の場合、Des 1 阻害剤の有効性は、フィブラート、ナイアシン、オメガ 3 脂肪酸、スタチン、胆汁樹脂、および PCSK 9 阻害剤との共投与によって潜在的に増強され得ることも、理解される。

【0801】

アテローム性動脈硬化症のモデルにおけるインビボ活性の測定：

アテローム性動脈硬化症の主要なワークホース (workhorse) げっ歯類モデルは、大動脈の様々な態様において測定され得るアテローム硬化性病変を発生させる、高脂肪食給餌 ApoE-/- (ApoE ノックアウト) マウスである。例として、8 週齢の雄 ApoE-/- マウスは、高脂肪食を 30 日間給餌されてアテローム硬化性病変を確立する。動物の対照群は、安楽死されて、高脂肪食の 30 日後の大動脈病変の状態を評価される。続いて、2 つのマウスの群は、さらに 60 日間標準の固形飼料食に切り替えられ、その間、動物は、ビヒクル、候補 Des 1 阻害剤、または参照対照化合物 (例えば、ミリオシン) のいずれかを投与される。投与の 60 日後、マウスは一晩絶食され、灌流固定大動脈は解剖されて腹部大動脈の大動脈洞、大動脈弓、および腹腔分岐点の病変解析を可能にする。これらの 3 つの大動脈部位の形態計測解析は、組織が Verhoeff 染色に供された後に行われる (Glaros et al. (2008) Myriocin slows the progression of established atherosclerotic lesions in apolipoprotein E gene knockout mice. J. Lipid Res. 49, 324-331)。

【0802】

本明細書に開示される Des 1 阻害剤は、確立されたアテローム硬化性病変を予防するか、またはその退縮を引き起こすと予想されるであろう。

【0803】

インビトロ細胞抗がん活性の測定：

PC3 前立腺がん、MCF7 ER+ 乳がん細胞、または様々な他のがん細胞株は、DMEM (10% ウシ胎仔血清およびペニシリン・ストレプトマイシンを含有する) 中で培養される。凍結したアリコートの細胞は、5 mL の温かい培地に再懸濁され、200 g で 5 分間遠心分離される。上清は吸引され、細胞ペレットは 5 mL の培地中に再懸濁される。次いで、細胞は、5% の CO₂ で、37 °C で組織培養フラスコ中で成長され、使用前に 80~90% コンフルエントである場合に 4 回継代培養される。次いで、細胞は、トリプシンと共に 5 分間インキュベートされて、細胞培養フランクから分離する。薬物化合物を用いた処理の前に、細胞は、96 ウェルプレートに 2, 500 細胞/ウェルで播種され、加湿インキュベータ中で前の 24 時間、5% の CO₂ で、37 °C でインキュベートされる。フェンレチニド (Des 1 対照阻害剤) または様々な試験試料は、ビヒクル対照 (0.1% の最終 DMSO 濃度) としての DMSO を用いて、10 μM ~ 0 μM の範囲の最終濃度まで培地中で希釈される。細胞培養上清は、吸引され、フェンレチニドまたは様々な試験試料のいずれかを含有する培地に置き換えられる。薬物処理は、重複ウェルにおいて行われる。細胞を、細胞生存率の決定の前に、加湿インキュベータ中で 72 時間、5% の C

O₂で、37℃で薬物化合物と共にインキュベートされる。化合物との72時間のインキュベーションの後、次いで、細胞培養上清は、ウェルから吸引され、100μLのCell Titer Glo溶液に置き換えられる。Cell Titer Glo溶液のみを含有する三重の無細胞対照ウェルも、各アッセイに含まれる。次いで、細胞は、加湿インキュベータ中で1時間、5%のCO₂で、37℃でインキュベートされ、この時、吸光度は、マイクロプレートリーダー機器によって490nmで読み取られる。バックグラウンド吸光度（無細胞対照ウェルから取得された）は、各読み取り値から減算される。細胞生存率の阻害百分率を決定するために、各薬物処理に対する吸光度読み取り値は、ビヒクル対照（0.1% DMSO）読み取り値の分数として表される。各薬物濃度について、平均（+/-SEM）は、計算され、Graph Pad Prismまたは他の好適な科学的グラフ化パッケージを使用してグラフ化される。シグモイド曲線は、データに適合され、各化合物のIC₅₀を計算するために使用される。ビヒクル対照（0μMの試験試料）と比較して少なくとも30%のがん細胞生存率の減少は、活性化化合物を示し、対照と比較して50%の減少は好ましい。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、がん細胞生存率を低減させることにおいて有効であり、したがって、がんの治療において有効であると予想される。

