

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-550640

(P2022-550640A)

(43)公表日 令和4年12月2日(2022.12.2)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 211/22 (2006.01)	C 0 7 D 211/22	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 6 5
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全230頁) 最終頁に続く

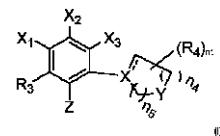
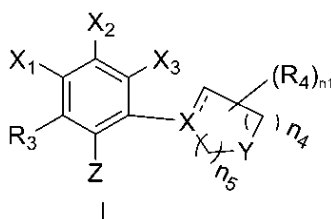
(21)出願番号	特願2022-546587(P2022-546587)	(71)出願人	522138227
(86)(22)出願日	令和2年10月6日(2020.10.6)		ディー・イー・ショウ リサーチ, エル
(85)翻訳文提出日	令和4年6月6日(2022.6.6)		エルシー
(86)国際出願番号	PCT/US2020/054347		アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0
(87)国際公開番号	WO2021/071802		0 3 6, ニューヨーク, 1 2 0 ウエスト
(87)国際公開日	令和3年4月15日(2021.4.15)		フォーティーフィフス ストリート -
(31)優先権主張番号	62/911,670		サーティーナインス フロア
(32)優先日	令和1年10月7日(2019.10.7)	(74)代理人	100092783
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 小林 浩
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(72)発明者	ジョルダネット, ファブリツィオ
			アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0
			0 3 6, ニューヨーク, 1 2 0 ウエスト
			フォーティーフィフス ストリート - 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 K v 1 . 3 カリウムシェーカーチャネル遮断薬としてのアリール複素環式化合物

## (57)【要約】

式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容される塩(式中、置換基は本明細書に定義される通りである)が記載される。同化合物を含む医薬組成物およびこれらを使用する方法も記載される。

## 【化1】

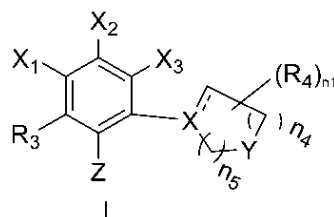


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩

## 【化 1】



10

(式中、

## 【化 2】

==

は単結合または二重結合を指し；

$X$  は、原子価が許す場合、 $C$ 、 $N$ 、または  $CR_4$  であり；

$Y$  は  $C(R_4)_2$ 、 $NR_5$ 、または  $O$  であり； $X$  および  $Y$  の少なくとも 1 つは、原子価が許す場合、 $R_5$  によって任意選択で置換された  $N$  であり； $Y$  およびその隣接する環原子のいずれかは、一緒に連結して縮合環系を形成することはなく；

20

$Z$  は  $OR_a$  であり；

$X_1$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

$X_2$  は  $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

$X_3$  は  $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

あるいは  $X_1$  および  $X_2$  およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された 5 または 6 員アリールを形成し；

30

あるいは  $X_2$  および  $X_3$  およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された 5 または 6 員アリールを形成し；

$R_3$  の各出現は独立に、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  であり；

$R_4$  の各出現は独立に、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、オキソ、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、 $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ 、または  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$  であり； $R_x$  は、 $R_a$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  であり；

40

あるいは 2 つの  $R_4$  基は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員の任意選択で置換された炭素環もしくは複素環を形成し；

$R_5$  の各出現は独立に、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $R_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)(CR_6R$

50

7)  $n_3 \text{NR}_a \text{R}_b$ 、 $(\text{C}=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_b$ 、または  $\text{SO}_2 \text{R}_a$  であり；

$\text{R}_6$  および  $\text{R}_7$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；

$\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  の各出現は独立に、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、それぞれがN、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、あるいは $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

該当する場合、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_3$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_a$ 、または $\text{R}_b$ のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}_8$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されており；

10

$\text{R}_8$  の各出現は独立に、H、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり、あるいは前記2つの $\text{R}_8$ 基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

$n_1$  の各出現は独立に、原子価が許す場合、0～3の整数であり；

20

$n_3$  の各出現は独立に、0～3の整数であり；

$n_4$  および  $n_5$  の各出現は独立に、0、1または2である）。

【請求項2】

【化3】

---

が単結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

【化4】

==

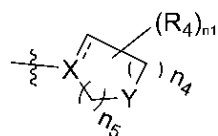
30

が二重結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

構造部分

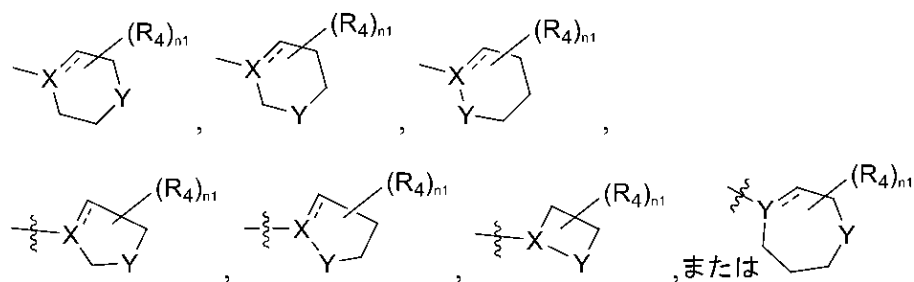
【化5】



40

が、

## 【化 6】



10

の構造を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

X が N であり、Y が C ( R<sub>4</sub> )<sub>2</sub> である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

X が C R<sub>4</sub> であり、Y が N R<sub>5</sub> である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

X が C R<sub>4</sub> であり、Y が O である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

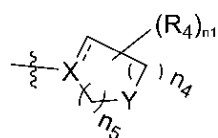
## 【請求項 8】

X が N であり、Y が N R<sub>5</sub> である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

構造部分

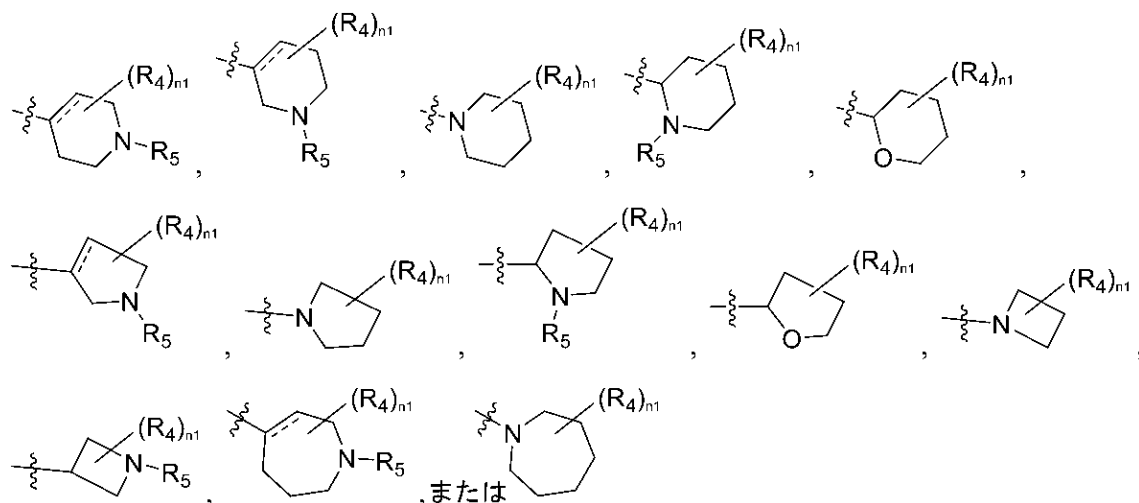
## 【化 7】



30

が、

## 【化 8】



40

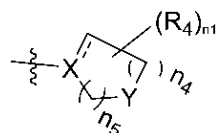
の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

構造部分

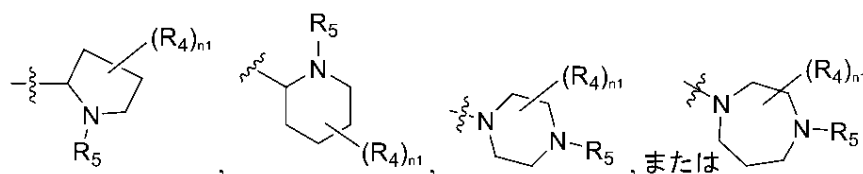
50

## 【化 9】



が、

## 【化 10】



10

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$n_1$  が 0 であり、 $R_5$  が H またはアルキルである、請求項 9 または 10 に記載の化合物

20

## 【請求項 12】

$n_1$  が 1 であり、 $R_5$  が H またはアルキルである、請求項 9 または 10 に記載の化合物

## 【請求項 13】

$R_5$  が H である、請求項 11 または 12 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R_4$  の少なくとも 1 つの出現が H、CN、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、または  $OR_a$  である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R_4$  の少なくとも 1 つの出現が、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、オキソ、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、または N 含有複素環である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 16】

$R_4$  の 1 つまたは複数の出現が H またはアルキルである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R_4$  の 1 つまたは複数の出現が  $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$  または  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$  である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 18】

$R_4$  の 1 つまたは複数の出現が、 $OR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-CH_2OR_a$ 、 $-CH_2NR_aR_b$ 、 $-CH_2CH_2OR_a$ 、または  $-CH_2CH_2NR_aR_b$  である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R_4$  の少なくとも 1 つの出現が  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$  または  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$  である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 20】

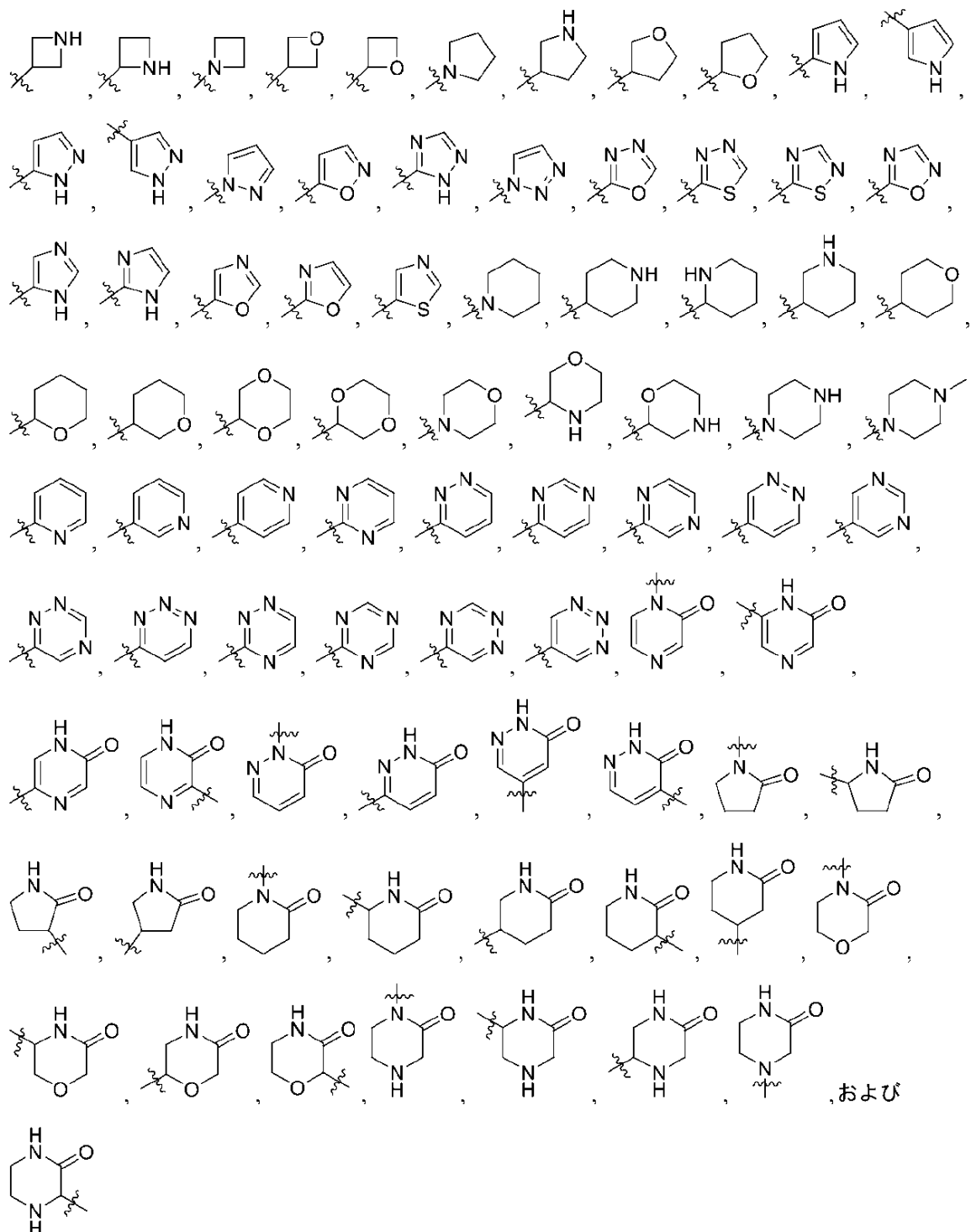
50

$R_4$  の少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの出現が  $(C=O)NR_aR_b$  または  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$  である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

$R_4$  が、H、Me、Et、Pr、Bu、または

【化 11】



10

20

30

40

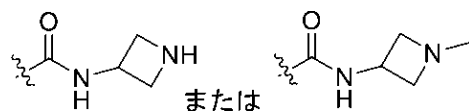
からなる群から選択される飽和複素環もしくはヘテロアリアルであり；前記飽和複素環またはヘテロアリアルが、原子価が許す場合、シアノ、シクロアルキル、フッ化アルキル、フッ化シクロアルキル、ハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、オキソ、または  $(C=O)C_{1-4}$  アルキルによって任意選択で置換されている、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 2 2】

R<sub>4</sub> が、

【化 1 2】

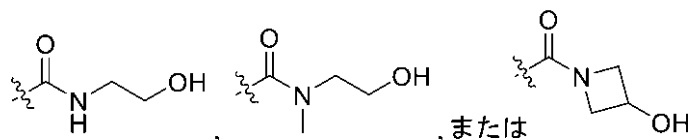


である、請求項 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R<sub>4</sub> が、

【化 1 3】



である、請求項 1 9 または 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> の各出現が独立に、H またはアルキルである、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R<sub>5</sub> の少なくとも 1 つの出現が、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C=O)R<sub>a</sub>、(C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>、(C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、または SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R<sub>5</sub> の少なくとも 1 つの出現が、H、アルキル、またはシクロアルキルである、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R<sub>5</sub> の少なくとも 1 つの出現が、(C=O)R<sub>a</sub>、(C=O)-アルキル-OR<sub>a</sub>、(C=O)-アルキル-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、または SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

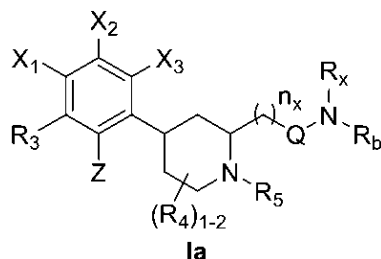
【請求項 2 8】

R<sub>5</sub> の少なくとも 1 つの出現が、(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、(C=O)CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、または (C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記化合物が、式 I a の構造：

【化 1 4】



(式中、

10

20

30

40

50

$n_x$  は、0、1、または2であり；

Q は、 $CR_6R_7$  または  $C=O$  であり；

$R_x$  は、 $R_a$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  である）  
を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項30】

$n_x$  が0または1である、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

$R_5$  がHまたはMeである、請求項29に記載の化合物。

【請求項32】

Q が  $C=O$  であり； $NR_xR_b$  が  $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NH(C=O)NH_2$ 、 $NMe(C=O)NH_2$ 、 $NH(C=O)NHMe$ 、 $NMe(C=O)NMe$ 、 $NH(C=O)NMe_2$ 、 $NMe(C=O)NMe_2$ 、または  $SO_2Me$  である、請求項29に記載の化合物。 10

【請求項33】

【化15】

==

が単結合を指し；

X が  $CR_4$  であり；

Y がOまたは  $NR_5$  であり； 20

$R_3$  が、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  であり；

$R_4$  がH、アルキル、または  $(C=O)NR_aR_b$  であり；

$R_5$  がHまたはアルキルであり；

$n_1$  が1、2、または3であり；

$n_4$  が0、1または2であり；

$n_5$  が0または1である、請求項1に記載の化合物。

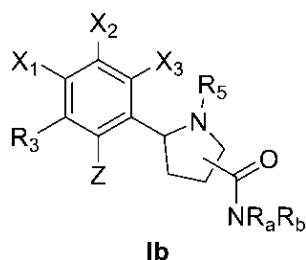
【請求項34】

$R_4$  が  $(C=O)NR_aR_b$  である、請求項33に記載の化合物。 30

【請求項35】

前記化合物が、式1bの構造：

【化16】



40

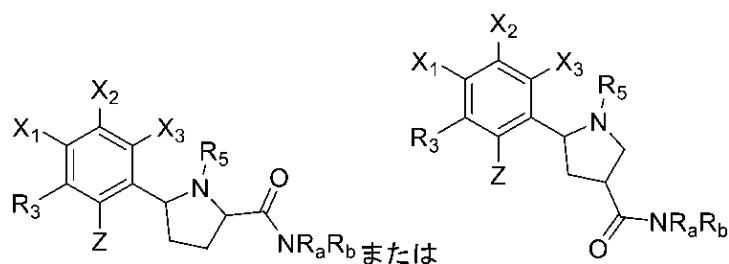
を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項36】

前記化合物が、以下：



## 【化 1 7】



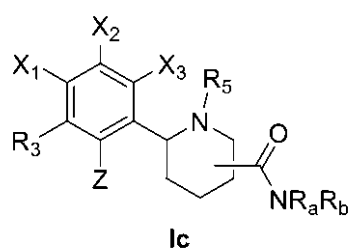
10

の構造を有する、請求項 3 5 に記載の化合物。

## 【請求項 3 7】

前記化合物が、式 1 c :

## 【化 1 8】



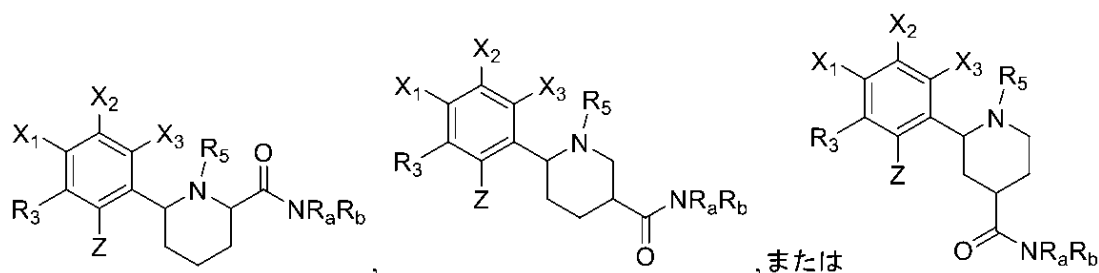
20

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 8】

前記化合物が、以下 :

## 【化 1 9】



30

の構造を有する、請求項 3 7 に記載の化合物。

## 【請求項 3 9】

$Z$  が  $OH$  または  $O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  である、請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 0】

40

$Z$  が  $OMe$ 、 $OEt$ 、または  $OH$  である、請求項 3 9 に記載の化合物。

## 【請求項 4 1】

$Z$  が  $OH$  である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の化合物。

## 【請求項 4 2】

$X_1$  が  $H$ 、ハロゲン、フッ化アルキルまたはアルキルである、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 3】

$X_1$  が  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $Me$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$  または  $CF_3$  である、請求項 4 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

50

$X_1$  が H または Cl である、請求項 4 2 または 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

$X_2$  が H、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

$X_2$  が H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 、または  $CF_3$  である、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

$X_2$  が H または Cl である、請求項 4 5 または 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

$X_3$  が H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 、または  $CF_3$  である、請求項 1 から 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

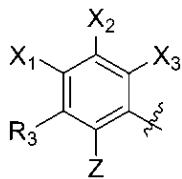
【請求項 4 9】

$X_3$  が H または Cl である、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

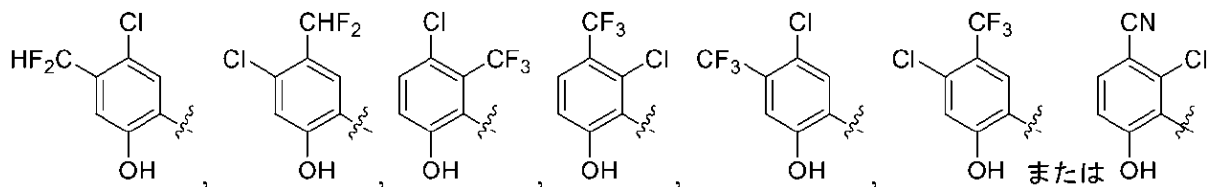
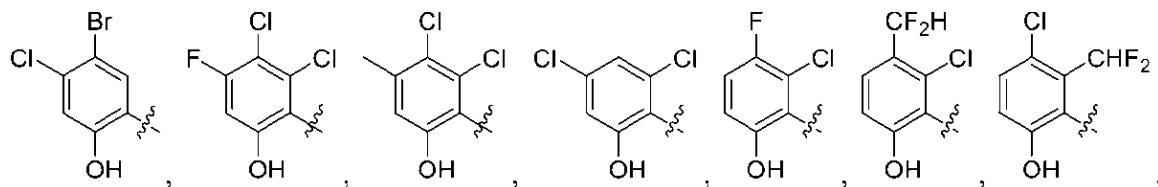
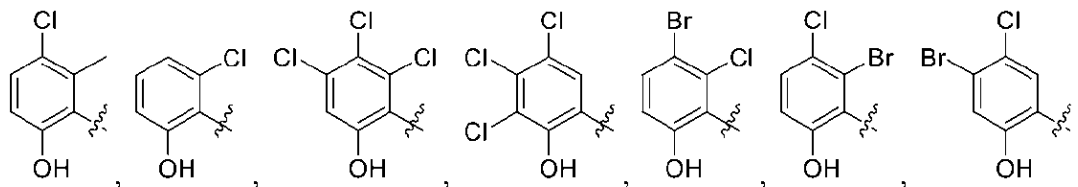
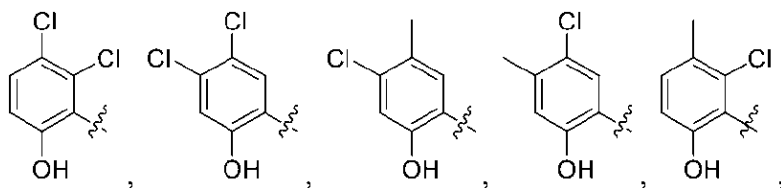
構造部分

【化 2 0】



が、

【化 2 1】

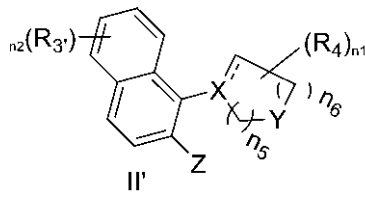


の構造を有する、請求項 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

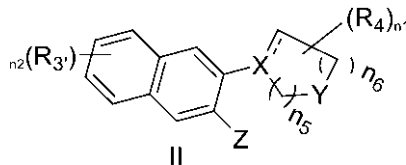
## 【請求項 5 1】

前記化合物が、式 I I' または I I の構造：

## 【化 2 2】



;



10

(式中、 $R_3$  は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

$n_2$  は 0 ~ 3 の整数である)

を有する、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5 2】

$n_2$  が 0、1、2、または 3 である、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 3】

$R_3$  が H またはアルキルである、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 4】

$R_3$  がハロゲンである、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 5】

Z が  $OR_a$  である、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 6】

Z が OH、OMe、または OEt である、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 7】

Z が OH である、請求項 5 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5 8】

$R_3$  が H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $CF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  である、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5 9】

$R_3$  が、H、アルキル、 $CF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  である、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6 0】

$R_3$  が、H、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6 1】

$n_1$  が 0、1、または 2 である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6 2】

$n_3$  の各出現が独立に、0、1、または 2 である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6 3】

$n_4$  および  $n_5$  の各出現が独立に、0 または 1 である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

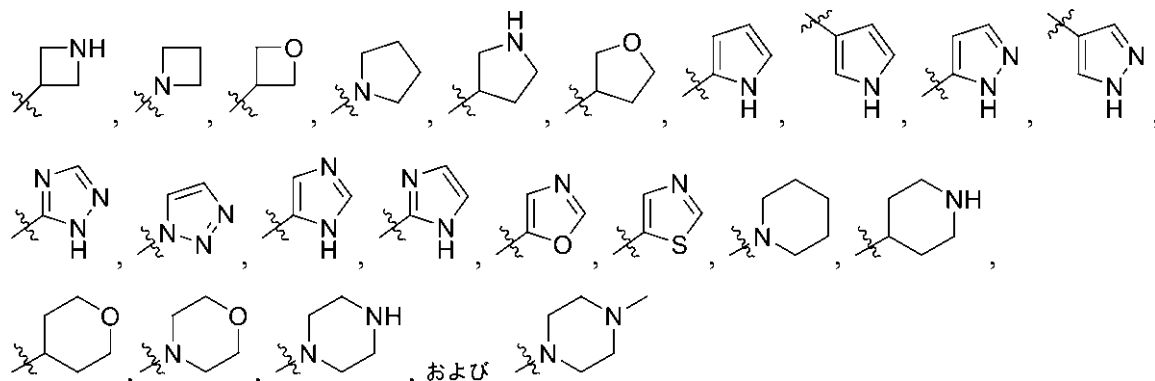
## 【請求項 6 4】

50

R<sub>a</sub> または R<sub>b</sub> の少なくとも 1 つの出現が独立に、H、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである、請求項 1 から 63 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R<sub>a</sub> または R<sub>b</sub> の少なくとも 1 つの出現が独立に、H、Me、Et、Pr、または【化 23】



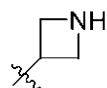
10

からなる群から選択される複素環であり；前記複素環が、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C<sub>1</sub>~4アルキルによって任意選択で置換されている、請求項 64 に記載の化合物。

20

【請求項 66】

R<sub>a</sub> または R<sub>b</sub> の少なくとも 1 つの出現が H または【化 24】



である、請求項 64 または 65 に記載の化合物。

【請求項 67】

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> が、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ N、O、および S からなる群から選択される 0 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する、請求項 1 から 63 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 68】

前記化合物が、表 1 に示される化合物 1 ~ 127 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 69】

少なくとも 1 つの請求項 1 から 68 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む医薬組成物。

40

【請求項 70】

それを必要とする哺乳動物種の状態を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 から 68 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 69 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物種に投与するステップを含み、前記状態が、がん、免疫学的障害、中枢神経系障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、および腎臓疾患からなる群から選択される、方法。

【請求項 71】

前記免疫学的障害が移植片拒絶または自己免疫疾患である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記自己免疫疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、または I

50

型糖尿病である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 73】

前記中枢神経系障害がアルツハイマー病である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 74】

前記炎症性障害が炎症性皮膚状態、関節炎、乾癬、脊椎炎、歯周炎、または炎症性ニューロパチーである、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 75】

前記胃腸病学的障害が炎症性腸疾患である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 76】

前記代謝障害が肥満または I I 型糖尿病である、請求項 70 に記載の方法。

10

【請求項 77】

前記心血管障害が虚血性脳卒中である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 78】

前記腎臓疾患が慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 79】

前記状態が、がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I 型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、肥満、I I 型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 70 に記載の方法。

20

【請求項 80】

前記哺乳動物種がヒトである、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 81】

それを必要とする哺乳動物種の K v 1 . 3 カリウムチャネルを遮断する方法であって、治療有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 から 68 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 69 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物種に投与するステップを含む、方法。

【請求項 82】

前記哺乳動物種がヒトである、請求項 81 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、2019年10月7日に出願された米国仮出願第62/911670号の利益および優先権を主張する。

【0002】

この特許開示は、著作権保護の対象となる資料を含有する。著作権者は、それが米国特許商標庁の特許ファイルまたは記録に現れる限り、特許文献または特許開示の複製に対する異議を有さないが、それ以外の場合はありとあらゆる著作権を留保する。

【0003】

40

参照による組み込み

本明細書に引用される全ての文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0004】

発明の分野

本発明は、概して、薬学の分野に関する。より具体的には、本発明は、カリウムチャネル遮断薬としての医薬として有用な化合物および組成物に関する。

【背景技術】

【0005】

背景

電位開口型 K v 1 . 3 カリウム ( K <sup>+</sup> ) チャネルは、リンパ球 ( T リンパ球および B リ

50

ンパ球)、中枢神経系、および他の組織で発現され、神経伝達物質放出、心拍数、インスリン分泌、および神経興奮性などの多数の生理学的プロセスを調節する。Kv1.3チャネルは、膜電位を調節し、それによって、ヒトエフェクターメモリーT細胞におけるカルシウムシグナル伝達に間接的に影響を及ぼすことができる。エフェクターメモリーT細胞は、多発性硬化症、I型糖尿病、乾癬、脊椎炎、歯周炎、および関節リウマチを含む、いくつかの状態の媒介因子である。活性化すると、エフェクターメモリーT細胞はKv1.3チャネルの発現を増加させる。ヒトB細胞の中で、ナイーブおよび初期メモリーB細胞は、静止状態である場合、少数のKv1.3チャネルを発現する。対照的に、クラススイッチメモリーB細胞は多数のKv1.3チャネルを発現する。さらに、Kv1.3チャネルは、T細胞受容体媒介細胞活性化、遺伝子転写、および増殖に必要なカルシウム恒常性を促進する(Panyi, G., et al., 2004, Trends Immunol., 565-569)。エフェクターメモリーT細胞におけるKv1.3チャネルの遮断は、カルシウムシグナル伝達、サイトカイン産生(インターフェロン-ガンマ、インターロイキン2)および細胞増殖などの活性を抑制する。

10

#### 【0006】

自己免疫疾患は、体自身の免疫系からの攻撃によって引き起こされる組織損傷に起因する障害のファミリーである。このような疾患は、多発性硬化症およびI型糖尿病のように単一器官に罹患し得る、または関節リウマチおよび全身性エリテマトーデスの場合のように複数の器官を伴い得る。処置は一般的に緩和的であり、重度の副作用を有し得る、抗炎症薬および免疫抑制薬を用いる。より有効な治療の必要性が、自己免疫疾患の病因に關与することが知られている、エフェクターメモリーT細胞の機能を選択的に阻害することができる薬物の探索につながっている。これらの阻害剤は、防御免疫応答を損なうことなく、自己免疫疾患症状を改良することができると考えられている。エフェクターメモリーT細胞(「TEM」)は、多数のKv1.3チャネルを発現し、その機能についてこれらのチャネルに依存する。in vivoで、Kv1.3チャネル遮断薬は、炎症部位でTEMを麻痺させ、炎症組織でのそれらの再活性化を妨げる。Kv1.3チャネル遮断薬は、ナイーブおよびセントラルメモリーT細胞のリンパ節内での運動性に影響を及ぼさない。Kv1.3チャネルを選択的に遮断することによるこれらの細胞の機能の抑制は、最小限の副作用での自己免疫疾患の有効な治療の可能性を提供する。

20

#### 【0007】

多発性硬化症(「MS」)は、中枢神経系(「CNS」)への自己免疫損傷によって引き起こされる。症状には、患者にとっての生活の質に深刻な影響を及ぼす、筋力低下および麻痺が含まれる。MSは急速に進行し、予想外に、および最終的には死につながる。Kv1.3チャネルはまた、MS患者の自己反応性TEMで高度に発現される(Wulff H., et al., 2003, J. Clin. Invest., 1703-1713; Rus H., et al., 2005, PNAS, 11094-11099)。MSの動物モデルは、Kv1.3チャネルの遮断薬を使用して首尾よく処置されている。

30

#### 【0008】

したがって、選択的Kv1.3チャネル遮断薬である化合物は、免疫抑制薬または免疫系モジュレーターとしての潜在的な治療剤である。Kv1.3チャネルはまた、肥満を処置するため、および2型糖尿病を有する患者の末梢インスリン感受性を増強するための治療標的とみなされる。これらの化合物はまた、移植片拒絶の予防、ならびに免疫学的(例えば、自己免疫)障害および炎症性障害の処置にも利用され得る。

40

#### 【0009】

尿細管間質性線維症は、腎機能悪化につながる、腎臓実質への進行性結合組織沈着であり、慢性腎臓疾患、慢性腎不全、腎炎、および糸球体の炎症の病理学に關与し、末期腎不全の共通原因である。リンパ球中のKv1.3チャネルの過剰発現は、これらの腎疾患の根底にある病理学に關与し、尿細管間質性線維症の進行における寄与因子である、慢性炎症および細胞性免疫の過剰刺激につながる増殖を促進し得る。リンパ球Kv1.3チャネル電流の阻害により、腎臓リンパ球の増殖が抑制され、腎線維症の進行が改良される(K

50

azama I., et al., 2015, Mediators Inflamm., 1-12)。

【0010】

Kv1.3チャネルはまた、潰瘍性大腸炎(「UC」)およびクローン病などの炎症性腸疾患(「IBD」)を含む胃腸病学的障害(gastroenterological disorder)においても役割を果たす。UCは、過剰なT細胞浸潤およびサイトカイン産生を特徴とする慢性IBDである。UCは、生活の質を損なうおそれがあり、生命を脅かす合併症につながるおそれがある。UC患者の炎症を起こしている粘膜のCD4およびCD8陽性T細胞中の高レベルのKv1.3チャネルは、活性UCにおける炎症促進性化合物の産生に関連付けられている。Kv1.3チャネルは、疾患活性のマーカーとして役立つと考えられており、薬理的遮断は、UCにおける新規な免疫抑制戦略を構成し得る。副腎皮質ステロイド、サリチレート、および抗TNF 試薬を含む、UCのための現在の処置レジメンは、多くの患者にとって不十分である(Hansen L.K., et al., 2014, J. Crohns Colitis, 1378-1391)。クローン病は、消化管のいずれかの部分に罹患し得るタイプのIBDである。クローン病は、通常は安全な細菌によって開始されるT細胞駆動プロセスによる腸炎症の結果であると考えられている。したがって、Kv1.3チャネル阻害をクローン病の処置に利用することができる。

10

【0011】

T細胞に加えて、Kv1.3チャネルは小膠細胞でも発現され、ここでは、このチャネルは炎症性サイトカインおよび一酸化窒素産生ならびに小膠細胞媒介ニューロン死滅に参与する。ヒトでは、強力なKv1.3チャネル発現が、アルツハイマー病を有する患者の前頭皮質中の小膠細胞、およびMS脳病変中のCD68<sup>+</sup>細胞で見られている。Kv1.3チャネル遮断薬が、有害な炎症促進性小膠細胞機能を優先的に標的化することができることが示唆されている。Kv1.3チャネルは、梗塞後歯類およびヒト脳中の活性化小膠細胞上で発現される。脳卒中のマウスモデルの対側半球から単離した小膠細胞よりも、梗塞半球からの急性的単離小膠細胞で高いKv1.3チャネル電流密度が観察される(Chen Y.J., et al., 2017, Ann. Clin. Transl. Neurol., 147-161)。

20

【0012】

Kv1.3チャネルの発現は、ヒトアルツハイマー病脳の小膠細胞中で上昇しており、Kv1.3チャネルがアルツハイマー病における病理学的に関連する小膠細胞標的であることを示唆している(Rangaraju S., et al., 2015, J. Alzheimers Dis., 797-808)。可溶性A $\beta$ は小膠細胞Kv1.3チャネル活性を増強する。Kv1.3チャネルは、A $\beta$ 誘導小膠細胞炎症促進性活性化および神経毒性に必要とされる。Kv1.3チャネル発現/活性は、トランスジェニックアルツハイマー病動物およびヒトアルツハイマー病脳で上方制御されている。小膠細胞Kv1.3チャネルの薬理的標的化は、海馬シナプス可塑性に影響を及ぼし、APP/PS1マウスにおけるアミロイド沈着を減少させ得る。したがって、Kv1.3チャネルは、アルツハイマー病の治療標的となり得る。

30

【0013】

Kv1.3チャネル遮断薬はまた、活性化小膠細胞が梗塞の続発性拡大に有意に寄与する、虚血性脳卒中などの心血管障害における病理学を改良するのにも有用であり得る。

【0014】

Kv1.3チャネル発現は、複数の細胞型における増殖、アポトーシス、および細胞生存の制御に関連付けられる。これらのプロセスは、がん進行にとって重大である。この状況において、ミトコンドリア内膜に位置するKv1.3チャネルは、アポトーシス調節因子Baxと相互作用することができる(Serrano-Albarras, A., et al., 2018, Expert Opin. Ther. Targets, 101-105)。したがって、Kv1.3チャネルの阻害剤は、抗がん剤として使用され得る。

40

【0015】

クモ、サソリ、およびイソギンチャク由来の複数のジスルフィド結合を有するいくつかのペプチド毒素が、Kv1.3チャネルを遮断することが知られている。Kv1.3チャネルの少数の選択的で強力なペプチド阻害剤が開発されてきた。非天然アミノ酸(s h k

50

- 186) を有するスチコダクチラ (stichodactyla) 毒素 (shk) の合成誘導体は最も高度なペプチド毒素である。Shk は、前臨床モデルにおける有効性を実証しており、現在、乾癬の処置についての第 I 相臨床試験中である。Shk は、TEM の増殖を抑制し、多発性硬化症の動物モデルで状態の改善をもたらす得る。不幸なことに、Shk はまた、CNS および心臓に見られる密接に関連する Kv1.3 チャネルサブタイプにも結合する。潜在的な心毒性および神経毒性を回避するために、Kv1.3 チャネル選択的阻害剤が必要である。さらに、shk-186 などの小ペプチドは、投与後に体から急速に排除され、短い循環半減期、および頻繁な投与イベントをもたらす。したがって、慢性炎症性疾患を処置するための、長期作用性の選択的 Kv1.3 チャネル阻害剤の開発が必要とされている。

10

#### 【0016】

したがって、医薬品としての新規な Kv1.3 チャネル遮断薬の開発が依然として必要とされている。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0017】

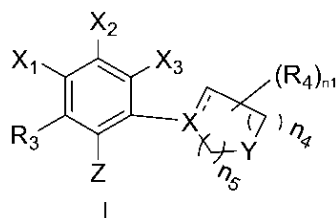
#### 発明の要旨

一態様では、式 I の構造

#### 【0018】

#### 【化 1】

20



(式中、様々な置換基は本明細書に定義される)

を有するカリウムチャネル遮断薬として有用な化合物が記載される。本明細書に記載される式 I の化合物は、Kv1.3 カリウム ( $K^+$ ) チャネルを遮断し、様々な状態の処置に使用され得る。これらの化合物を合成する方法も本明細書に記載される。本明細書に記載される医薬組成物およびこれらの組成物を使用する方法は、*in vitro* および *in vivo* で状態を処置するのに有用である。このような化合物、医薬組成物、および処置方法は、医薬活性剤としての、およびがん、免疫学的障害、CNS 障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、腎臓疾患またはこれらの組合せを処置する方法を含むいくつかの臨床用途を有する。

30

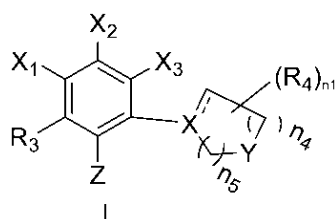
#### 【0019】

一態様では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩

#### 【0020】

#### 【化 2】

40



(式中、

50



【 0 0 2 1 】

【 化 3 】

---

は単結合または二重結合を指し；

X は、原子価が許す場合、C、N、または  $CR_4$  であり；

Y は  $C(R_4)_2$ 、 $NR_5$ 、または O であり；X および Y の少なくとも 1 つは、原子価が許す場合、 $R_5$  によって任意選択で置換された N であり；Y およびその隣接する環原子のいずれかは、一緒に連結して縮合環系を形成することはない (Y and either of its adjacent ring atoms are not linked together to form a fused ring system)；

Z は  $OR_a$  であり；

$X_1$  は、H、ハロゲン、CN、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

$X_2$  は、H、ハロゲン、CN、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

$X_3$  は、H、ハロゲン、CN、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

あるいは  $X_1$  および  $X_2$  およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された 5 または 6 員アリールを形成し；

あるいは  $X_2$  および  $X_3$  およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された 5 または 6 員アリールを形成し；

$R_3$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  であり；

$R_4$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 $CF_3$ 、 $OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、オキソ、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、または  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ 、または  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$ ；であり； $R_x$  は、 $R_a$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  であり；

あるいは 2 つの  $R_4$  基は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員の任意選択で置換された炭素環もしくは複素環を形成し；