【0804】

インビボ抗がん活性の測定：

同所的または異所的のいずれかで移植された免疫不全マウス（例えば、無胸腺ヌードマウス）におけるヒト腫瘍異種移植片は、候補抗がん剤の臨床的有効性を予測するためのワークホースモデルを表す。例として、ER+乳がんの場合、卵巣切除されたエストロゲン処理された（0.72mg/60日17β-エストラジオール（E2）時間放出scペレット）NU/NUマウス（約6週齢）は、5×10⁶個のMCF7細胞（ER+乳がん由来するヒト細胞株）を軸方向乳腺脂肪体に注射される。腫瘍は、腫瘍体積（（L²・W）/2）が0.2cm³に達するまで、1週当たり3回ノギスによって測定され、続いて、マウスは、標準治療剤（例えば、タモキシフェン）の存在下または非存在下で、試験化合物を用いた処理群に無作為化される。活性Des1阻害剤は、試験化合物の潜在的な抗がん活性を示す、28日間の処理期間にわたる腫瘍成長阻害または退縮を示すと予想されるであろう。

【0805】

加えて、試験化合物は、完全に無傷の免疫系（例えば、結腸直腸がんのMC38モデルまたは膵管腺がんのKPCモデル）を有する利点を有するために、様々な腫瘍の同系および/または遺伝子操作されたマウスモデルにおける潜在的な抗がん活性についても評価され得る。候補Des1阻害剤は、腫瘍微小環境における免疫抑制につながる様々な細胞型（例えば、骨髄由来サプレッサー細胞、制御性T細胞）の活性および/または動員を阻害することができ、したがって、PD1、PD-L1、CTLA-4、CD47、およびOX40を標的とするモノクローナル抗体治療薬、ならびに免疫系を再覚醒させて腫瘍の免疫学的攻撃を可能にするために使用されるインドールアミン-2，3-ジオキシゲナーゼ1またはアルギナーゼ-1を標的とする小分子を含む、様々な免疫チェックポイント阻害剤との相乗的活性を有することができる。かかる療法は、抗腫瘍免疫および潜在的に耐久性のある抗腫瘍記憶応答を生成すると予想されるであろう。

【0806】

本明細書に開示されるDes1阻害剤は、単一の薬剤として、ならびにがんの治療における標準治療法と組み合わせて有効であると予想される。

【0807】

嚢胞性線維症のインビボモデルにおける活性の測定：

マウスにおける嚢胞性線維症膜貫通伝導調節物質（CFTR）の遺伝子破壊は、患者において観察される嚢胞性線維症のいくつかの臨床症状を再現し、この疾患のワークホース薬理モデルとなっている。セラミドは、CFTR（CFTR-KO）のマウスノックアウトの肺に蓄積され、炎症促進環境を生み出すことが示されているため、ドコサヘキサエン酸（DHA）に対する肺アラキドン酸（AA-炎症促進メディエーターに対する脂質前駆

10

20

30

40

50

体)の比を測定する。高いAA/DHA比は、炎症促進環境を示す。既知のDes1阻害剤であるフェンレチニドは、CFT R-KOマウスの肺におけるこの比を正規化する(したがって炎症を低減させる)こと、ならびに*Pseudomonas aeruginosa*の感染に対する感受性を低減させることが以前に示されている(Guilbault et al. 2009 Cystic fibrosis fatty acid imbalance is linked to ceramide deficiency and corrected by fenretinide. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 41, 100-106、Guilbault et al. 2008 Fenretinide corrects newly found ceramide deficiency in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 38, 47-56)。したがって、候補Des1阻害剤は、嚢胞性線維症のこのCFT R-KOマウスモデルにおいて試験され得、主要エンドポイントは、AA/DHA比、ならびに*Pseudomonas aeruginosa*負荷に対する炎症応答およびそれを除去する能力である。より長期的には、CFT Rを欠くマウスは、肺組織におけるヒドロキシプロリンの定量的評価によって組織学的に評価され得る実質的な肺線維症を発生させる(例えば、肺組織のシリウスレッドまたはトリクローム染色)。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、肺AA対DHAの比を正規化し、循環AA対DHAの比を正規化し、肺炎症を低減させ、肺線維症を低減させると予想されるであろう。

【0808】

インビトロ細胞抗線維化活性の測定：

正常およびSSc(びまん性全身性硬化症)皮膚線維芽細胞は、10%のFBSおよび1%の抗生物質抗真菌溶液を補充したDMEM中で培養される。細胞は、37℃で12~24時間フェンレチニド(Des1阻害剤対照化合物)および10μM~0μMの範囲の濃度までの様々な試験試料(DMSOビヒクル対照、0.1%)を含む、特定の処理の前に24時間、無血清培地でインキュベートされる。Smad3(TGFβ経路の下流シグナル伝達中間体)ならびにコラーゲン(COL1A1)は、線維化促進状態のインビトロ代用物として測定される。ビヒクル対照(0μM試験試料)と比較して少なくとも30%の減少は、活性化化合物を示し、対照と比較して50%の減少が好ましい。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、線維症の尺度およびマーカーを低減させることにおいて有効であると予想される。

【0809】

インビボ抗線維化活性の測定：

様々なげっ歯類モデルは、肺、腎臓、肝臓、および皮膚/結合組織の線維症を表すものを含む、試験化合物のインビボ抗線維化活性における可能性を評価するために存在する。例として、および肝線維症の場合、げっ歯類(マウスまたはラット)は、CCl₄、肝毒素を注射され、続いて、動物は、処理群に無作為化され(ピルフェニドン参照対照化合物として使用する)、CCU注射の6~8週間後に評価される。試験化合物の潜在的な治療有効性を評価するための肝線維症の主要な尺度は、肝機能試験(例えば、AST、ALT、ビリルビン)、肝臓中のヒドロキシプロリン含有量、および肝臓組織学的切片のシリウスレッド染色を含む。活性Des1阻害剤は、肝臓中のシリウスレッド染色のレベル、ならびにヒドロキシプロリンレベルを実質的に低減させると予想されるであろう。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、肝臓、肺、腎臓、心臓、および皮膚を含む、様々な臓器の線維症を低減すると予想されるであろう。

【0810】

多発性硬化症における疾患修飾活性の測定値：

動物がミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)(慢性進行性モデル)およびプロテオリポタンパク質(PLP(再発/寛解モデル))、ならびに養子細胞伝達技術に依存する他のもので免疫化されるものを含む、多発性硬化症(MS)の多数のマウスモデルが存在する。例として、およびMOG慢性進行性モデルの場合、百日咳毒素の注射

が後に続くMOG₃₅₋₅₅/CFAまたはMOG₁₋₁₂₅/CFAの乳濁液での免疫化後に、C57BL/6マウスにおいて慢性進行性EAEが発生する。このモデルは、EAE疾患を予防または軽減するための化合物の可能性を試験するために使用される。それは、免疫化（予防処置）の時点から投与された化合物で、またはEAE発症（治療処置）の時点から化合物を投与することによって疾患の経過を逆転させ、回復を促進することを目的として、実行され得る。このモデルは、研究の開始時に10～14週齢の雌C57BL/6マウスを使用する。典型的には、EAEは、免疫化の8～18日後に発生する。EAEの発生は、通常、免疫化後4週間（28日）続く。化合物は、参照対照化合物（例えば、フィンゴリモド）と比較して、疾患の重症度または発生率を低減させるそれらの能力について評価され得る（肢の脱力／麻痺および行動をスコア付けすること、ならびに脱髓の程度を含む脊髄カートの組織病理学の両方によって）。活性Des1阻害剤は、疾患の重症度（臨床スコア）、脊髄脱髓の程度、脊髄中への炎症性細胞浸潤物、および脊髄中のアポトーシス細胞の数を低減させると予想されるであろう。活性Des1阻害剤は、フィンゴリモド（および他のスフィンゴシン-1-リン酸受容体調節物質）、テリフルノミド、フマル酸ジメチル、PAD4阻害剤、抗CD20および抗CD52 mAb、ナタリズマブ、酢酸グラチラマー、およびインターフェロン-βを含む、多発性硬化症のための他の治療薬と組み合わせられ得る。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、多発性硬化症において疾患修飾活性を有するか、または症状の緩和を提供すると予想されるであろう。