$R_5$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $R_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  であり；

$R_6$  および  $R_7$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；

$R_a$  および  $R_b$  の各出現は独立に、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、それぞれが N、O、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、あるいは  $R_a$  および  $R_b$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ N、O、および S からなる群から選択される 0 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

該当する場合、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_a$ 、または  $R_b$  のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す

場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 2}\text{OR}_8$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基によって任意選択で置換されており；

$\text{R}_8$  の各出現は独立に、 $\text{H}$ 、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり、あるいは 2 つの  $\text{R}_8$  基は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ  $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}$  からなる群から選択される 0 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

$n_1$  の各出現は独立に、原子価が許す場合、0 ~ 3 の整数であり；

$n_3$  の各出現は独立に、0 ~ 3 の整数であり；

$n_4$  および  $n_5$  の各出現は独立に、0、1 または 2 である）

が記載される。

【0022】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、

【0023】

【化 4】

==

が単結合である。

【0024】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、

【0025】

【化 5】

==

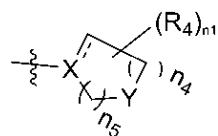
が二重結合である。

【0026】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、構造部分

【0027】

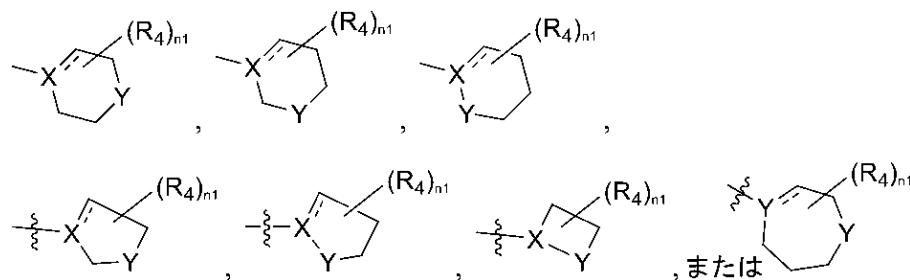
【化 6】



が、

【0028】

【化 7】



【0029】

10

20

30

40

50

の構造を有する。

【 0 0 3 0 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、X が N であり、Y が C ( R<sub>4</sub> )<sub>2</sub> である。

【 0 0 3 1 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、X が C R<sub>4</sub> および Y が N R<sub>5</sub> である。

【 0 0 3 2 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、X が C R<sub>4</sub> および Y が O である。

【 0 0 3 3 】

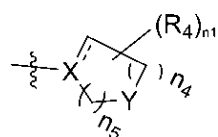
本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、X が N および Y が N R<sub>5</sub> である。

【 0 0 3 4 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、構造部分

【 0 0 3 5 】

【 化 8 】



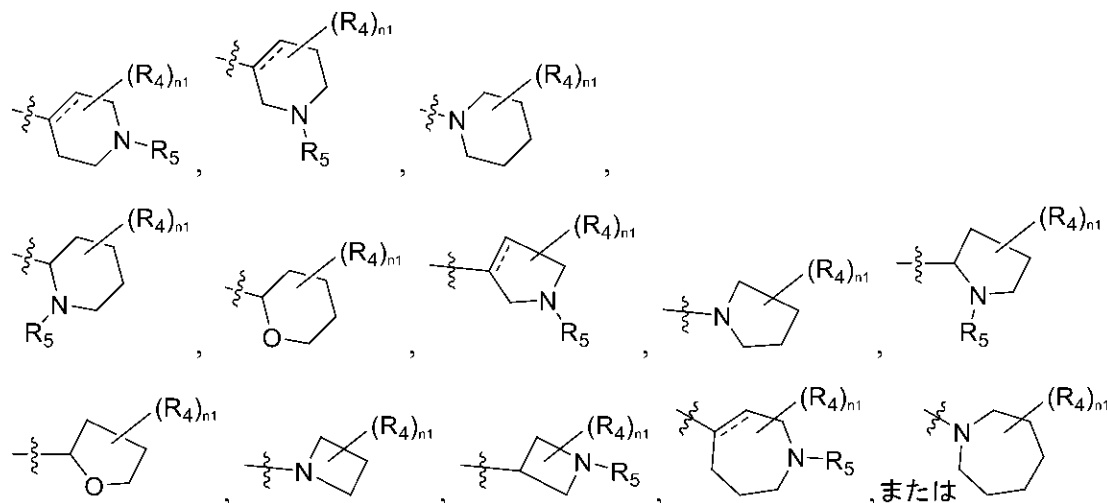
10

20

が、

【 0 0 3 6 】

【 化 9 】



30

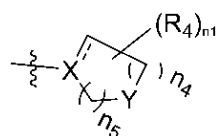
の構造を有する。

【 0 0 3 7 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、構造部分

【 0 0 3 8 】

【 化 1 0 】



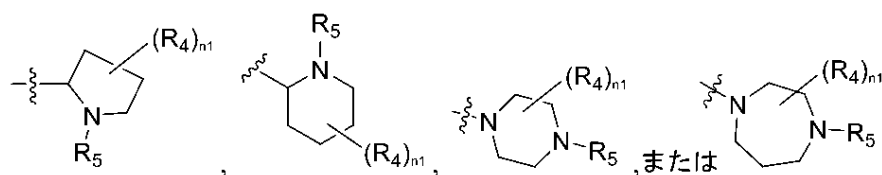
40

50

が、

【 0 0 3 9 】

【 化 1 1 】



10

の構造を有する。

【 0 0 4 0 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 $n_1$  が 0 および  $R_5$  が H またはアルキルである。

【 0 0 4 1 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 $n_1$  が 1 および  $R_5$  が H またはアルキルである。

【 0 0 4 2 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_5$  が H である。

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が、H、CN、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、または  $OR_a$  である。

【 0 0 4 4 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が、 $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$ 、オキソ、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$ 、または N 含有複素環である。

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の 1 つまたは複数の出現が、H またはアルキルである。

【 0 0 4 6 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の 1 つまたは複数の出現が、 $(CR_6R_7)_{n_3}OR_a$  または  $(CR_6R_7)_{n_3}NR_aR_b$  である。

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の 1 つまたは複数の出現が、 $OR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-CH_2OR_a$ 、 $-CH_2NR_aR_b$ 、 $-CH_2CH_2OR_a$ 、または  $-CH_2CH_2NR_aR_b$  である。

【 0 0 4 8 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が、 $(CR_6R_7)_{n_3}(C=O)NR_aR_b$  または  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n_3}OR_b$  である。

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  の少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの出現が、 $(C=O)NR_aR_b$  または  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$  である。

【 0 0 5 0 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  が、H、Me、Et、Pr、Bu、または

50

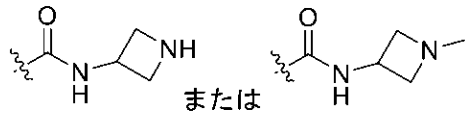
【化 1 2】



【 0 0 5 2 】

【 0 0 5 3 】

## 【化 1 3】



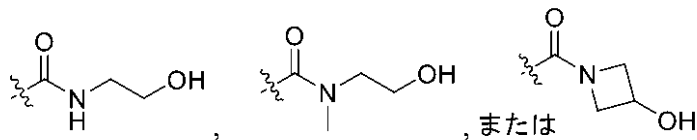
である。

## 【 0 0 5 4】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  が、

## 【 0 0 5 5】

## 【化 1 4】



である。

## 【 0 0 5 6】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_6$  および  $R_7$  の各出現が独立に、H またはアルキルである。

## 【 0 0 5 7】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_5$  の少なくとも 1 つの出現が H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  である。

## 【 0 0 5 8】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_5$  の少なくとも 1 つの出現が H、アルキルまたはシクロアルキルである。

## 【 0 0 5 9】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_5$  の少なくとも 1 つの出現が  $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)$ -アルキル- $OR_a$ 、 $(C=O)$ -アルキル- $NR_aR_b$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  である。

## 【 0 0 6 0】

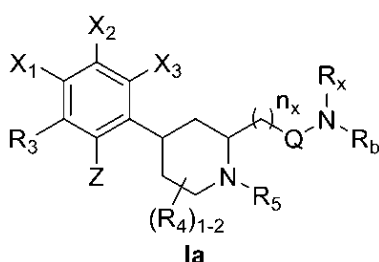
本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_5$  の少なくとも 1 つの出現が  $(C=O)NR_aR_b$ 、 $(C=O)CH_2NR_aR_b$ 、または  $(C=O)CH_2CH_2NR_aR_b$  である。

## 【 0 0 6 1】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、化合物が式 I a の構造：

## 【 0 0 6 2】

## 【化 1 5】



10

20

30

40

50

(式中、

$n_x$  は 0、1、または 2 であり；

Q は  $C R_6 R_7$  または  $C=O$  であり；

$R_x$  は  $R_a$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  である)

を有する。

【0063】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $n_x$  が 0 または 1 である。

【0064】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_5$  が H または Me である。

【0065】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、Q が  $C=O$  であり、 $NR_xR_b$  が  $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NH(C=O)NH_2$ 、 $NMe(C=O)NH_2$ 、 $NH(C=O)NHMe$ 、 $NMe(C=O)NMe$ 、 $NH(C=O)NMe_2$ 、 $NMe(C=O)NMe_2$ 、または  $SO_2Me$  である。

【0066】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、

【0067】

【化 1 6】

---

が単結合を指し；

X が  $CR_4$  であり；

Y が O または  $NR_5$  であり；

$R_3$  が H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  であり；

$R_4$  が H、アルキル、または  $(C=O)NR_aR_b$  であり；

$R_5$  が H またはアルキルであり；

$n_1$  が 1、2、または 3 であり；

$n_4$  が 0、1 または 2 であり；

$n_5$  が 0 または 1 である。

【0068】

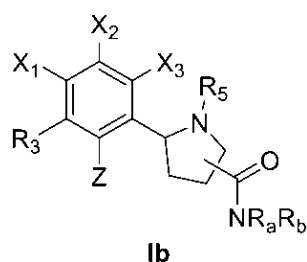
本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $R_4$  が  $(C=O)NR_aR_b$  である。

【0069】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、化合物が、式 1 b の構造：

【0070】

【化 1 7】



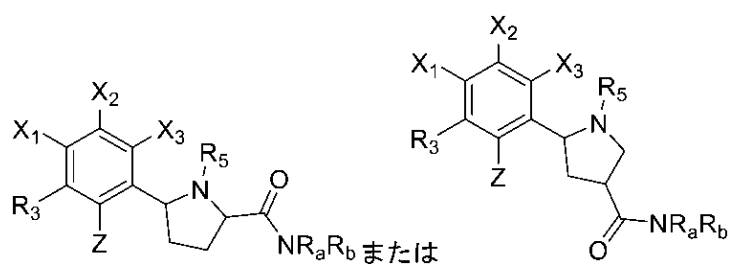
を有する。

【0071】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、化合物が、

【 0 0 7 2 】

【 化 1 8 】



10

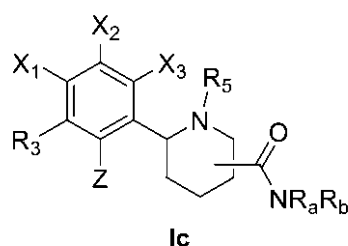
の構造を有する。

【 0 0 7 3 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、化合物が、式 1 c :

【 0 0 7 4 】

【 化 1 9 】



20

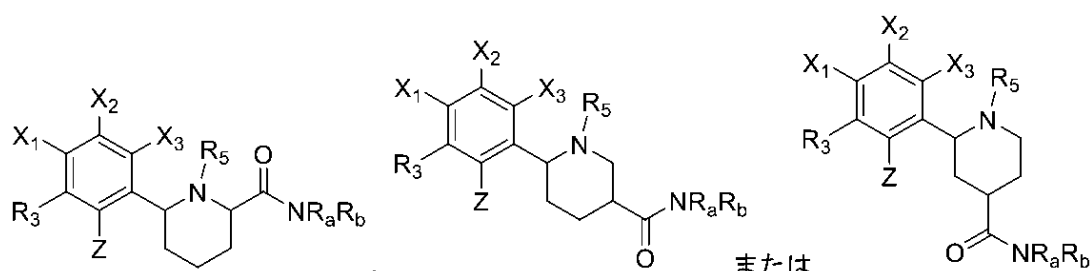
の構造を有する。

【 0 0 7 5 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、化合物が、

【 0 0 7 6 】

【 化 2 0 】



30

の構造を有する。

【 0 0 7 7 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $Z$  が  $OH$  または  $O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  である。

【 0 0 7 8 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $Z$  が  $OH$  である。

【 0 0 7 9 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_1$  が  $H$ 、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである。

【 0 0 8 0 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_1$  が  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $Me$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 、または  $CF_3$  である。

50



## 【 0 0 8 1 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_1$  が H または Cl である。

## 【 0 0 8 2 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_2$  が H、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである。

## 【 0 0 8 3 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_2$  が H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 、または  $CF_3$  である。

## 【 0 0 8 4 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_2$  が H または Cl である。

10

## 【 0 0 8 5 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_3$  が H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 、または  $CF_3$  である。

## 【 0 0 8 6 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、 $X_3$  が H または Cl である。

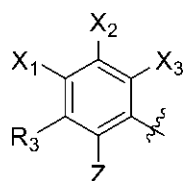
## 【 0 0 8 7 】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか 1 つでは、構造部分

## 【 0 0 8 8 】

## 【 化 2 1 】

20



が、

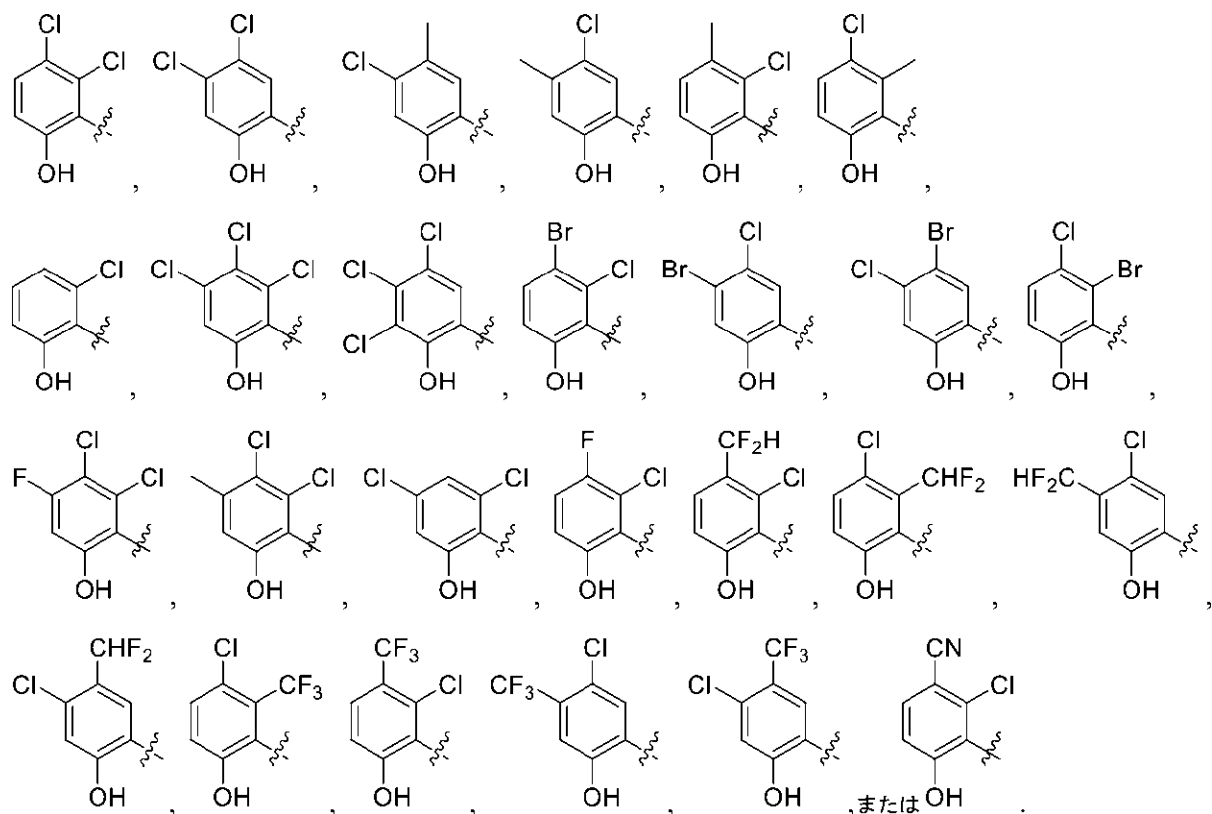
## 【 0 0 8 9 】

30

40

50

## 【化 2 2】



の構造を有する。

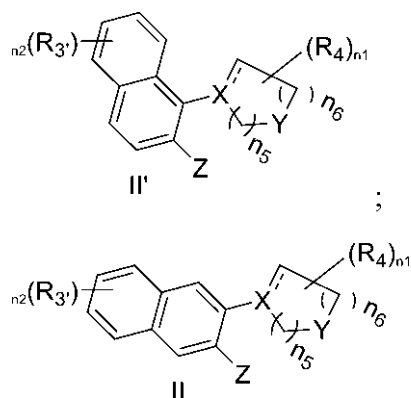
## 【0090】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つでは、化合物が、式II'またはIIの構造：

## 【0091】

## 【化 2 3】

30



40

(式中、 $R_3$  は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

$n_2$  は0～3の整数である)

を有する。

## 【0092】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つでは、 $n_2$  が0、1、2、または3である。

## 【0093】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つでは、 $R_3$  がHまたはアルキルで

50

【 0 0 9 4 】

【 0 0 9 5 】

【 0 0 9 6 】

【 0 0 9 7 】

10

【 0 0 9 8 】

【 0 0 9 9 】

【 0 1 0 0 】

20

【 0 1 0 1 】

【 0 1 0 2 】

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】

30

【 0 1 0 5 】

【 0 1 0 6 】

【化 2 4】



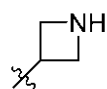
からなる群から選択される複素環であり；複素環が、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルによって任意選択で置換されている。

【0107】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つでは、R<sub>a</sub>またはR<sub>b</sub>の少なくとも1つの出現がHまたは

【0108】

【化25】



10

である。

【0109】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0~3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する。

【0110】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか1つでは、化合物が、表1に示される化合物1~127からなる群から選択される。

20

【0111】

別の態様では、少なくとも1つの本明細書に記載される実施形態のいずれか1つによる化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物が記載される。

【0112】

さらに別の態様では、それを必要とする哺乳動物種の状態を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの本明細書に記載される実施形態のいずれか1つによる化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を哺乳動物種に投与するステップを含み、状態が、がん、免疫学的障害、中枢神経系障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、および腎臓疾患からなる群から選択される、方法が記載される。

30

【0113】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、免疫学的障害が移植片拒絶または自己免疫疾患である。

【0114】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、自己免疫疾患が関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、またはI型糖尿病である。

【0115】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、中枢神経系(CNS)障害がアルツハイマー病である。

【0116】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、炎症性障害が炎症性皮膚状態、関節炎、乾癬、脊椎炎、歯周炎、または炎症性ニューロパチーである。

40

【0117】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、胃腸病学的障害が炎症性腸疾患である。

【0118】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、代謝障害が肥満またはII型糖尿病である。

【0119】

本明細書に記載される実施形態のいずれか1つでは、心血管障害が虚血性脳卒中である

50

。

## 【 0 1 2 0 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、腎臓疾患が慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である。

## 【 0 1 2 1 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、状態が、がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I 型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、肥満、II 型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択される。

10

## 【 0 1 2 2 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、哺乳動物種がヒトである。

## 【 0 1 2 3 】

さらに別の態様では、それを必要とする哺乳動物種の  $Kv1.3$  カリウムチャネルを遮断する方法であって、治療有効量の少なくとも 1 つの本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つによる化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を哺乳動物種に投与するステップを含む方法が記載される。

## 【 0 1 2 4 】

本明細書に記載される実施形態のいずれか 1 つでは、哺乳動物種がヒトである。

## 【 0 1 2 5 】

本明細書に開示される実施形態のいずれか 1 つを、本明細書に開示される任意の他の実施形態と適切に組み合わせることができる。本明細書に開示される実施形態のいずれか 1 つと本明細書に開示される任意の他の実施形態の組合せが明示的に企図される。具体的には、ある置換基についての 1 つまたは複数の実施形態の選択を、任意の他の置換基についての 1 つまたは複数の特定の実施形態の選択と適切に組み合わせることができる。このような組合せを、本明細書に記載される適用の任意の 1 つもしくは複数の実施形態、または本明細書に記載される任意の式で行うことができる。