10

【0811】

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）活性の測定：

20

コラーゲン誘発性関節炎（CIA）モデルは、ヒト関節リウマチ（RA）との多くの免疫学的および病理学的類似性、局所的な主要組織適合性の関与、完全なクラスII限定Tヘルパーリンパ球活性化、および組織学的病変の類似性のために、ヒト関節リウマチにおいて活性な潜在的薬物を研究するための好適なモデルと見なされる。RA患者に見られるものと同様のこのCIAモデルの特徴は、関節縁部の軟骨および骨の侵食（X線写真において見られ得るような）、増殖性滑膜炎、中軸骨格でなく四肢骨格における中小の末梢関節の対称的な関与を含む。本明細書に開示される化合物は、Rosloniec E F et al., "Collagen-Induced Arthritis," *Current Protocols in Immunology*, Unit 15.5 (1993)に記載されるプロトコルを使用する自己免疫性関節炎に対する活性（例えば、疾患の重症度または発生率の減少）について試験され得る。化合物は、参照対照化合物（例えば、デキサメタゾン）と比較して、疾患の重症度または発生率を低減させるそれらの能力について評価され得る（関節の外観の検査、ならびに組織病理学によるそれらの構造の両方によって）。活性Des1阻害剤は、コラーゲン誘発性関節炎モデルにおける疾患の重症度およびまたは発生率を低減すると予想されるであろう。活性Des1阻害剤は、様々な鎮痛剤（従来のNSAIDおよびCOX2選択的阻害剤を含む）、ステロイド、メトトレキサート、金塩、ヒドロキシクロロキン、PAD4阻害剤、スルファサラジン、レフルノマイド、抗TNFα、ヤヌスキナーゼ阻害剤、アバタセプト、リツキシマブ、およびアナキンラと組み合わせて投与され得る。本明細書に開示されるDes1阻害剤は、関節リウマチにおいて疾患修飾活性を有するか、または症状の緩和を提供すると予想されるであろう。

30

40

【0812】

アルツハイマー病における活性の測定

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症を含む、神経変性疾患の様々な動物モデルが存在する。当該技術分野で既知の標準的なマウスモデルは、PrP遺伝子プロモーターの制御下でアミロイド前駆体タンパク質695（KM670/671NL1V717F）の二重変異型をコードするためのトランスジェニックである初期発症疾患モデルである、TgCRND8である。これらのマウスは、アルツハイマー病の臨床的特徴のいくつかに類似する皮質Aβ₄₂および高リン酸化Tauタンパク質を発生させる。動物は、4週齢で4か月間Des1阻害剤を投与され、続いて、脳セラミド、Aβ₄₂および高リン酸化Tauタンパク質の死後評価が行われた。活性Des1阻

50

害剤は、脳セラミド、ならびに潜在的に疾患を引き起こす $A\beta_{42}$ および高リン酸化 τ タンパク質のレベルを低下させると予想されるであろう。Des 1 阻害剤は、潜在的に、コリンエステラーゼ阻害剤およびメマンチンを含む、アルツハイマー病のための他の治療薬と組み合わせて投与され得る。本明細書に開示される Des 1 阻害剤は、アルツハイマー病において疾患修飾活性を有するか、または症状の緩和を提供すると予想されるであろう。

【0813】

筋萎縮性側索硬化症における活性の測定：

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の最も一般的に使用される動物モデルは、患者において臨床的に観察されるものを部分的に再現する表現型を有する SOD1-G93A トランスジェニックマウスである。マウスは、数か月以内に1つ以上の肢に麻痺を発生させ (縦軸方向の握力の低下を伴う)、主要な疾患エンドポイントは、握力、ならびに脊髄における脂質ペルオキシダーゼ活性 (MDA) のアッセイ、および腹側視床におけるアストロサイトーシス (GFAP) を含む。動物は、疾患の初期 (約12週齢) または疾患の後期 (18~20週齢) のいずれかにおいて Des 1 阻害剤を投与され、その後、生命内 (in-life) 評価 (握力) ならびに死後測定 (脂質ペルオキシダーゼおよびアストロサイトーシス) を行われる。活性化合物は、握力を増加させ、脊髄中の脂質ペルオキシダーゼ活性を減少させ、脳におけるアストロサイトーシスを減少させると予想されるであろう。Des 1 阻害剤は、リルゾールおよび／またはエダバロンを含む、ALS のための他の治療薬と組み合わせても投与され得る。本明細書に開示される Des 1 阻害剤は、ALS において疾患修飾活性を有するか、または症状の緩和を提供すると予想されるであろう。

【0814】

脂質蓄積障害のモデルにおける活性の測定：

Des 1 阻害剤が有効であると予想されるであろう代表的な脂質蓄積障害は、酸セラミダーゼ (ASAH1) として知られるリソソームセラミド分解酵素の活性の欠如によって引き起こされるファバー病である。ASAH1 が変異したマウスモデル (例えば、P362R が ASAH1 遺伝子における不活性化点変異である) は、ファバー病のいくつかの主要な特徴を再現し、薬物候補の潜在的な有効性を評価するための容易に入手可能なシステムとして機能する。対応するマクロファージの浸潤および循環において検出可能な様々なサイトカイン (例えば、MCP1) のレベルの上昇を有する、組織へのセラミドの特徴的な大量蓄積が存在する。このモデルにおける潜在的 Des 1 阻害剤活性の主要な評価は、肝臓、脾臓、腎臓、および心臓におけるセラミドのレベル、脾臓の質量、血漿 MCP1 レベル、ならびにマクロファージ浸潤を評価するための肝臓および脾臓の組織病理学を含む。Des 1 阻害剤は、酵素補充療法 (例えば、組換えヒト酸セラミダーゼ) と組み合わせて投与され得る。

【0815】

鬱血性心不全のモデルにおけるインビボ活性の測定：

Des 1 阻害剤は、虚血に二次的であるものを含み、糖尿病、肥満、および脂肪毒性の心筋症に関連する様々な型の鬱血性心不全において有効であると予想されるであろう。業界において代表的かつ標準的なモデルは、冠動脈および／または上行大動脈の閉塞後の心筋に対する効果を検査するマウスにおいて行われる。簡潔には、虚血誘発性心不全の場合、C47BL/6 マウスの胸部開口後、9-0 プロレンは、左心房の2mm下の左前下行冠動脈の周囲に配置し、心筋梗塞をモデル化するために結紮される。その後、マウスはビヒクル群および処理群に無作為化され (候補 Des 1 阻害剤を用いて)、投与は、合計8週間 (使用される Des 1 阻害剤に応じて1日1回または2回)、冠動脈閉塞の前、同時に、または後のいずれかで開始される。処理は、心臓機能の改善 (心エコー図によって評価され、短縮率および左心室拡張末期直径などの尺度を含む)、ならびに心臓セラミドレベル、炎症性浸潤物 (マクロファージ浸潤を含む)、心臓アポトーシスの尺度 (TUNEL 染色を含む)、および／または線維症による心臓リモデリング (コラーゲンレベルを含む) を含む、テイクダウンで評価されたエンドポイントの改善を示すと予想される。De

s 1 阻害剤での処理は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシン II 受容体遮断薬（ARB）、β-アドレナリン受容体遮断薬（カルベジロールを含む）、利尿薬（フロセミドを含む）、アルドステロンアンタゴニスト（エプレレノンを含む）、イノトロープ（ミリノンを含む）、グアニル酸シクラーゼ阻害剤、および／またはジゴキシンを含む、標準治療剤との共投与によって改善され得ることが、予想される。

【0816】

糖尿病性腎疾患のモデルにおけるインビボ活性の測定：

Des 1 阻害剤は、糖尿病性腎疾患（DKD または腎症）の予防または治療において有効であると予想され、したがって、DKD の様々な動物モデルにおける有効性を有するであろう。標準モデルは、膵臓β細胞に対する化学的損傷（ストレプトゾトシン、STZ を伴う）に依存しており、結果として生じる腎臓損傷を伴う高血糖を誘発する。C57BL/6 マウスは、ビヒクル群および処理群に無作為化され、STZ は、（200 mg/kg で IP）投与されて、高血糖およびその後の糸球体傷害を誘導する。処理は、STZ 投与後最大4週間の間、STZ 誘発性腎傷害の前、同時に、またはその後に開始され得、腎機能（糸球体濾過速度、BUN、およびクレアチニンの評価を含む）、糸球体完全性（アルブミン尿／タンパク質尿）、および線維症の証拠（コラーゲンレベルを含む）を改善すると予想されるであろう。さらに、Des 1 阻害剤での処理は、ACE 阻害剤、ARB、コレステロール低下剤（スタチンおよび／または PCSK9 阻害剤を含む）、ならびに骨の健康のためにリン酸カルシウムレベルを管理する薬剤（セベラマーを含む）を含む標準治療剤との併用投与によって改善され得ることが、予想される。