20

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 1 2 6 】

発明の詳細な説明

30

定義

以下は、本明細書で使用される用語の定義である。特に指示しない限り、本明細書において基または用語について提供される最初の定義を、個別に、または別の基の一部として、本明細書の全体を通して基または用語に適用する。特に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

## 【 0 1 2 7 】

「アルキル」および「アルカ (alk)」という用語は、1 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 6 個炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン (炭化水素) 基を指す。例示的な「アルキル」基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4, 4 - ジメチルペンチル、オクチル、2, 2, 4 - トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが含まれる。「(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル」という用語は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、およびイソブチルなどの、1 ~ 4 個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルカン (炭化水素) 基を指す。「置換アルキル」は、任意の利用可能な結合点で、1 つまたは複数の置換基、好ましくは 1 ~ 4 個の置換基で置換されたアルキル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の 1 つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン (例えば、後者の場合、CF<sub>3</sub> または CCl<sub>3</sub> を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基)、シアノ、ニトロ、オキソ (すなわち、= O)、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、シクロアルキル、

40

50

アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ （式中、 $R_a$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 $R_b$ および $R_c$ は、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し； $R_e$ の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。一部の実施形態では、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基自体が任意選択で置換されていてもよい。

10

#### 【0128】

「アルケニル」という用語は、2～12個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的なこのような基には、エチニルまたはアリルが含まれる。「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」という用語は、エチレニル、プロペニル、2-プロペニル、(E)-ブタ-2-エニル、(Z)-ブタ-2-エニル、2-メチ(E)-ブタ-2-エニル、2-メチ(Z)-ブタ-2-エニル、2,3-ジメチ-ブタ-2-エニル、(Z)-ペンタ-2-エニル、(E)-ペンタ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、(E)-ペンタ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、(E)-ヘキサ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、および(E)-ヘキサ-1,3-ジエニルなどの、2～6個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。「置換アルケニル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1～4個の置換基で置換されたアルケニル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数の含まれる：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル（すなわち、 $CF_3$ または $CCl_3$ などの単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基を有するアルキル基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=O$ ）、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ （式中、 $R_a$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 $R_b$ および $R_c$ は、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し； $R_e$ の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

20

30

40

#### 【0129】

「アルキニル」という用語は、2～12個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的な基にはエチニルが含まれる。「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」という用語は、エチニル、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-

50

2 - イニル、ヘキサ - 1 - イニル、ヘキサ - 2 - イニル、またはヘキサ - 3 - イニルなどの、2 ~ 6 個の炭素原子および少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。「置換アルキニル」は、任意の利用可能な結合点で、1 つまたは複数の置換基、好ましくは 1 ~ 4 個の置換基で置換されたアルキニル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の 1 つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 $\text{CF}_3$  または  $\text{CCl}_3$  を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 $\text{R}_a$  の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$  および  $\text{R}_d$  の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記  $\text{R}_b$  および  $\text{R}_c$  は、これらが結合している N と一緒になって、任意選択で複素環を形成し； $\text{R}_e$  の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

#### 【0130】

「シクロアルキル」という用語は、1 ~ 4 個の環および 1 環当たり 3 ~ 8 個の炭素を含有する完全飽和環状炭化水素基を指す。「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  シクロアルキル」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、またはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」は、任意の利用可能な結合点で、1 つまたは複数の置換基、好ましくは 1 ~ 4 個の置換基で置換されたシクロアルキル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の 1 つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン（例えば、後者の場合、 $\text{CF}_3$  または  $\text{CCl}_3$  を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基）、シアノ、ニトロ、オキソ（すなわち、 $=\text{O}$ ）、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、または  $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ （式中、 $\text{R}_a$  の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_c$  および  $\text{R}_d$  の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記  $\text{R}_b$  および  $\text{R}_c$  は、これらが結合している N と一緒になって、任意選択で複素環を形成し； $\text{R}_e$  の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、スピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

#### 【0131】

「シクロアルケニル」という用語は、1 ~ 4 個の環および 1 環当たり 3 ~ 8 個の炭素を

含有する部分不飽和環状炭化水素基を指す。例示的なこのような基には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が含まれる。「置換シクロアルケニル」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基(one more substituents)、好ましくは1~4個の置換基で置換されたシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン(例えば、後者の場合、 $CF_3$ または $CCl_3$ を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、 $=O$ )、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ (式中、 $R_a$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 $R_b$ および $R_c$ は、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し； $R_e$ の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである)。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、スピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0132】

「アリール」という用語は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの、1~5個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基、特に単環式または二環式基を指す。2つ以上の芳香環を含有する場合(二環式等)、アリール基の芳香環は単一点で連結され得る(例えば、ビフェニル)または縮合され得る(例えば、ナフチル、フェナントレニルなど)。「縮合芳香環」という用語は、2つの隣接する芳香環が共通の2個の炭素原子を有する、2つ以上の芳香環を有する分子構造を指す。「置換アリール」は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1~3個の置換基によって置換されたアリール基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン(例えば、後者の場合、 $CF_3$ または $CCl_3$ を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、 $=O$ )、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ (式中、 $R_a$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 $R_b$ および $R_c$ は、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し； $R_e$ の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである)。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、縮合環状基、特に縮合



シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてよい。

#### 【0133】

「ビアリール」という用語は、単結合によって連結された2つのアリール基を指す。「ビヘテロアリール」という用語は、単結合によって連結された2つのヘテロアリール基を指す。同様に、「ヘテロアリール-アリール」という用語は、単結合によって連結されたヘテロアリール基およびアリール基を指し、「アリール-ヘテロアリール」という用語は、単結合によって連結されたアリール基およびヘテロアリール基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールおよび/またはアリール環中の環原子の数を使用して、置換基のアリールまたはヘテロアリール環のサイズを指定する。例えば、5, 6-ヘテロアリール-アリールは、5員ヘテロアリールが6員アリール基に連結されている置換基を指す。他の組合せおよび環サイズも同様に指定することができる。

10

#### 【0134】

「炭素環(carbocycle)」または「炭素環(carbon cycle)」という用語は、1~4個の環および1環当たり3~8個の炭素を含有する完全飽和もしくは部分飽和環状炭化水素基、またはフェニル、ピフェニルもしくはナフチルなどの、1~5個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基、特に単環式もしくは二環式基を指す。「炭素環」という用語は、上に定義されるシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびアリールを包含する。「置換炭素環」という用語は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1~4個の置換基で置換された炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニルおよび置換アリールについて上に記載されるものが含まれる。例示的な置換基には、任意の利用可能な結合点でのスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてよい。

20

#### 【0135】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも1つの炭素原子含有環中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する、芳香族(すなわち、「ヘテロアリール」)を含む、完全飽和、または部分もしくは完全不飽和環状基(例えば、3~7員単環式、7~11員二環式、または8~16員三環式環系)を指す。複素環式基の各環は独立に、飽和、または部分もしくは完全不飽和であり得る。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有してよく、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意選択で酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されていてよい。(「ヘテロアリーリウム」という用語は、四級窒素原子、よって、正の電荷を有するヘテロアリール基を指す)。複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子で分子の残りに結合し得る。例示的な単環式複素環式基には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1, 1-ジオキソチエニルなどが含まれる。例示的な二環式複素環式基には、インドリル、インドリニル、イソインド

30

40

50

リル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソリル、ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン、2 , 3 - ジヒドロベンゾ[ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ[ d ] オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(フロ[ 2 , 3 - c ] ピリジニル、フロ[ 3 , 2 - b ] ピリジニル]またはフロ[ 2 , 3 - b ] ピリジニルなど)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキナゾリニルなど)、トリアジニルアゼビニル、テトラヒドロキノリニルなどが含まれる。例示的な三環式複素環式基には、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、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

#### 【 0 1 3 6 】

「置換複素環」および「置換複素環式」(「置換ヘテロアリール」など)は、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1 ~ 4 個の置換基で置換された複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる: 水素、ハロゲン(例えば、後者の場合、 $CF_3$ または $CCl_3$ を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロ置換基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、 $=O$ )、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ (式中、 $R_a$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり;  $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 $R_b$ および $R_c$ は、これらが結合しているNと一緒に、任意選択で複素環を形成し;  $R_e$ の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである)。例示的な置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、任意の利用可能な結合点でのスピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環、または縮合アリールも含まれ、上記シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基自体が任意選択で置換されていてもよい。

20

30

#### 【 0 1 3 7 】

「オキソ」という用語は、炭素環または複素環上の炭素環原子に結合し得る、

#### 【 0 1 3 8 】

40

#### 【 化 2 6 】

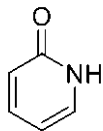


置換基を指す。オキソ置換基が芳香族基、例えばアリールまたはヘテロアリール上の炭素環原子に結合している場合、芳香環上の結合は原子価要件を満たすように再配列され得る。例えば、2 - オキソ置換基を有するピリジンは、

#### 【 0 1 3 9 】

50

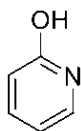
## 【化 2 7】



の構造を有してもよく、これには

## 【0 1 4 0】

## 【化 2 8】



10

のその互変異性体形態も含まれる。

## 【0 1 4 1】

「アルキルアミノ」という用語は、構造 -  $\text{NHR}'$  (式中、 $\text{R}'$  は、本明細書に定義される水素、アルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである) を有する基を指す。アルキルアミノ基の例としては、それだけに限らないが、メチルアミノ、エチルアミノ、 $n$ -プロピルアミノ、イソ-プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、 $n$ -ブチルアミノ、 $\text{tert}$ -ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、 $n$ -ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが挙げられる。

20

## 【0 1 4 2】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造 -  $\text{NR}'\text{R}'$  (式中、 $\text{R}$  および  $\text{R}'$  はそれぞれ独立に、本明細書に定義されるアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、複素環または置換複素環である) を有する基を指す。 $\text{R}$  および  $\text{R}'$  は、ジアルキルアミノ部分が同じであっても、異なってもよい。ジアルキルアミノ基の例としては、それだけに限らないが、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ( $n$ -プロピル)アミノ、ジ(イソ-プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ( $n$ -ブチル)アミノ、ジ( $\text{tert}$ -ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ( $n$ -ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノなどが挙げられる。ある特定の実施形態では、 $\text{R}$  および  $\text{R}'$  が連結して環状構造を形成する。得られた環状構造は芳香族であっても、非芳香族であってもよい。得られた環状構造の例としては、それだけに限らないが、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、1, 3, 4-トリアジノリルおよびテトラゾリルが挙げられる。

30

## 【0 1 4 3】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。

40

## 【0 1 4 4】

「置換」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書に開示されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が、原子価が許す場合、任意の利用可能な結合点で、1つまたは複数の置換基、好ましくは1~6個の置換基で置換されている実施形態を指す。例示的な置換基には、それだけに限らないが、以下の基の1つまたは複数が含まれる：水素、ハロゲン(例えば、後者の場合、 $\text{CF}_3$  または  $\text{CCl}_3$  を有するアルキル基などの基を形成する単一ハロゲン置換基または複数ハロゲン置換基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、 $=\text{O}$ )、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル

50

、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_e$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、または $NR_bP(=O)_2R_e$ （式中、 $R_a$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールであり； $R_b$ 、 $R_c$ および $R_d$ の各出現は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであり、あるいは前記 $R_b$ および $R_c$ は、これらが結合しているNと一緒にあって、任意選択で複素環を形成し； $R_e$ の各出現は独立に、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、またはアリールである）。上記例示的な置換基において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基自体が任意選択で置換されていてもよい。「任意選択で置換された」という用語は、分子、分子部分または置換基（例えば、本明細書に開示されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基）が上記の1つまたは複数の置換基で置換されていてもよいし、されていなくてもよい実施形態を指す。

#### 【0145】

特に指示しない限り、満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると考えられる。

#### 【0146】

本発明の化合物は、同様に本発明の範囲内にある塩を形成し得る。本発明の化合物への言及は、特に指示しない限り、その塩への言及を含むものと理解される。本明細書で使用される「塩」という用語は、無機および/または有機の酸および塩基により形成される酸性および/または塩基性塩を示す。さらに、本発明の化合物が、それだけに限らないが、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分と、それだけに限らないが、フェノールまたはカルボン酸などの酸性部分の両方を含有する場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書で使用される「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される（すなわち、非毒性で、生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩も、例えば調製中に使用され得る単離または精製ステップで有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本明細書に記載される化合物を、塩が沈殿する媒体などの媒体または水性媒体中で、例えば当量の量の酸または塩基と反応させ、引き続いて凍結乾燥することによって形成され得る。

#### 【0147】

それだけに限らないが、アミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環などの塩基性部分を含有する本発明の化合物は、様々な有機酸および無機酸により塩を形成し得る。例示的な酸付加塩には、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸により形成されるものなど）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、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、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩（例えば、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩（例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ヘクシン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩（例えば、3-フェニルプロピオン酸塩）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸により形成されるものなど）、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などが含まれる。

## 【0148】

それだけに限らないが、フェノールまたはカルボン酸などの酸性部分を含有する本発明の化合物は、様々な有機塩基および無機塩基により塩を形成し得る。例示的な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩基（例えば、有機アミン）、例えばベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N, N - ビス（デヒドロアビエチル）エチレンジアミンにより形成される）、N - メチル - D - グルカミン、N - メチル - D - グリカミド、t - ブチルアミンによる塩、およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸による塩などが含まれる。塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル）、長鎖ハロゲン化合物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）などの薬剤により四級化され得る。

10

## 【0149】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も本明細書で企図される。本明細書で用される「プロドラッグ」という用語は、対象に投与すると、代謝または化学プロセスによる化学変換を受けて、本発明の化合物、またはその塩および/もしくは溶媒和物をもたらす化合物を示す。本発明の化合物の溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

## 【0150】

本発明の化合物、およびその塩または溶媒和物は、その互変異性体形態（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）で存在し得る。全てのこのような互変異性体形態が本発明の一部として本明細書で企図される。本明細書で使用される場合、化合物のいずれの描かれる構造もその互変異性体形態を含む。

20

## 【0151】

エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む、本化合物の全ての立体異性体（例えば、様々な置換基上の不斉炭素により存在し得るもの）が本発明の範囲内に企図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくても（例えば、特定の活性を有する純粋なもしくは実質的に純粋な光学異性体として）、例えばラセミ体として、または全ての他の、もしくは他の選択された立体異性体と混和していてもよい。本発明のキラル中心は、国際純正・応用化学連合（IUPAC）1974勧告によって定義されるS配置またはR配置を有し得る。ラセミ形態は、例えば、ジアステレオマー誘導体の分別結晶、分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法によって分割することができる。個々の光学異性体は、限定されないが、例えば、光学活性酸による塩形成、引き続いて結晶化などの従来法を含む任意の適切な方法によってラセミ体から得ることができる。

30

## 【0152】

本発明の化合物は、調製後に、好ましくは90重量%以上、例えば95重量%以上、99重量%以上の量の化合物（「実質的に純粋な」化合物）を含有する組成物を得るために単離および精製され、次いで、本明細書に記載されるように使用または製剤化される。このような本発明の「実質的に純粋な」化合物も本発明の一部として本明細書で企図される。

40

## 【0153】

混和物または純粋なもしくは実質的に純粋な形態の本発明の化合物の全ての配置異性体が企図される。本発明の化合物の定義は、シス（Z）アルケン異性体とトランス（E）アルケン異性体の両方、ならびに環状炭化水素または複素環式環のシス異性体とトランス異性体の両方を包含する。

## 【0154】

本明細書の全体を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように選択され得る。

50

## 【 0 1 5 5 】

具体的な官能基および化学用語の定義は、本明細書でさらに詳細に記載される。本発明の目的のために、化学要素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed., inside coverに従って識別され、具体的な官能基はその中に記載されるように一般的に定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに具体的な官能性部分および反応性は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載される。

## 【 0 1 5 6 】

本発明のある特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性体形態で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、R - および S - エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、これらのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含む全てのこのような化合物を、本発明の範囲に入るものとして企図する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在していてもよい。全てのこのような異性体ならびにその混合物が本発明に含まれることが意図される。

## 【 0 1 5 7 】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体混合物が本発明により利用され得る。例えば、2つの異性体のみを組み合わせる場合、50 : 50、60 : 40、70 : 30、80 : 20、90 : 10、95 : 5、96 : 4、97 : 3、98 : 2、99 : 1、または100 : 0の異性体比を含有する混合物が全て本発明により企図される。当業者であれば、類似の比がより複雑な異性体混合物について企図されることを容易に理解するだろう。

## 【 0 1 5 8 】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物と同一であるが、1個または複数の原子が、天然で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実がある同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、および<sup>36</sup>Clが挙げられる。上記同位体および/または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、もしくはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が本発明の範囲内にある。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば、<sup>3</sup>Hおよび<sup>14</sup>Cなどの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および/または基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム化された、すなわち<sup>3</sup>H、および炭素 - 14、すなわち<sup>14</sup>C同位体が、調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち<sup>2</sup>Hなどの重同位体による置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増加または投与量要求の減少をもたらすことができ、したがって、一部の状況では好まれ得る。同位体標識化合物は、一般的に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置換することによって、以下のスキームおよび/または実施例で開示される手順を行うことによって調製することができる。

## 【 0 1 5 9 】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望ましい場合、不斉合成によって、または不斉補助剤による誘導によって調製することができ、ここでは得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して純粋な所望のエナンチオマーを得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩を適切な光学活性酸または塩基により形成し、引き続いて当技術分野で周知の分別結晶またはクロマトグラフィー手段によって、こうして形成されたジアステレオマーを分割し、その後、純粋なエナンチオマーを回収する。

## 【 0 1 6 0 】

本明細書に記載される化合物が、任意の数の置換基または官能性部分で置換され得るこ

とが理解されよう。一般的に、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が前にあろうがなかろうが、また置換基が本発明の式に含有されようがされまいが、指定される置換基の基による所与の構造中の水素基の置き換えを指す。任意の所与の構造中の2つ以上の位置が指定される基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は全ての位置で同じであっても異なってもよい。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことを企図している。広範な態様では、許容される置換基が、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の水素置換基および/または任意の許容される置換基を有し得る。さらに、本発明は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる方法でも限定されることを意図するものではない。本発明によって想起される置換基および可変要素の組合せは、好ましくは、例えば増殖性障害の処置に有用な安定な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、好ましくは製造を可能にするのに十分な安定性を有し、検出するのに十分な期間、好ましくは本明細書に詳述される目的のために有用であるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

10

20

30

#### 【0161】

本明細書で使用される場合、「がん」、および同等に、「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常に複製している細胞が対象において検出可能な量で存在する状態を指す。がんは悪性または非悪性がんであり得る。がんまたは腫瘍には、それだけに限らないが、胆道がん；脳がん；乳がん；子宮頸がん；絨毛癌；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃（gastric）（胃（stomach））がん；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん（例えば、小細胞および非小細胞）；黒色腫；神経芽細胞腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎（腎臓）がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；ならびに他の癌腫および肉腫が含まれる。がんは原発性または転移性であり得る。がん以外の疾患は、Rasシグナル伝達経路の成分の変異性変化に関連し得るので、本明細書に開示される化合物を使用してこれらの非がん疾患を処置することができる。このような非がん疾患には、神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レギウス症候群；コステロ症候群；心臓・顔・皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症1型；自己免疫性リンパ増殖症候群；および毛細血管奇形-脳動静脈奇形（capillary malformation-artero-venous malformation）が含まれ得る。

#### 【0162】

本明細書で使用される場合、「有効量」は、所望の転帰を達成または促進するのに必要または十分な任意の量を指す。一部の例では、有効量が治療有効量である。治療有効量は、対象において所望の生物学的応答を促進または達成するのに必要または十分な任意の量である。任意の特定の用途のための有効量は、処置される疾患もしくは状態、投与される特定の薬剤、対象のサイズ、または疾患もしくは状態の重症度のような因子に応じて変動し得る。当業者であれば、過度の実験を要することなく、特定の薬剤の有効量を経験的に決定することができる。

#### 【0163】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、脊椎動物を指す。一実施形態では、対象が哺乳動物または哺乳動物種である。一実施形態では、対象がヒトである。他の実施形態では、対象が、限定されないが、非ヒト霊長類、実験室動物、家畜、競走馬、飼育動物、および非飼育動物を含む、非ヒト脊椎動物である。