【0817】

急性腎傷害のモデルにおけるインビボ活性の測定：

Des 1 阻害剤は、虚血／再灌流および薬物誘発性（化学療法および造影剤を含む）を含む、様々な病因からの急性腎傷害の予防または治療に有効であると予想されるであろう。急性腎傷害の標準モデルは、シスプラチンに関連する腎毒性をモデル化する。C57BL/6 マウスは、ビヒクルまたは処理群に無作為化され、シスプラチン注射（25 mg/kg）の腹腔内注射（25 mg/kg）の48時間前またはそれと同時に開始され、ビヒクルまたは処理の1日1回または2回の投与は、シスプラチン注射後最大72時間まで継続される。Des 1 阻害剤での処理は、シスプラチン誘発性の腎セラミドレベルの増加を低減させ、腎機能（血液BUNおよび／もしくはクレアチニンレベルならびに／または糸球体濾過速度によって評価される）を改善するであろうことが、予想される。Des 1 阻害剤での処理は、N-アセチルシステインを含む標準治療剤との組み合わせによって改善され得ることも、予想される。

【0818】

サルコペニアのモデルにおけるインビボ活性の測定：

Des 1 阻害剤は、加齢、慢性腎疾患、悪性腫瘍、または化学療法を含む様々な病因から、サルコペニアの文脈における筋肉量の保存において有効であると予想されるであろう。がん性悪液質誘発性サルコペニアの標準モデルは、以下の通りである。0日目に、BALB/c マウスは、ビヒクル群および処理群に無作為化され、去勢され、 5×10^5 個の C26 マウスがん細胞を脇腹に移植される。マウスは、11日目から開始する2週間、ビヒクルまたは処理のいずれかを1日1回または2回投与され、テイクダウン時に腫瘍体積および体重、ならびに肛門挙筋重について3日毎にモニタリングされる。Des 1 阻害剤での処理は、骨格筋肉量（例えば、肛門挙筋量）および／または体重を保持するであろうことが、予想される。Des 1 阻害剤での処理は、テストステロン、選択的アンドロゲン受容体調節物質、グレリンアゴニスト、ミオスタチン抗体、アクチビン IIR アンタゴニスト、ACE 阻害剤、ベータアンタゴニスト、および高速骨格筋トロポニン活性化因子を含む、別の薬剤との組み合わせによって改善され得ることも、予想される。

【0819】

他の実施形態

上記の詳細な説明は、本開示を実施する際に当業者を支援するために提供される。しか

10

20

30

40

50

しながら、本明細書に記載され、特許請求される本開示は、これらの実施形態が本開示のいくつかの態様の例示として意図されるため、本明細書に開示される特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。任意の同等の実施形態は、本開示の範囲内であることが意図される。実際、本明細書に示され記載されるものに加えて、本開示の様々な修正形態が、本発明の発見の趣旨または範囲から逸脱しない前述の説明から、当業者に明らかとなるであろう。かかる修正形態は、添付の特許請求の範囲内であることも意図される。

【 0 8 2 0 】

本出願に引用される米国または外国の全ての参照文献、特許または出願は、それらの全体が本明細書に記載されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。いかなる矛盾が生じる場合でも、文字通り本明細書に開示されるものが優先する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14

4 1 1 0, サン フランシスコ, キングストン ストリート 2 2 6

(72)発明者 ブリッツァー, ジェレミー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 1 0, サン フランシスコ, キングストン ストリート
2 2 6

審査官 藤代 亮

(56)参考文献

特開昭 6 2 - 2 4 9 9 4 5 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 8 3 6 9 (W O, A 1)
特開 2 0 1 0 - 1 9 5 6 8 8 (J P, A)
特表 2 0 0 7 - 5 0 1 8 0 5 (J P, A)
特表 2 0 0 6 - 5 2 7 2 1 1 (J P, A)
特表 2 0 0 6 - 5 2 7 2 1 2 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

・ I P C
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 3 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 0
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
・ D B
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)