40

#### 【0164】

化合物

Kv1.3カリウムチャネル遮断薬としての新規な化合物が記載される。出願人らは、驚くべきことに、本明細書に開示される化合物が強力なKv1.3カリウムチャネル阻害特性を示すことを発見した。さらに、出願人らは、驚くべきことに、本明細書に開示される化合物がKv1.3カリウムチャネルを選択的に遮断し、hERGチャネルを遮断しな

50

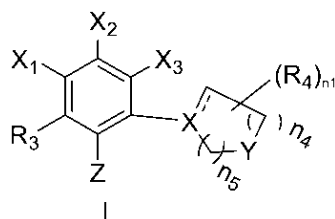
いので、望ましい心血管安全性プロファイルを有することを発見した。

【 0 1 6 5 】

一態様では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩

【 0 1 6 6 】

【 化 2 9 】



10

( 式中、

【 0 1 6 7 】

【 化 3 0 】

==

は単結合または二重結合を指し；

20

X は、原子価が許す場合、C、N、または  $CR_4$  であり；

Y は  $C(R_4)_2$ 、 $NR_5$ 、または O であり；X および Y の少なくとも 1 つは、原子価が許す場合、 $R_5$  によって任意選択で置換された N であり；Y およびその隣接する環原子のいずれかは、一緒に連結して縮合環系を形成することはなく；

Z は  $OR_a$  であり；

$X_1$  は、H、ハロゲン、CN、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

$X_2$  は、H、ハロゲン、CN、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

$X_3$  は、H、ハロゲン、CN、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、またはハロゲン化アルキルであり；

30

あるいは  $X_1$  および  $X_2$  およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された 5 または 6 員アリールを形成し；

あるいは  $X_2$  および  $X_3$  およびこれらが結合している炭素原子は一緒になって、任意選択で置換された 5 または 6 員アリールを形成し；

$R_3$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  であり；

$R_4$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、 $CF_3$ 、 $OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、オキソ、 $(C=O)R_b$ 、 $(C=O)OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、または  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ 、または  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$ ；であり； $R_x$  は、 $R_a$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または  $SO_2R_a$  であり；

40

あるいは 2 つの  $R_4$  基は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員の任意選択で置換された炭素環もしくは複素環を形成し；

$R_5$  の各出現は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複

50



素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、 $R_a$ 、 $N R_a R_b$ 、 $(C=O) R_a$ 、 $(C=O)(C R_6 R_7)_{n_3} O R_a$ 、 $(C=O)(C R_6 R_7)_{n_3} N R_a R_b$ 、 $(C=O) N R_a R_b$ 、または  $S O_2 R_a$  であり；

$R_6$  および  $R_7$  の各出現は独立に、 $H$ 、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり；

$R_a$  および  $R_b$  の各出現は独立に、 $H$ 、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、それぞれが  $N$ 、 $O$ 、および  $S$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、または任意選択で置換されたヘテロアリールであり、あるいは  $R_a$  および  $R_b$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれ  $N$ 、 $O$ 、および  $S$  からなる群から選択される 0 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

10

該当する場合、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_a$ 、または  $R_b$  のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールは、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $OR_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基によって任意選択で置換されており；

$R_8$  の各出現は独立に、 $H$ 、アルキル、または任意選択で置換された複素環であり、あるいは 2 つの  $R_8$  基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子ならびにそれぞれ  $N$ 、 $O$ 、および  $S$  からなる群から選択される 0 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成し；

20

$n_1$  の各出現は独立に、原子価が許す場合、0 ~ 3 の整数であり；

$n_3$  の各出現は独立に、0 ~ 3 の整数であり；

$n_4$  および  $n_5$  の各出現は独立に、0、1 または 2 である）

が記載される。

#### 【0168】

一部の実施形態では、 $n_1$  が 0 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_1$  が 0 ~ 2 の整数である。一部の実施形態では、 $n_1$  が 1 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_1$  が 2 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_1$  が 1 または 2 である。一部の実施形態では、 $n_1$  が 1 である。一部の実施形態では、 $n_1$  が 0 である。

30

#### 【0169】

一部の実施形態では、 $n_3$  が 0 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_3$  が 0 ~ 2 の整数である。一部の実施形態では、 $n_3$  が 1 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_3$  が 2 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_3$  が 0 である。一部の実施形態では、 $n_3$  が 1 または 2 である。一部の実施形態では、 $n_3$  が 1 である。

#### 【0170】

一部の実施形態では、 $n_4$  が 0 ~ 2 の整数である。一部の実施形態では、 $n_4$  が 0 ~ 1 の整数である。一部の実施形態では、 $n_4$  が 0 である。一部の実施形態では、 $n_4$  が 2 である。一部の実施形態では、 $n_4$  が 1 である。

#### 【0171】

一部の実施形態では、 $n_5$  が 0 ~ 2 の整数である。一部の実施形態では、 $n_5$  が 0 ~ 1 の整数である。一部の実施形態では、 $n_5$  が 0 である。一部の実施形態では、 $n_5$  が 2 である。一部の実施形態では、 $n_5$  が 1 である。

40

#### 【0172】

一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 0 および 0 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 0 および 1 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 1 および 0 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 1 および 1 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 0 および 2 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 2 および 0 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 2 および 2 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ

50

1 および 2 である。一部の実施形態では、 $n_4$  および  $n_5$  がそれぞれ 2 および 1 である。

【 0 1 7 3 】

一部の実施形態では、

【 0 1 7 4 】

【 化 3 1 】

==

が単結合である。一部の実施形態では、

【 0 1 7 5 】

【 化 3 2 】

==

が二重結合である。

【 0 1 7 6 】

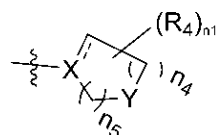
一部の実施形態では、 $X$  が  $N$  であり、 $Y$  が  $C(R_4)_2$  である。一部の実施形態では、 $X$  が  $C R_4$  であり、 $Y$  が  $N R_5$  である。一部の実施形態では、 $X$  が  $C R_4$  であり、 $Y$  が  $O$  である。一部の実施形態では、 $X$  が  $N$  であり、 $Y$  が  $N R_5$  である。

【 0 1 7 7 】

一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 7 8 】

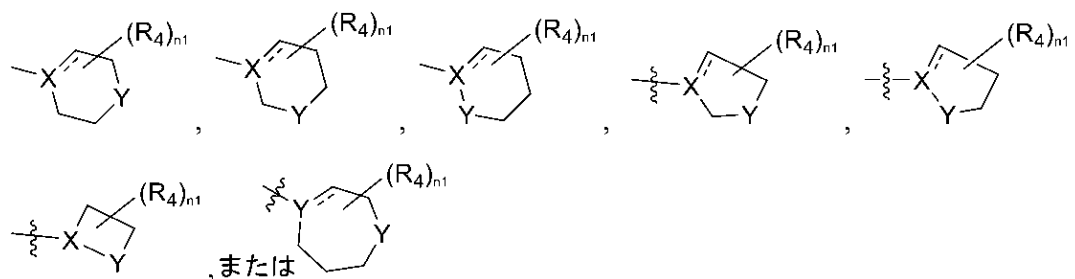
【 化 3 3 】



が、

【 0 1 7 9 】

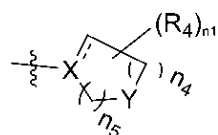
【 化 3 4 】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 8 0 】

【 化 3 5 】



10

20

30

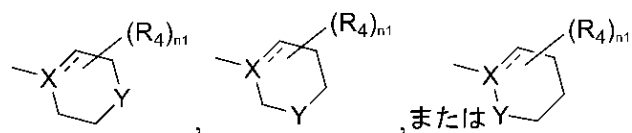
40

50

が、

【 0 1 8 1 】

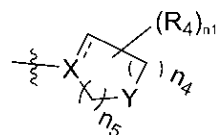
【 化 3 6 】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 8 2 】

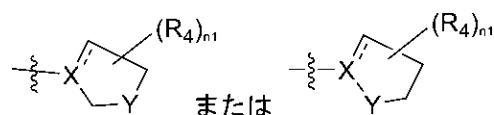
【 化 3 7 】



が、

【 0 1 8 3 】

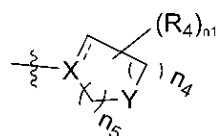
【 化 3 8 】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 8 4 】

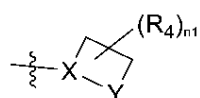
【 化 3 9 】



が、

【 0 1 8 5 】

【 化 4 0 】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 8 6 】

10

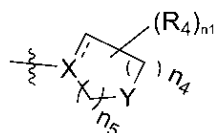
20

30

40

50

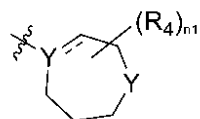
## 【化 4 1】



が、

## 【 0 1 8 7 】

## 【化 4 2】



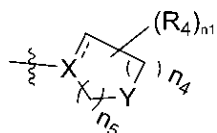
の構造を有する。

## 【 0 1 8 8 】

一部の実施形態では、構造部分

## 【 0 1 8 9 】

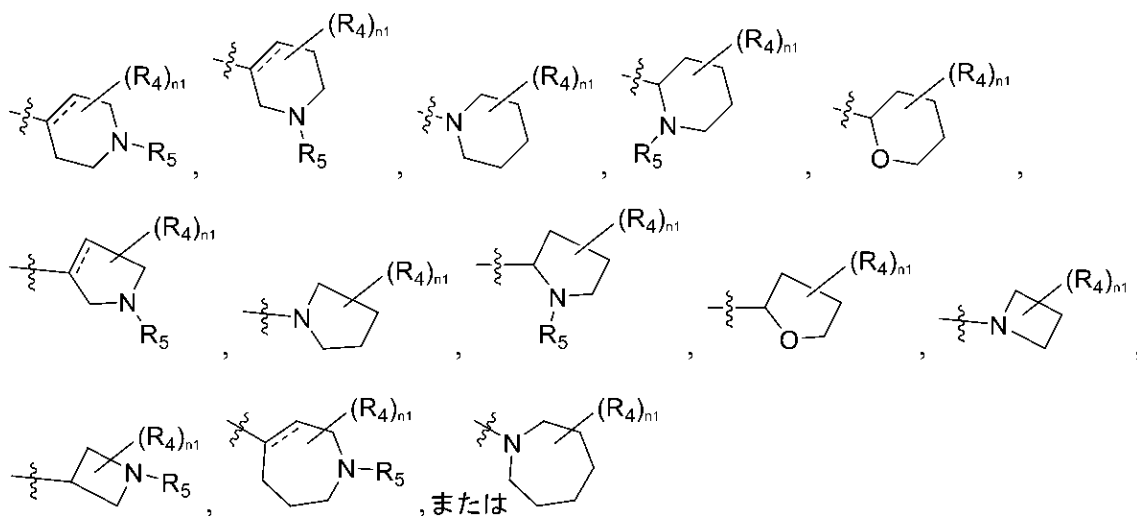
## 【化 4 3】



が、

## 【 0 1 9 0 】

## 【化 4 4】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

## 【 0 1 9 1 】

10

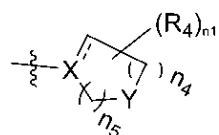
20

30

40

50

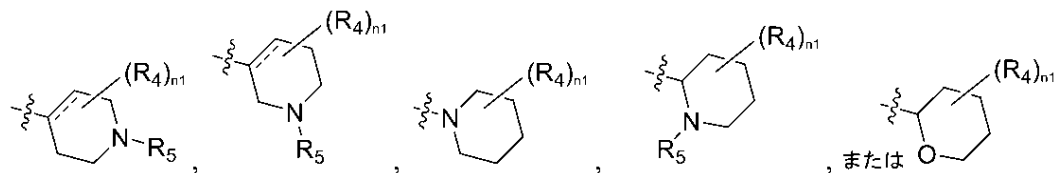
【化 4 5】



が、

【 0 1 9 2 】

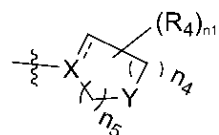
【化 4 6】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 9 3 】

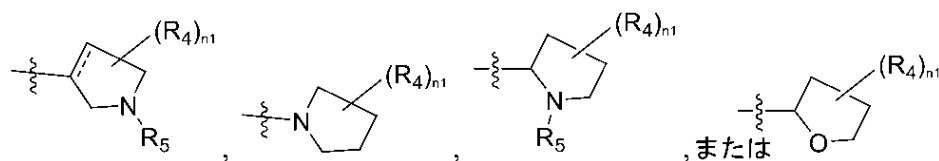
【化 4 7】



が、

【 0 1 9 4 】

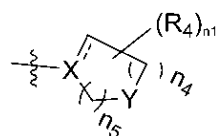
【化 4 8】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 9 5 】

【化 4 9】



が、

【 0 1 9 6 】

10

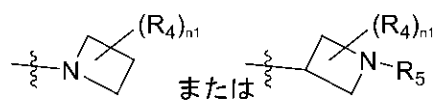
20

30

40

50

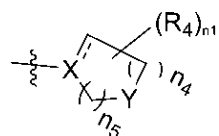
【化 5 0】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 1 9 7】

【化 5 1】

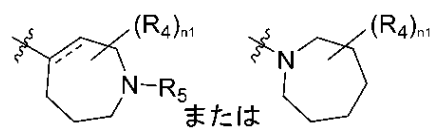


10

が、

【 0 1 9 8】

【化 5 2】



20

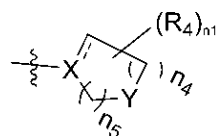
の構造を有する。

【 0 1 9 9】

一部の実施形態では、構造部分

【 0 2 0 0】

【化 5 3】

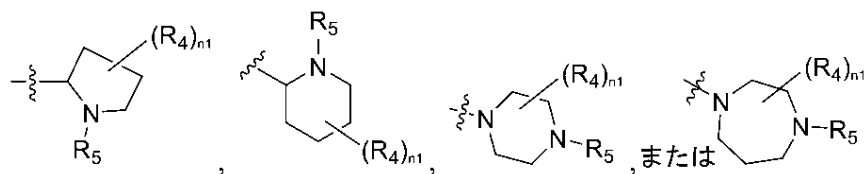


30

が、

【 0 2 0 1】

【化 5 4】



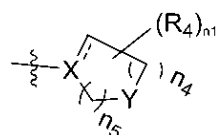
40

の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 2 0 2】

50

【化 5 5】

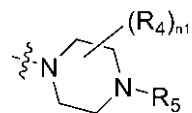


が、

【 0 2 0 3 】

【化 5 6】

10

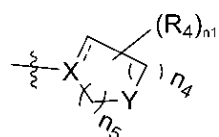


の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 2 0 4 】

【化 5 7】

20

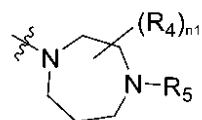


が、

【 0 2 0 5 】

【化 5 8】

30

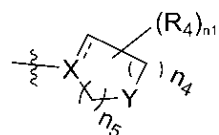


の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 2 0 6 】

【化 5 9】

40

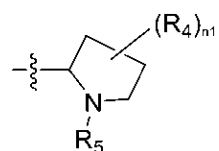


が、

【 0 2 0 7 】

【化 6 0】

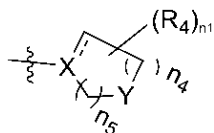
50



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【 0 2 0 8 】

【 化 6 1 】

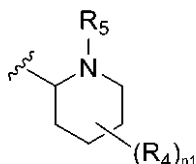


が、

10

【 0 2 0 9 】

【 化 6 2 】



の構造を有する。

20

【 0 2 1 0 】

一部の具体的な実施形態では、 $n_1$  が 0 であり、 $R_5$  が H またはアルキルである。一部の具体的な実施形態では、 $n_1$  が 1 であり、 $R_5$  が H またはアルキルである。

【 0 2 1 1 】

一部の具体的な実施形態では、 $R_5$  が H である。

【 0 2 1 2 】

一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が H、CN、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、または  $OR_a$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が  $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ 、または N 含有複素環である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現がオキソ、 $(C=O)R_b$  または  $(C=O)OR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が  $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ 、 $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ 、または  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が N 含有複素環である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が H またはアルキルである。アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソ-ブチル、または sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルが挙げられる。

30

【 0 2 1 3 】

40

一部の実施形態では、 $R_4$  の 1 つまたは複数の出現が  $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$  または  $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の 1 つまたは複数の出現が  $OR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-CH_2OR_a$ 、 $-CH_2NR_aR_b$ 、 $-CH_2CH_2OR_a$ 、または  $-CH_2CH_2NR_aR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が  $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つの出現が  $(C=O)NR_a(CR_6R_7)_{n3}OR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの出現が  $(C=O)NR_aR_b$  または  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの出現が  $(C=O)NR_aR_b$  である。一部の実施形態では、 $R_4$  の少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの出現が  $-CH_2(C=O)NR_aR_b$  である。

50



## 【0214】

一部の実施形態では、 $R_4$ の1つまたは複数の出現が $(CR_6R_7)_{n3}NR_xR_b$ または $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_xR_b$ であり、 $R_x$ が、 $R_a$ 、 $(C=O)R_a$ 、 $(C=O)NR_aR_b$ 、または $SO_2R_a$ である。

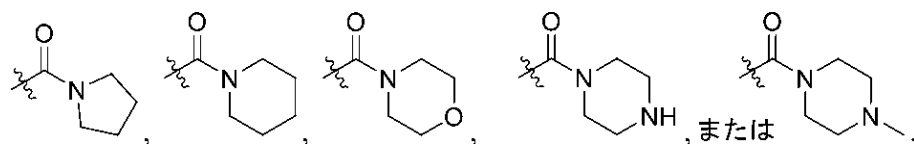
## 【0215】

一部の具体的な実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が $NH_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe_2$ 、 $CONMe_2$ 、 $NH(CO)Me$ 、 $NMe(CO)Me$ 、 $CH_2CONH_2$ 、 $CH_2CONHMe_2$ 、 $CH_2CONMe_2$ 、 $CH_2NH(CO)Me$ 、または $CH_2NMe(CO)Me$ である。他の具体的な実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が $CH_2NH_2$ 、

10

## 【0216】

## 【化63】

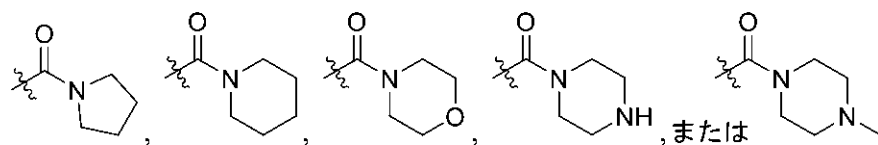


である。他の具体的な実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が $CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、

20

## 【0217】

## 【化64】

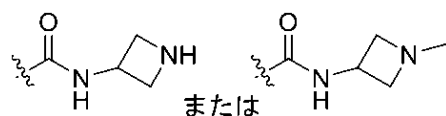


である。他の具体的な実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が、

30

## 【0218】

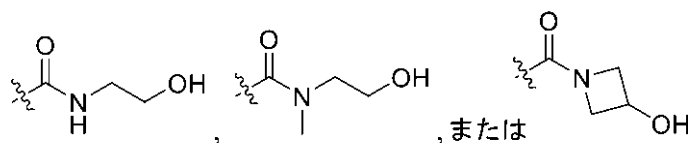
## 【化65】



である。他の具体的な実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が、

## 【0219】

## 【化66】



40

である。

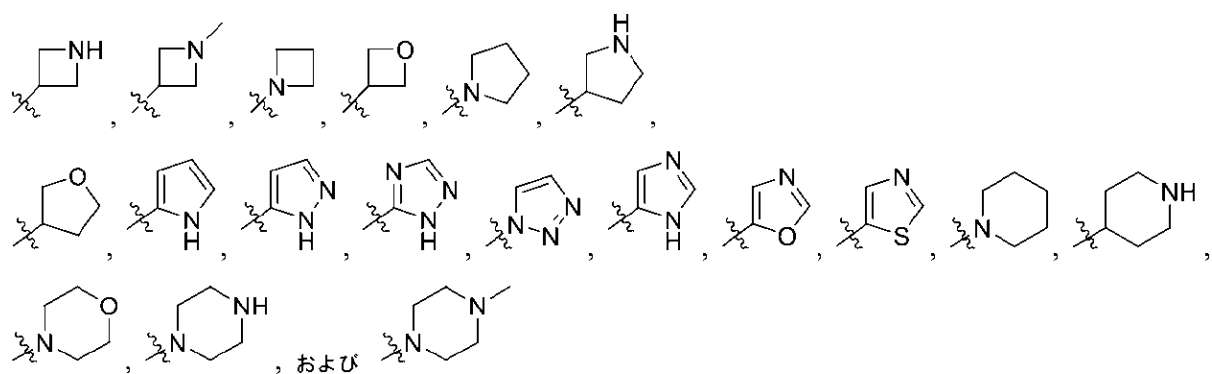
## 【0220】

さらに他の実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が、それぞれN、O、およびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する任意選択で置換された4、5または6員の複素環である。さらなる実施形態では、 $R_4$ の少なくとも1つの出現が、

50

【 0 2 2 1 】

【化 6 7】



からなる群から選択される複素環であり；複素環が、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルによって任意選択で置換されている。

【 0 2 2 2 】

一部の実施形態では、 $R_4$  が、H、Me、Et、Pr、Bu、または

【 0 2 2 3 】

10

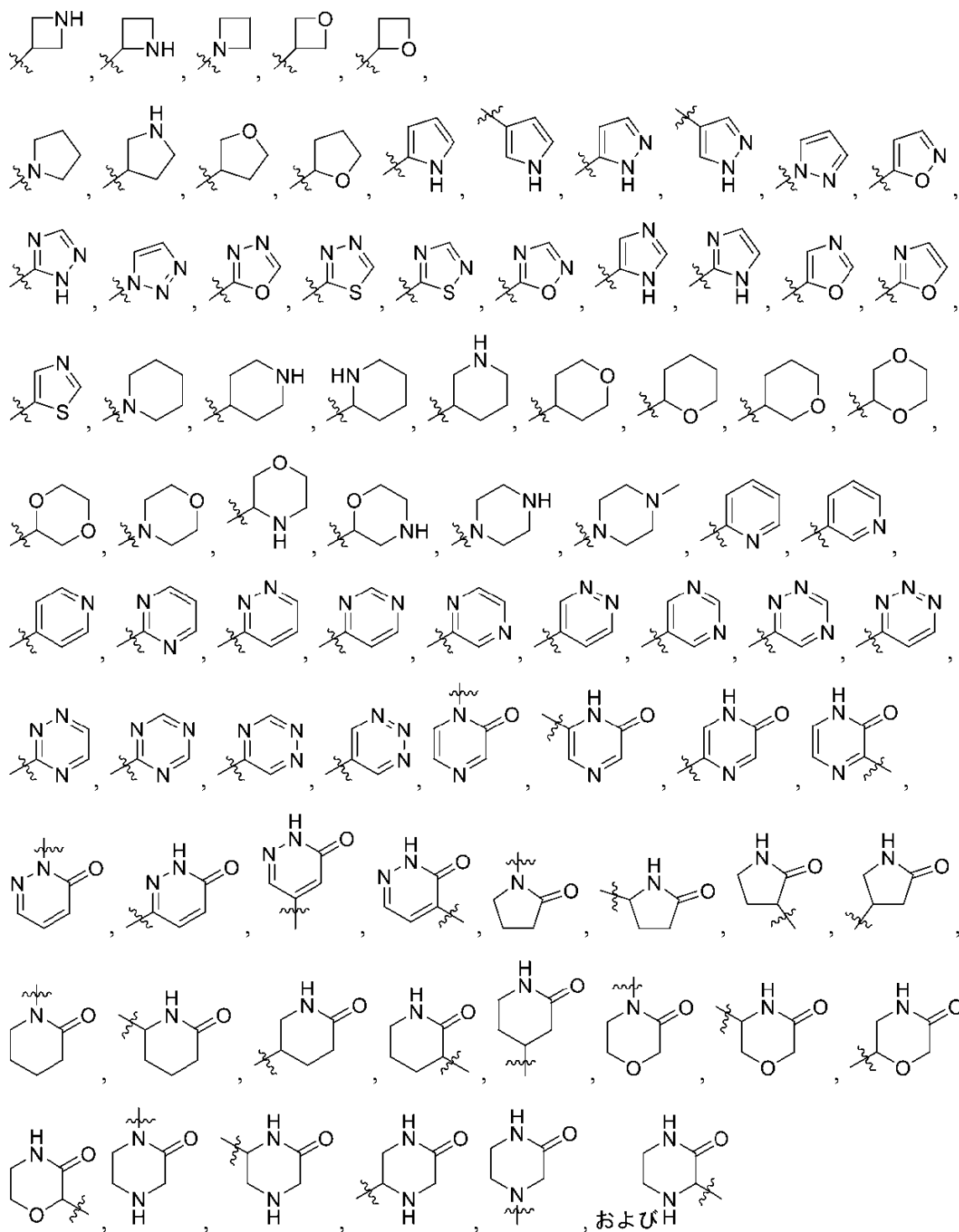
20

30

40

50

## 【化 6 8】



10

20

30

40

からなる群から選択される飽和複素環もしくはヘテロアリールであり；飽和複素環またはヘテロアリールが、原子価が許す場合、シアノ、シクロアルキル、フッ化アルキル、フッ化シクロアルキル、ハロゲン、OH、NH<sub>2</sub>、オキソ、または(C=O)C<sub>1</sub>~4アルキルによって任意選択で置換されている。

## 【0224】

一部の具体的な実施形態では、R<sub>4</sub>がH、ハロゲン、アルキル、OR<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、またはオキソである。他の具体的な実施形態では、R<sub>4</sub>がH、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Bu、イソ-Bu、sec-Bu、またはtert-Buである。他の具体的な実施形態では、R<sub>4</sub>がOH、NH<sub>2</sub>、NHMe、NMe<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>Et、N

50

MeEt、NEt<sub>2</sub>、またはオキソである。さらに他の具体的な実施形態では、R<sub>4</sub>の少なくとも1つの出現がH、ハロゲン、アルキル、OH、NH<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHMe<sub>2</sub>、またはCONMe<sub>2</sub>である。

【0225】

さらなる実施形態では、2つのR<sub>4</sub>基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～7員の任意選択で置換された炭素環または複素環を形成する。

【0226】

一部の実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現がH、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C=O)R<sub>a</sub>、(C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>OR<sub>a</sub>、(C=O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>n3</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、またはSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>である。一部の実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現がH、アルキル、またはシクロアルキルである。一部の実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現がアリールまたはヘテロアリールである。

10

【0227】

一部の具体的な実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現が(C=O)R<sub>a</sub>、(C=O)-アルキル-OR<sub>a</sub>、(C=O)-アルキル-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、またはSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>である。一部の具体的な実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現が(C=O)R<sub>a</sub>または(C=O)-アルキル-OR<sub>a</sub>である。一部の具体的な実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現が(C=O)-アルキル-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>または(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>である。一部の具体的な実施形態では、R<sub>5</sub>の少なくとも1つの出現が(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、(C=O)CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、または(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>である。

20

【0228】

一部の実施形態では、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>の各出現が、独立に、Hまたはアルキルである。一部の具体的な実施形態では、CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>が、CH<sub>2</sub>、CHMe、CMe<sub>2</sub>、CHEt、またはCEt<sub>2</sub>である。一部の具体的な実施形態では、CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>がCH<sub>2</sub>である。

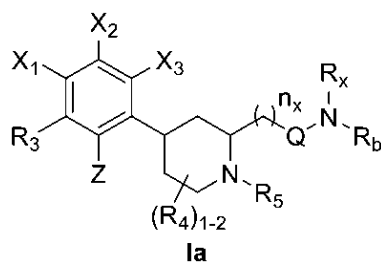
【0229】

一部の実施形態では、化合物が、式Iaの構造：

【0230】

【化69】

30



(式中、

40

$n_x$  は、0、1、または2であり；

Qは、CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>またはC=Oであり；

R<sub>x</sub>は、R<sub>a</sub>、(C=O)R<sub>a</sub>、(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、またはSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>である)を有する。

【0231】

一部の実施形態では、 $n_x$ が0または1である。一部の実施形態では、R<sub>5</sub>がHまたはMeである。一部の実施形態では、QがC=Oである。一部の実施形態では、NR<sub>x</sub>R<sub>b</sub>がNH<sub>2</sub>、NHMe、NMe<sub>2</sub>、NH(C=O)NH<sub>2</sub>、NMe(C=O)NH<sub>2</sub>、NH(C=O)NHMe、NMe(C=O)NMe、NH(C=O)NMe<sub>2</sub>、NMe(C=O)NMe<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>Meである。一部の実施形態では、NR<sub>x</sub>R<sub>b</sub>がNH<sub>2</sub>、N

50

HMe、またはNMe<sub>2</sub>である。一部の実施形態では、NR<sub>x</sub>R<sub>b</sub>がNH(C=O)NH<sub>2</sub>、NMe(C=O)NH<sub>2</sub>、NH(C=O)NHMe、NMe(C=O)NMe、NH(C=O)NMe<sub>2</sub>、またはNMe(C=O)NMe<sub>2</sub>である。

【0232】

一部の実施形態では、

【0233】

【化70】

==

10

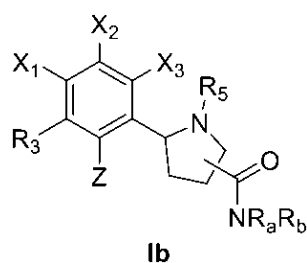
が単結合を指し；XがCR<sub>4</sub>であり；YがOまたはNR<sub>5</sub>であり；R<sub>3</sub>がH、アルキル、シクロアルキル、任意選択で置換された飽和複素環、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、ハロゲン、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、またはNR<sub>b</sub>(C=O)R<sub>a</sub>であり；R<sub>4</sub>がH、アルキル、または(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>であり；R<sub>5</sub>がHまたはアルキルであり；n<sub>1</sub>が1、2、または3であり；n<sub>4</sub>が0、1または2であり；n<sub>5</sub>が0または1である。一部の実施形態では、R<sub>4</sub>が(C=O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>である。

【0234】

一部の実施形態では、化合物が、式1bの構造：

【0235】

【化71】



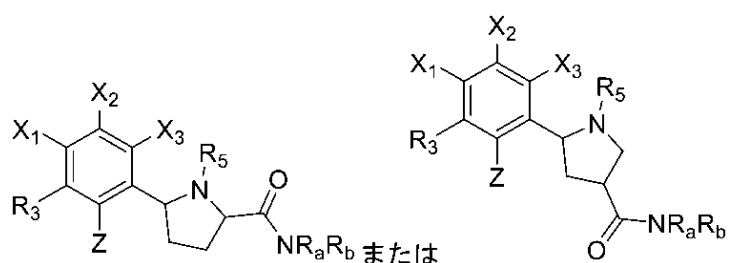
20

30

を有する。一部の実施形態では、化合物が、

【0236】

【化72】



40

の構造を有する。

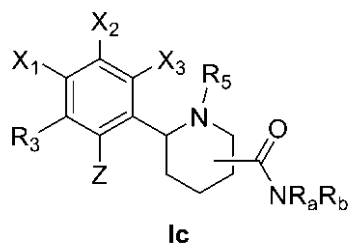
【0237】

一部の実施形態では、化合物が、式1c：

【0238】

50

## 【化 7 3】

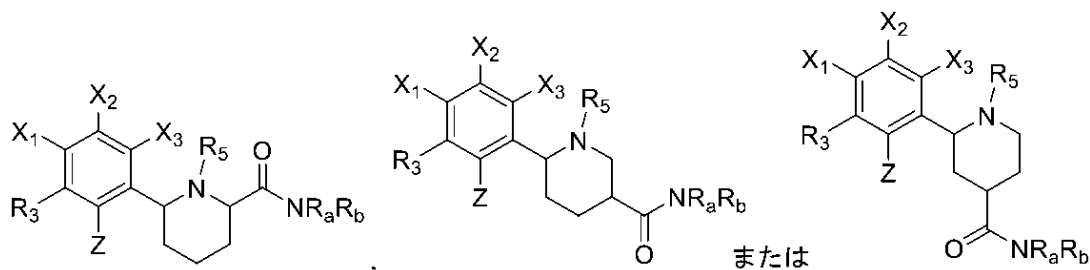


の構造を有する。一部の実施形態では、化合物が、

10

## 【0 2 3 9】

## 【化 7 4】



20

の構造を有する。

## 【0 2 4 0】

一部の実施形態では、ZがOR<sub>a</sub>である。一部の実施形態では、ZはOHまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)である。一部の実施形態では、Zが、OH、OMe、OEt、OPr、Oi-Pr、OBu、Oi-Bu、Osec-Bu、Ot-Buである。一部の実施形態では、ZがOHである。

## 【0 2 4 1】

一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がH、ハロゲン、CN、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がH、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がHまたはハロゲンである。他の実施形態では、X<sub>1</sub>がフッ化アルキルまたはアルキルである。他の実施形態では、X<sub>1</sub>がシクロアルキルである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がH、F、Cl、Br、Me、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>Cl、またはCF<sub>3</sub>である。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がH、F、またはClである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がFまたはClである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がHまたはClである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がFである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がClである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がCF<sub>3</sub>またはCF<sub>2</sub>Hである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がCF<sub>2</sub>Clである。一部の実施形態では、X<sub>1</sub>がHである。

30

## 【0 2 4 2】

一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がH、ハロゲン、CN、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がH、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がHまたはハロゲンである。他の実施形態では、X<sub>2</sub>がフッ化アルキルまたはアルキルである。他の実施形態では、X<sub>2</sub>がシクロアルキルである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がH、F、Cl、Br、Me、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>Cl、またはCF<sub>3</sub>である。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がH、F、またはClである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がFまたはClである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がHまたはClである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がFである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がClである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がCF<sub>3</sub>またはCF<sub>2</sub>Hである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>がCF<sub>2</sub>Clである。一部の実施形態では、X<sub>2</sub>

40

50

が H である。

【 0 2 4 3 】

一部の実施形態では、 $X_3$  が H、ハロゲン、C N、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、またはハロゲン化シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $X_3$  が H、ハロゲン、アルキル、またはハロゲン化アルキルである。一部の実施形態では、 $X_3$  が H、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである。一部の実施形態では、 $X_3$  が H またはハロゲンである。他の実施形態では、 $X_3$  がフッ化アルキルまたはアルキルである。一部の実施形態では、 $X_3$  が H、F、Cl、Br、Me、 $CF_2H$ 、 $CF_2Cl$ 、または  $CF_3$  である。一部の実施形態では、 $X_3$  が H、F、または Cl である。一部の実施形態では、 $X_3$  が F または Cl である。一部の実施形態では、 $X_3$  が H または Cl である。一部の実施形態では、 $X_3$  が F である。一部の実施形態では、 $X_3$  が Cl である。一部の実施形態では、 $X_3$  が  $CF_3$  または  $CF_2H$  である。一部の実施形態では、 $X_3$  が  $CF_2Cl$  である。一部の実施形態では、 $X_3$  が H である。

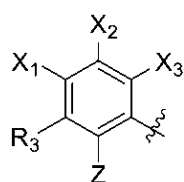
10

【 0 2 4 4 】

一部の実施形態では、構造部分

【 0 2 4 5 】

【 化 7 5 】

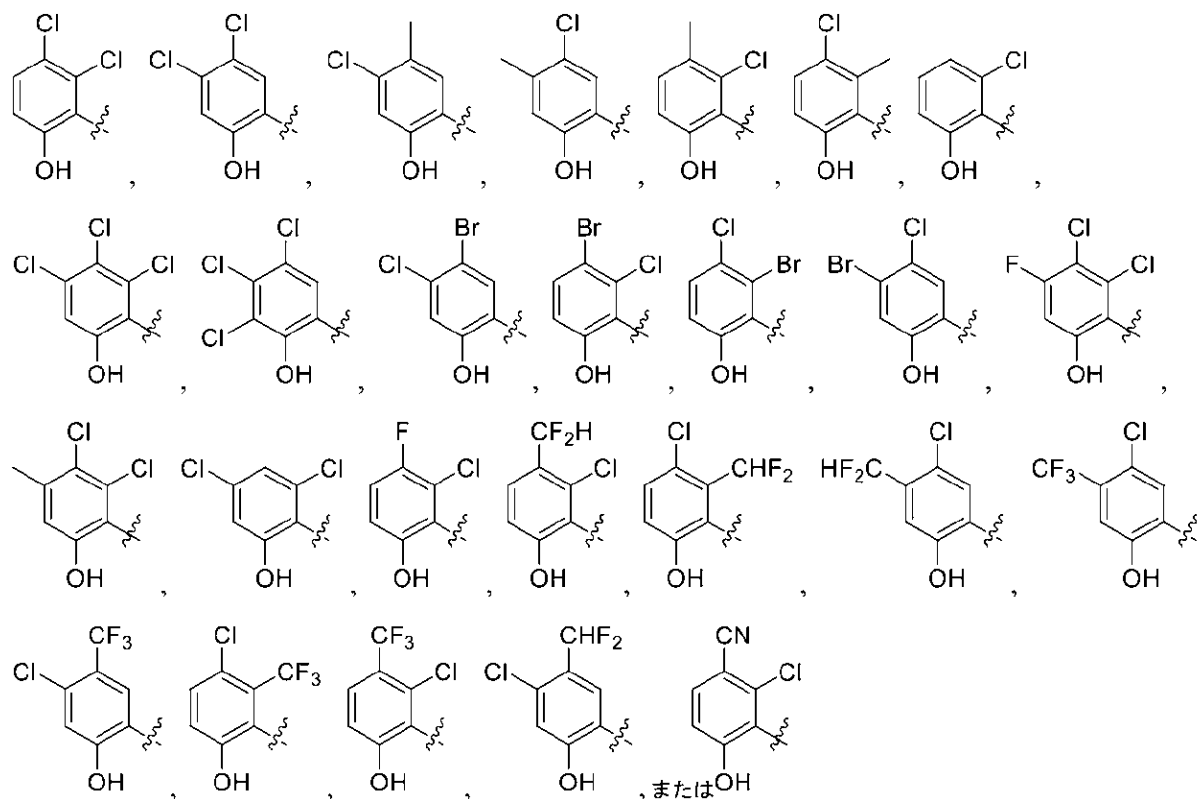


20

が、

【 0 2 4 6 】

【 化 7 6 】



30

40

50

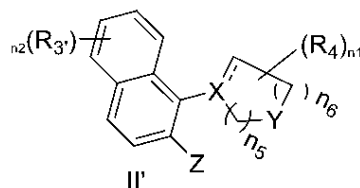
の構造を有する。

【 0 2 4 7 】

一部の実施形態では、式 I の化合物が、式 I I ' の構造

【 0 2 4 8 】

【 化 7 7 】



10

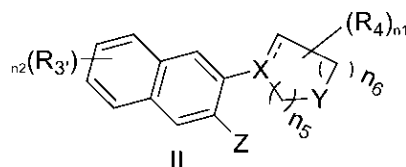
(式中、 $R_3$  の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり； $n_2$  は 0 ~ 3 の整数であり；他の置換基は本明細書に定義される通りである)を有する。一部の実施形態では、 $R_3$  が H またはアルキルである。一部の実施形態では、 $R_3$  がハロゲンである。

【 0 2 4 9 】

一部の実施形態では、式 I の化合物が、式 I I の構造

【 0 2 5 0 】

【 化 7 8 】



20

(式中、 $R_3$  の各出現は独立に、H、ハロゲン、またはアルキルであり； $n_2$  は 0 ~ 3 の整数であり；他の置換基は本明細書に定義される通りである)を有する。一部の実施形態では、 $R_3$  が H またはアルキルである。一部の実施形態では、 $R_3$  がハロゲンである。

30

【 0 2 5 1 】

一部の実施形態では、 $n_2$  が 0 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_2$  が 1 ~ 3 の整数である。一部の実施形態では、 $n_2$  が 0 である。一部の実施形態では、 $n_2$  が 1 または 2 である。一部の実施形態では、 $n_2$  が 1 である。

【 0 2 5 2 】

一部の実施形態では、 $R_3$  が H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、 $CF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  である。一部の実施形態では、 $R_3$  が H、アルキル、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、ハロゲン、 $NR_aR_b$ 、または  $NR_b(C=O)R_a$  である。一部の実施形態では、 $R_3$  が H、ハロゲン、フッ化アルキル、またはアルキルである。一部の実施形態では、 $R_3$  が H またはハロゲンである。一部の実施形態では、 $R_3$  がアルキルまたはフッ化アルキルである。一部の実施形態では、 $R_3$  が H、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、または Me である。一部の実施形態では、 $R_3$  が H である。

40

【 0 2 5 3 】

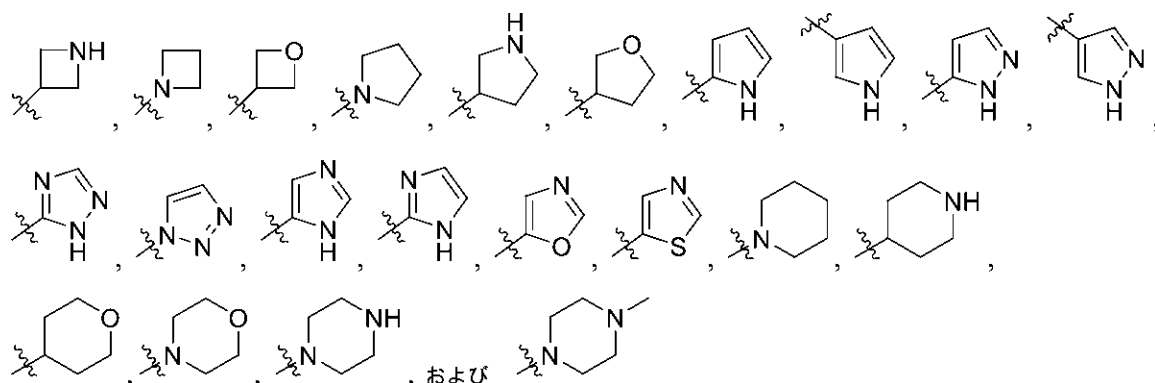
一部の実施形態では、 $R_a$  または  $R_b$  の少なくとも 1 つの出現が独立に、H、アルキル、シクロアルキル、飽和複素環、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 $R_a$  または  $R_b$  の少なくとも 1 つの出現が独立に、H またはアルキルである。一部の実施形態では、 $R_a$  または  $R_b$  の少なくとも 1 つの出現が独立に、H、Me、Et、Pr、または Bu である。一部の実施形態では、 $R_a$  または  $R_b$  の少なくとも 1 つの出現が独立に、

50



【 0 2 5 4 】

【化 7 9】

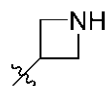


10

からなる群から選択される複素環であり；複素環が、原子価が許す場合、アルキル、OH、オキソ、または(C=O)C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルによって任意選択で置換されている。一部の実施形態では、R<sub>a</sub>またはR<sub>b</sub>の少なくとも1つの出現が独立に、Hまたは

【 0 2 5 5 】

【化 8 0】



20

である。

【 0 2 5 6 】

一部の実施形態では、 $R_a$ および $R_b$ は、これらが結合している窒素原子と一緒になつて、窒素原子ならびにそれぞれN、O、およびSからなる群から選択される0～3個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する。

【 0 2 5 7 】

一部の実施形態では、 $X_1$ 、 $X_2$ 、および $X_3$ のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $OR_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されている。

一部の実施形態では、 $R_3$ のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $OR_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されている。

一部の実施形態では、 $R_4$ のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $OR_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されている。

一部の実施形態では、 $R_5$ のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $OR_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR_8$ 、 $N(R_8)_2$ 、 $(C=O)N(R_8)_2$ 、 $NR_8(C=O)R_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される1～4個の置換基によって任意選択で置換されている。

一部の実施形態では、 $R_6$ および $R_7$ のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘ

30

40

50

テロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}_8$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基によって任意選択で置換されている。一部の実施形態では、 $\text{R}_a$  および  $\text{R}_b$  のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、およびヘテロアリールが、原子価が許す場合、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}_8$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{OR}_8$ 、 $\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ 、 $\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、およびオキソからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基によって任意選択で置換されている。

【0258】

10

一部の実施形態では、 $\text{R}_8$  の各出現が独立に、 $\text{H}$ 、アルキル、または任意選択で置換された複素環である。一部の実施形態では、 $\text{R}_8$  の各出現が独立に、 $\text{H}$  またはアルキルである。一部の実施形態では、 $\text{R}_8$  の各出現が、置換された複素環である。一部の実施形態では、2 つの  $\text{R}_8$  基は、これらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子ならびにそれぞれ  $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}$  からなる群から選択される 0 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含む任意選択で置換された複素環を形成する。

【0259】

一部の実施形態では、式 I の化合物が以下の表 1 に示される化合物 1 ~ 127 からなる群から選択される。

【0260】

20

30

40

50

## 【表 1】

## 略語

ACN	アセトニトリル	
Boc	<i>Tert</i> -ブチルオキシカルボニル	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DCE	ジクロロエタン	10
DCM	ジクロロメタン	
DIBAL または DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIPA	ジイソプロピルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EA	酢酸エチル	20
EDCI または EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
FA	ギ酸	
HATU	<i>N</i> [(ジメチルアミノ)(3 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾロ(4,4- <i>b</i> )ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]- <i>N</i> -メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IPA	イソプロピルアルコール	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	30
PE	石油エーテル	
PMB	4-メトキシベンジル	
SEM	トリメチルシリルエトキシメチル	
TBAF	フッ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	40

## 調製方法

以下は本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームである。これらのスキームは例示的なものであり、当業者が本明細書に開示される化合物を製造するために使用し得る可能な技術を限定することを意図していない。異なる方法が当業者に明らかであろう。さらに、合成の様々なステップを代替の配列または順序で実施して、所望の化合物を得ることができる。本明細書に引用される全ての文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。例えば、以下の反応は、本明細書に開示される出発物質および化合物の一部の調製の例示であって、限定ではない。

【0261】

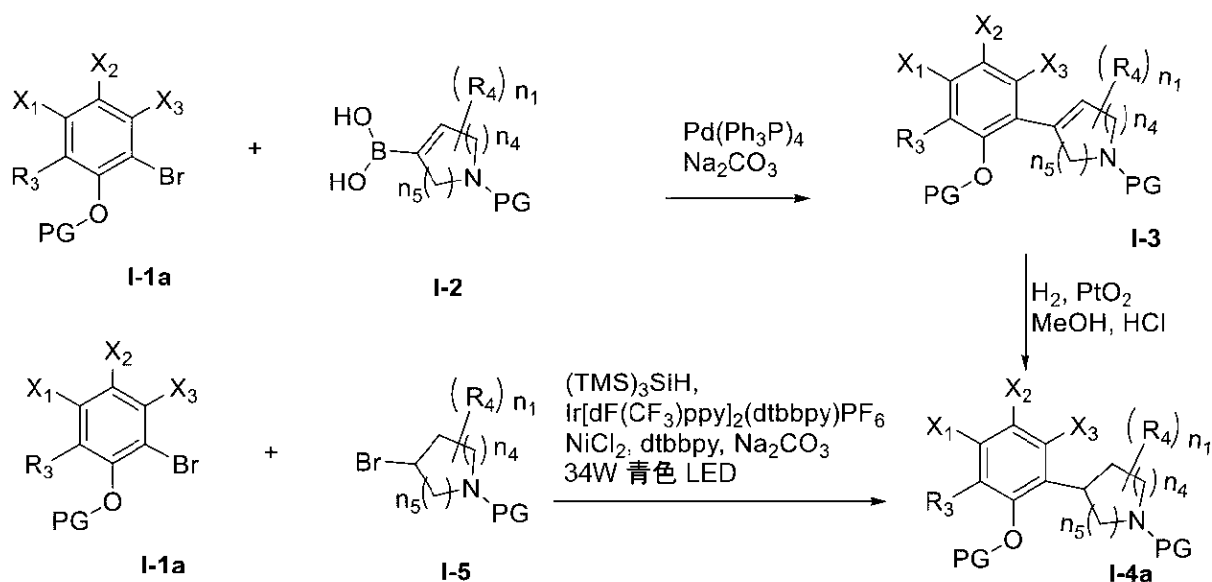
以下のスキーム 1 ~ 6 は、本発明の化合物、例えば式 I の構造を有する化合物またはその前駆体を合成するために使用され得る合成経路を記載する。以下に与えられる本発明の結果と同様の結果を達成するためのこれらの方法の様々な修正が当業者によって想起され得る。以下の実施形態では、合成経路が、例として式 I の構造を有する化合物またはその前駆体を使用して記載される。スキーム 1 ~ 6 に記載される一般的な合成経路および以下の実施例の節に記載される実施例は、本明細書に記載される化合物の調製に使用される方法を例示する。

【 0 2 6 2 】

スキーム 1 に示されているように、化合物 I - 1 a、I - 2、および I - 5 は、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、および / または市販されている。スキーム 1 に示されるように、PG は保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、Me、アリル、Ac、Boc、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、または OH もしくはアミン基のための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。他の置換基は本明細書に定義される。スキーム 1 に示されているように、X が C または CR<sub>4</sub> である本明細書に開示される化合物は、プロモベンゼンを、ボロン酸またはプロモ複素環と反応させることによって作製することができる。プロモベンゼン I - 1 a は、塩基（例えば、炭酸ナトリウム）、および適切な触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>）の存在下で、ビニルボロン酸複素環 I - 2 と Suzuki 反応を行うことによって、付加物 I - 3 が得られる。次いで、I - 3 の二重結合を、PtO<sub>2</sub> および HCl の存在下、溶媒（例えば、メタノール）中で水素付加により還元することによって、中間体 I - 4 a が得られる。あるいは、I - 1 a は、青色 LED 光による照射下で、トリストリメチルシリルシラン、イリジウム触媒とニッケル触媒の組合せ（例えば、それぞれ Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> および NiCl<sub>2</sub>) を使用した光酸化還元反応において、飽和プロモ複素環 I - 5 と反応させて、I - 4 を直接得ることができる。化合物 I - 4 a のアミン上の N 保護基の除去後、I - 4 a のアミンは、当技術分野で公知の方法で、アシル化、アルキル化または還元的アミノ化により修飾することができる。R<sub>4</sub> がエステルまたはニトリルなどの官能基である場合、R<sub>4</sub> は当技術分野で公知の方法により他の置換基に変換することができる。さらに、I - 3 の二重結合は、例えば、ヒドロホウ素化により官能化することができる。化合物 I - 4 a の OH - 保護基は選択的に除去することができる。

【 0 2 6 3 】

【 化 8 1 】



スキーム 1

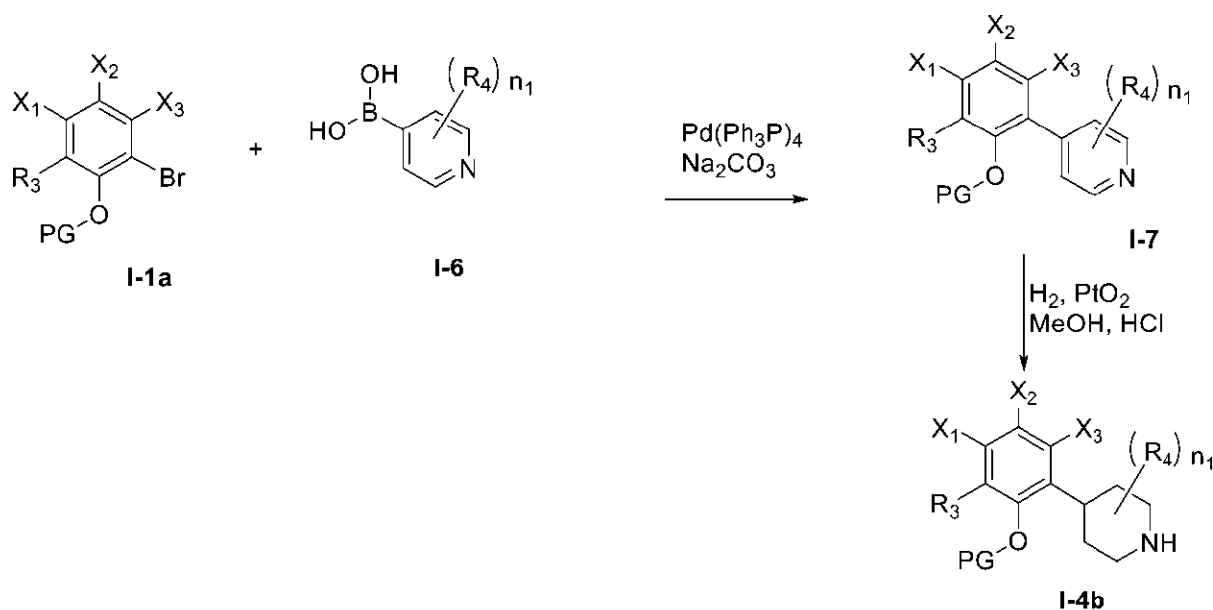
## 【 0 2 6 4 】

スキーム 2 に示されているように、化合物 I - 1 a および I - 6 は、当技術分野で公知の任意の方法により調製することができ、および / または市販されている。スキーム 2 に示されるように、P G は保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、M e、アリル、A c、B o c、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、または O H のための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。スキーム 2 に示される他の置換基は本明細書に定義される。 $n_4$  が 1 であり、 $n_5$  が 2 である本明細書に開示される化合物に対して、6 員環はスキーム 2 に記載されている合成により得ることができる。スキーム 2 に示されているように、塩基（例えば、炭酸ナトリウム）および適切な触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ）の存在下での、I - 1 a と、ピリジンボロン酸 I - 6 との間の S u z u k i 反応は、付加物 I - 7 を与え、次いでこの付加物 I - 7 を、 $\text{PtO}_2$  および H C l の存在下、溶媒（例えば、メタノール）中での水素付加により還元することによって、I - 4 b を得ることができる。次いで、化合物 I - 4 b の保護基を選択的に除去することによって、式 I の化合物またはその前駆体を得ることができる。

10

## 【 0 2 6 5 】

## 【 化 8 2 】



20

30

## 【 0 2 6 6 】

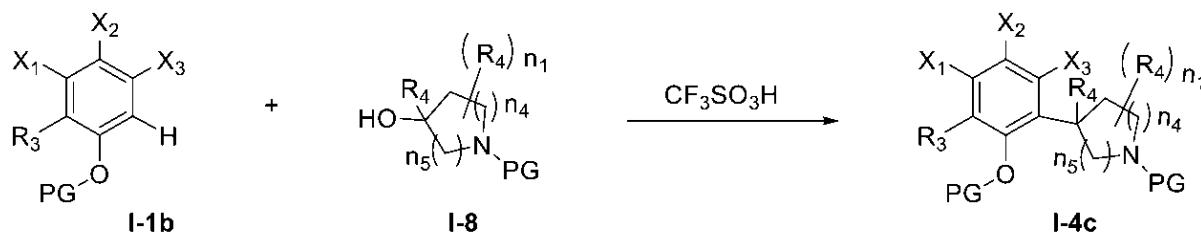
化合物 I - 1 b および I - 8 は、スキーム 3 に示されているように、当技術分野で公知の任意の方法によって調製することができ、および / または市販されている。スキーム 3 に示されているように、P G は保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、M e、アリル、A c、B o c、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、または O H もしくはアミン基のための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。スキーム 3 に示されている他の置換基は本明細書に定義される。X が C R<sub>4</sub> であり、R<sub>4</sub> がアルキルである本明細書に開示される化合物に対して、トリフルオロ酸の存在下でのベンゼン I - 1 b の、第三級アルコール I - 8 との反応によって、I - 4 c が得られる（スキーム 3）。次いで、化合物 I - 4 c の保護基は、任意選択で除去することによって、式 I の化合物またはその前駆体を得ることができる。

40

## 【 0 2 6 7 】

50

## 【化 8 3】



スキーム 3

10

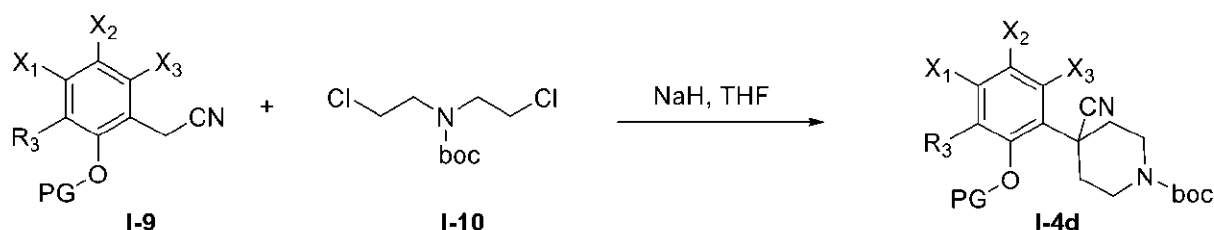
## 【0268】

化合物 I - 9 および I - 10 は、スキーム 4 に示されているように、当技術分野で公知の任意の方法で調製することができ、および / または市販されている。スキーム 4 に示されるように、PG は保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、Me、アリル、Ac、Boc、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、または OH のための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。スキーム 4 に示す他の置換基は本明細書に定義される。X が CR<sub>4</sub> であり、R<sub>4</sub> が官能基である、本明細書に開示される化合物に対して、n<sub>4</sub> が 1 であり、n<sub>5</sub> が 2 である本明細書に開示される化合物は、塩基（例えば、NaH）の存在下、溶媒（例えば、THF）中で N - boc - ビス - クロロエチルアミン I - 10 を用いて、フェニルアセトニトリル I - 9 をアルキル化して、スキーム 4 に示されているように、ピペリジンニトリル I - 4 d を形成することによって得ることができる。次いで、ニトリルは、当技術分野で公知の方法により、他の基、例えば、エステル、アミノメチル、ヒドロキシメチル (hydroxymethyl) またはアミンに変換することができる。次いで、化合物 I - 4 c (PG、boc) の保護基を選択的に除去して、式 I の化合物またはその前駆体を得ることができる。

20

## 【0269】

## 【化 8 4】



スキーム 4

30

## 【0270】

化合物 I - 11 および I - 12 は、スキーム 5 に示されているように、当技術分野で公知の任意の方法で調製することができ、および / または市販されている。スキーム 5 に示されているように、PG は保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、Me、アリル、Ac、Boc、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、または OH のための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。スキーム 5 に示されている他の置換基は本明細書に定義される。X が CH であり、R<sub>4</sub> が官能基である 5 員環（例えば、n<sub>4</sub> = n<sub>5</sub> = 1）を有する、本明細書に開示される化合物に対して、化合物は、酸（例えば、TFA）の存在下、N - メトキシメチル - N - トリメチルシリルメチルベンジルアミン (trimethylsilylmethylbenzylamine) I - 12 を用いたケイ皮酸メチル I - 11 の双極子環付加により形成することができる。こうして形成された生成物 I - 4 e は、脱ベンジル化することができる（例えば、1 - クロロエチル

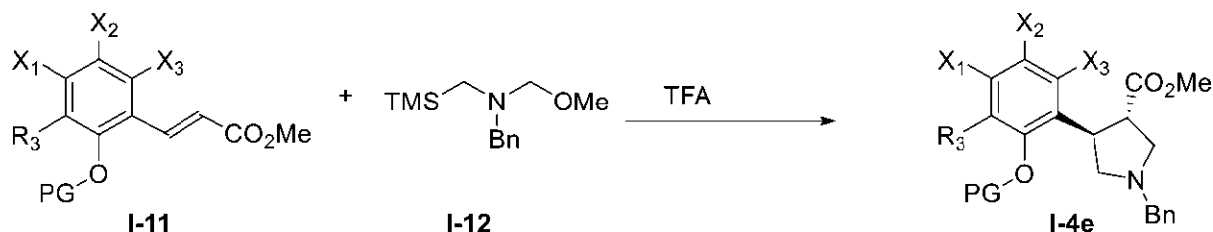
40

50

クロロホルメートを使用して)、生成したアミンは、当技術分野で公知の方法によりさらに誘導体化することができる。化合物 I - 4 e の保護基を選択的に除去して、式 I の化合物またはその前駆体を得ることができる。

【 0 2 7 1 】

【 化 8 5 】



10

スキーム 5

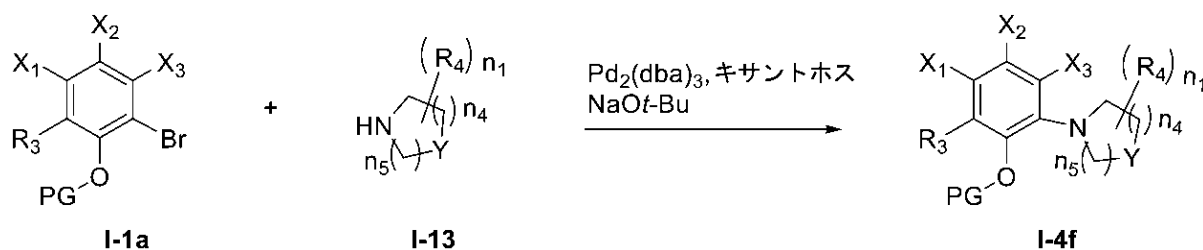
【 0 2 7 2 】

化合物 I - 1 a および I - 1 3 は、スキーム 6 に示されているように、当技術分野で公知の任意の方法で調製することができ、および / または市販されている。スキーム 6 に示されているように、P G は保護基を指す。保護基の非限定的な例としては、M e 、アリル、A c 、B o c 、他のアルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル、または O H のための保護基として使用するのに適した当技術分野で公知の別の保護基が挙げられる。スキーム 6 に示されている他の置換基は本明細書に定義される。X が N であり、Y が C R<sub>4</sub> または適切に置換されたもしくは保護された N である、本明細書に開示される化合物に対して、化合物は、パラジウム剤 (例えば、P d<sub>2</sub>(d b a)<sub>3</sub>) およびキサントホス、X - p h o s または R u p h o s などの適切なリガンドの存在下、塩基 (例えば、N a O t - B u ) の存在下での環状アミン I - 1 3 とのブッフバルトハートウィッグ反応により、スキーム 6 に示される I - 4 f を形成することによって、プロモベンゼン I - 1 a から合成することができる。化合物 I - 4 f の保護基を任意選択で除去して、式 I の化合物またはその前駆体を得ることができる。

20

【 0 2 7 3 】

【 化 8 6 】



スキーム 6

40

【 0 2 7 4 】

スキーム 1 ~ 6 に記載される反応は、適切な溶媒中で行うことができる。適切な溶媒には、それだけに限らないが、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、DMF、THF、MTBE またはトルエンが含まれる。スキーム 1 ~ 6 に記載される反応は、不活性雰囲気下で、例えば窒素もしくはアルゴン下で行われ得る、または反応は密封管中で行われ得る。反応混合物をマイクロ波で加熱、または高温に加熱することができる。適切な高温には、それだけに限らないが、40、50、60、80、90、100、110、120 もしくはそれ以上または使用する溶媒の還流 / 沸騰温度が含まれる。あるいは、反応混合物を室温未満の温度、例えば 0、- 10、- 20、- 30、- 40、-

50

50、-78または-90の冷却浴で冷却することができる。溶媒を除去することによって、またはそれぞれ任意選択でNaCl、NaHCO<sub>3</sub>もしくはNH<sub>4</sub>Clを含有する1つもしくは複数の水相により有機溶媒相を分配することによって、反応物を後処理することができる。有機相の溶媒を低真空蒸発によって除去し、シリカゲルカラムまたはHPLCを使用して得られた残渣を精製することができる。

#### 【0275】

##### 医薬組成物

本発明はまた、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。

10

#### 【0276】

さらに別の態様では、本発明は、少なくとも1つの本明細書に記載される式Iの化合物からなる群から選択される化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。

#### 【0277】

ある特定の実施形態では、組成物が、水和物、溶媒和物または薬学的に許容される塩の形態である。組成物は、限定されないが、経口および非経口を含む任意の適切な投与経路によって対象に投与することができる。

#### 【0278】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、本医薬品を体のある器官または部分から体の別の器官または部分に運ぶまたは輸送するのに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に対して有害ではないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として働くことができる材料の一部の例としては、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末状トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；ブチレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよび라우リン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンガー液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；ならびに医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。「担体」という用語は、有効成分と組み合わせて施用を促進する、天然または合成の有機または無機成分を示す。医薬組成物の成分はまた、所望の医薬有効性を実質的に損なう相互作用がないような方法で、本発明の化合物と、および互いに混合することができる。

20

30

#### 【0279】

上に示されるように、本医薬品のある特定の実施形態は、薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、この点で、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機および有機酸塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中にin situで、またはその遊離塩基形態の本発明の精製化合物を適切な有機もしくは無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することによって、調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、라우リン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオン酸塩およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる。例えば、Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19 (参照により

40

50



その全体が本明細書に組み込まれる)を参照されたい。

【0280】

本化合物の薬学的に許容される塩には、例えば非毒性有機または無機酸からの、化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような従来の非毒性塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩などの無機酸から誘導される塩；および酢酸塩、ブチオン酸(butyonic)塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、スルファニル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、シュウ酸塩、イセチオン酸(isothionic)塩などの有機酸から調製される塩が含まれる。

10

【0281】

他の場合では、本発明の化合物が、1つまたは複数の酸性官能基を含有することができ、したがって、薬学的に許容される塩基により薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの例における「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機塩基付加塩を指す。これらの塩も同様に、化合物の最終的な単離および精製中に*in situ*で、あるいはその遊離酸形態の精製化合物を適切な塩基、例えば薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、アンモニア、または薬学的に許容される有機一級、二級もしくは三級アミンと別々に反応させることによって、調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、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塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、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、ピペラジンなどが含まれる。例えば、Berge et al. (上記)を参照されたい。

20

【0282】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびポリエチレンオキシド-ポリブチレンオキシドコポリマー、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も組成物中に存在することができる。

30

【0283】

本発明の製剤には、経口、経鼻、局所(頬側および舌下を含む)、直腸、腔内および/または非経口投与に適したものが含まれる。製剤は、好都合には、単位剤形で提供され得、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製され得る。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造することができる有効成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造することができる有効成分の量は、一般的に、治療効果をもたらす化合物の量となる。一般的に、この量は、100%のうちの、約1%~約99%の有効成分、好ましくは約5%~約70%、最も好ましくは約10%~約30%の範囲となる。

【0284】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を担体および任意選択で1つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本発明の化合物を液体担体、もしくは微粉個体担体、またはこれらの両方と均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

40

【0285】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれ所定量の本発明の化合物を有効成分として含有する、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤(フレーバーベース、通常、スクロースおよびアカシアもしくはトラガントを使用)、散剤、顆粒剤の形態、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはトロ-

50

チ剤（不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリン、もしくはスクロースおよびアカシアを使用）として、および／または洗口液などとしてのものであり得る。本発明の化合物はまた、ポーラス剤、舐剤またはペースト剤としても投与され得る。

#### 【0286】

経口投与用の本発明の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠剤、散剤、顆粒剤など）では、有効成分がクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの１種もしくは複数の薬学的に許容される担体、および／または以下のいずれかと混合される：デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸などの充填剤または増量剤；例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなどの結合剤；グリセロールなどの保水剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤；四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロールおよびポリエチレンオキシド・ポリブチレンオキシドコポリマーなどの湿潤剤；カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの潤滑剤；ならびに着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も含み得る。同様の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル剤に充填剤として使用することもできる。

10

20

#### 【0287】

錠剤は、任意選択で１種または複数の副成分を用いて、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシブチルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、適切な機械中で、不活性液体希釈剤により湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することによって作製され得る。

#### 【0288】

本発明の医薬組成物の錠剤、ならびに他の固体剤形、例えば糖衣錠剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、任意選択で割線を入れられ得る、またはコーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬製剤化分野で周知の他のコーティングを用いて調製され得る。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供する様々な割合のヒドロキシブチルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを使用してその中の有効成分の遅延または制御放出を提供するように製剤化され得る。これらは、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または使用直前に滅菌水もしくは一部の他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択で乳白剤を含有してもよく、有効成分を消化管のある特定の部分でのみ、または優先的に、任意選択で遅延した方法で放出する組成物であり得る。使用することができる埋込組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。有効成分はまた、適切な場合、上記賦形剤の１種または複数を含む、マイクロカプセル化形態であることができる。

30

40

#### 【0289】

本発明の化合物の経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソブチルアルコール、エチルカルボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ブチレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリ

50

コールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物などの可溶化剤および乳化剤を含有し得る。さらに、シクロデキストリン、例えばヒドロキシブチル - シクロデキストリンを使用して化合物を可溶化することができる。

【0290】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および保存剤などのアジュバントも含むことができる。

【0291】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物のような懸濁化剤を含有し得る。

10

【0292】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、粉剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤および吸入剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合され得る。

【0293】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

20

【0294】

粉剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびブタンなどの慣用的な噴射剤をさらに含有することができる。

【0295】

経皮パッチ剤は、本発明の化合物の体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。このような剤形は、医薬品を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る本発明の医薬品の流動を増加させることもできる。このような流動の速度は、速度制御膜を用意する、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御することができる。

30

【0296】

眼科用製剤、眼軟膏剤、粉剤、液剤なども本発明の範囲内にあるものとして企図される。

【0297】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、本発明の1つまたは複数の化合物を、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、または意図したレシipientの血液もしくは懸濁化剤もしくは増粘剤と等張にする溶質を含有し得る、1種または複数の薬学的に許容される滅菌等張水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射溶液もしくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて含む。

40

【0298】

一部の場合、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。その場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、これは結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。デポー注射の1つの戦略には、ビヒクルが室温で流体であるが、体温で凝固するポリエチレンオキシド - ポリプロピレンオキシドコポリマーの使用が含まれる。

50

## 【0299】

注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で本化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物とポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、薬物を、体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョンに封入することによって調製される。

## 【0300】

本発明の化合物が医薬としてヒトおよび動物に投与される場合、これらはそれ自体で、または例えば0.1%～99.5%（より好ましくは、0.5%～90%）の有効成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えられ得る。 10

## 【0301】

本発明の化合物および医薬組成物は併用療法で使用する事ができる、すなわち、化合物および医薬組成物を、1種または複数の他の所望の治療薬または医学的手法と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。併用レジメンで使用するための治療（治療薬または手法）の特定の組合せは、所望の治療薬および/または手法の適合性ならびに所望の達成される治療効果を考慮する。使用される治療が同じ障害について所望の効果を達成し得ることも理解されよう（例えば、本発明の化合物が別の抗がん剤と同時に投与され得る）。 20

## 【0302】

本発明の化合物は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、局所、経口、または他の許容される手段により投与され得る。本化合物を使用して、哺乳動物（例えば、ヒト、家畜および飼育動物）、競走馬、鳥類、トカゲ、および本化合物を許容し得る任意の他の生物の関節炎状態を処置することができる。 30

## 【0303】

本発明はまた、本発明の医薬組成物の1種または複数の成分で満たされた1つまたは複数の容器を含む医薬パックまたはキットを提供する。医薬または生物学的製剤の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定される形態の通知であって、ヒト投与のための製造、使用または販売の機関による承認を反映する通知が任意選択でこのような容器に伴われ得る。 40

## 【0304】

対象への投与

さらに別の態様では、本発明は、それを必要とする哺乳動物種の状態を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物からなる群から選択される化合物を哺乳動物種に投与するステップを含み、状態が、がん、免疫学的障害、CNS障害、炎症性障害、胃腸病学的障害、代謝障害、心血管障害、および腎臓疾患からなる群から選択される、方法を提供する。

## 【0305】

一部の実施形態では、がんが、胆道がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃（胃）がん、上皮内新生物、白血病、リンパ腫、肝臓がん、肺がん、黒色腫、神経芽細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎（腎臓）がん、肉腫、皮膚がん、精巣がん、および甲状腺がんからなる群から選択される。 40

## 【0306】

一部の実施形態では、炎症性障害が、炎症性皮膚状態、関節炎、乾癬、脊椎炎、歯周炎、または炎症性ニューロパチーである。一部の実施形態では、胃腸病学的障害が、クローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患である。

## 【0307】

一部の実施形態では、免疫学的障害が移植片拒絶または自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、MS、全身性エリテマトーデス、またはI型糖尿病）である。一部の実施形態で 50

は、CNS障害がアルツハイマー病である。

【0308】

一部の実施形態では、代謝障害が肥満またはII型糖尿病である。一部の実施形態では、心血管障害が虚血性脳卒中である。一部の実施形態では、腎臓疾患が慢性腎臓疾患、腎炎、または慢性腎不全である。

【0309】

一部の実施形態では、哺乳動物種がヒトである。

【0310】

一部の実施形態では、状態が、がん、移植片拒絶、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、アルツハイマー病、炎症性皮膚状態、炎症性ニューロパチー、乾癬、脊椎炎、歯周炎、炎症性腸疾患、肥満、II型糖尿病、虚血性脳卒中、慢性腎臓疾患、腎炎、慢性腎不全、およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【0311】

さらに別の態様では、それを必要とする哺乳動物種のKv1.3カリウムチャネルを遮断する方法であって、治療有効量の少なくとも1つの式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を哺乳動物種に投与するステップを含む方法が記載される。

【0312】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物が、他のカリウムチャネルに対して、またはカルシウムもしくはナトリウムチャネルに対して、最小のオフターゲット阻害活性しか有さないまたはオフターゲット阻害活性を有さないで、Kv1.3カリウムチャネルの遮断において選択的である。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物が、hERGチャネルを遮断せず、したがって、望ましい心血管安全性プロファイルを有する。

【0313】

本発明の一部の態様は、有効量の組成物を対象に投与して特定の転帰を達成することを伴う。したがって、本発明の方法により有用な低分子組成物を、医薬用途に適した任意の方法で製剤化することができる。

【0314】

本発明の製剤は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、適合性担体、アジュバント、および任意選択で他の治療用成分を日常的に含有し得る、薬学的に許容される溶液で投与される。

【0315】

治療に使用するために、化合物が適切な標的細胞によって取り込まれることを可能にする任意の様式によって、有効量の化合物を対象に投与することができる。本発明の医薬組成物の「投与」は、当業者に公知の任意の手段によって達成することができる。具体的な投与経路には、それだけに限らないが、経口、経皮（例えば、パッチを介して）、非経口注射（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内等）、または粘膜（鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内等）が含まれる。注射はボラスまたは連続注入であり得る。

【0316】

例えば、本発明による医薬組成物はしばしば、静脈内、筋肉内、または他の非経口手段によって投与される。これらはまた、鼻腔内施用により、吸入により、局所、経口、またはインプラントとしても投与することができ、直腸または膣使用さえも可能である。適切な液体または固体医薬調製物形態は、例えば、注射もしくは吸入用の水溶液もしくは生理食塩水溶液である、マイクロカプセル化されている、コクリエート化(encocheated)されている、微細金粒子上にコーティングされている、リポソームに含有されている、噴霧化される、エアロゾルである、皮膚への埋込み用のペレットである、または皮膚に引っ掻かれるための鋭い物体上で乾燥している。医薬組成物はまた、顆粒剤、粉剤、錠剤、コーティング錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、エマルジョン剤、懸濁剤、クリーム剤、液滴剤、または活性化合物の長期放出を有する調製物を含み、その調製

10

20

30

40

50

において、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、潤滑剤、香味剤、甘味剤または可溶化剤などの賦形剤および添加剤および／または補助剤が上記のように慣用的に使用される。医薬組成物は、様々な薬物送達システムに使用するのに適している。薬物送達のための本方法の簡潔な概要については、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Langer R (1990) Science 249:1527-33を参照されたい。

#### 【0317】

本発明の方法に使用される組成物に含まれる化合物の濃度は、約 1 nM ~ 約 100 μM の範囲であり得る。有効用量は、約 100 ピコモル / kg ~ 約 100 マイクロモル / kg の範囲であると考えられる。

#### 【0318】

医薬組成物は、好ましくは用量単位で調製および投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与用のバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は、錠剤、カプセル剤、散剤および坐剤である。患者を処置するために、化合物の活性、投与方法、投与の目的（すなわち、予防的または治療的）、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となり得る。所与の用量の投与は、個々の用量単位またはいくつかのより小さな用量単位の形態での単回投与の両方によって行うことができる。特定の日、週または月間隔での用量の繰り返しおよび複数投与も本発明によって企図される。

#### 【0319】

組成物は、それ自体で（ニート）または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。医学で使用する場合、塩は薬学的に許容されるものであるべきであるが、その薬学的に許容される塩を調製するために、薬学的に許容されない塩を好都合に使用することができる。このような塩には、それだけに限らないが、以下の酸から調製されるものが含まれる：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。また、このような塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類塩として調製することもできる。

#### 【0320】

適切な緩衝剤には、酢酸および塩（1 ~ 2 % w / v）；クエン酸および塩（1 ~ 3 % w / v）；ホウ酸および塩（0.5 ~ 2.5 % w / v）；ならびにリン酸および塩（0.8 ~ 2 % w / v）が含まれる。適切な保存剤には、塩化ベンザルコニウム（0.003 ~ 0.03 % w / v）；クロロブタノール（0.3 ~ 0.9 % w / v）；パラベン（0.01 ~ 0.25 % w / v）およびチメロサル（0.004 ~ 0.02 % w / v）が含まれる。

#### 【0321】

非経口投与に適した組成物には、レシipientの血液と等張であり得る滅菌水性調製物が好都合に含まれる。許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、リン酸緩衝生理食塩水および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒として従来から使用されている。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む、任意の無刺激不揮発性鉱油または非鉱油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において用途を見出している。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内投与等に適した担体制剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出され得る。

#### 【0322】

本発明で有用な化合物は、3つ以上のこのような化合物の混合物で送達され得る。混合物は、化合物の組合せに加えて、1種または複数のアジュバントをさらに含むことができる。

#### 【0323】

10

20

30

40

50

様々な投与経路が利用可能である。選択される特定の様式は、当然、選択される特定の化合物、対象の年齢および全身健康状態、処置される特定の状態、ならびに治療有効性に必要な投与量に依存する。本発明の方法は、一般的に言えば、臨床的に許容されない有害効果を引き起こすことなく有効レベルの応答をもたらす任意の様式を意味する、医学的に許容される任意の投与様式を使用して実施することができる。好ましい投与様式は上に論じられる。

#### 【0324】

組成物は、単位剤形で好都合に提供され得、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。全ての方法が、化合物を、1種または複数の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般的に、組成物は、化合物を液体担体、微粉固体担体、また

10

#### 【0325】

他の送達システムには、時間放出、遅延放出または徐放送達システムが含まれ得る。このようなシステムは、化合物の繰り返し投与を回避し、対象および医師に対する利便性を増加させることができる。多くの種類の放出送達システムが利用可能であり、当業者に公知である。これらには、ポリ(ラクチド-グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸、およびポリ無水物などのポリマーベースシステムが含まれる。薬物を含有する前記ポリマーのマイクロカプセルは、例えば米国特許第5075109号明細書に記載されている。送達システムには、コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸または中性脂肪、例えばモノ-ジ-およびトリ-グリセリドなどのステロールを含む脂質；ヒドロゲル放出システム；シラスティックシステム；ペプチドベースシステム；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠剤；部分融合インプラント；などである非ポリマーシステムも含まれる。具体例としては、それだけに限らないが、(a)本発明の薬剤がマトリックス内の形態に含有される侵食システム、例えば米国特許第4452775号明細書、同第4675189号明細書および同第5736152号明細書に記載されるもの、ならびに(b)活性成分がポリマーから制御された速度で浸透する拡散システム、例えば米国特許第3854480号明細書、同第5133974号明細書および同第5407686号明細書に記載されるものが挙げられる。さらに、その一部は埋込みに適合している、ポンプベースのハードウェア送達システムが使用され得る。

20

30

#### 【0326】

Kv1.3カリウムチャネル遮断薬の有効性についてのアッセイ

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、Kv1.3カリウムチャネルに対するその活性について試験する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、そのKv1.3カリウムチャネル電気生理学について試験する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、そのhERG電気生理学について試験する。

#### 【0327】

等価物

以下の代表的な実施例は、本発明を例示するのを助けることを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図していないし、そのように解釈されるべきでない。実際、本発明の様々な修正およびその多くのさらなる実施形態が、本明細書に示され、記載されるものに加えて、以下の実施例を含む本文書の完全な内容から、ならびに本明細書に引用される科学文献および特許文献を参照して、当業者に明らかになるだろう。これらの引用される参考文献の内容は先行技術を例示するのを助けるために参照により本明細書に組み込まれることがさらに理解されるべきである。以下の実施例は、その様々な実施形態およびその等価物での本発明の実施に適合され得る重要な追加の情報、例証およびガイダンスを含有する。

40

#### 【実施例】

#### 【0328】

50

実施例 1 ~ 9 は、本明細書に開示される式 I の代表的な化合物の合成に使用される様々な中間体を記載する。

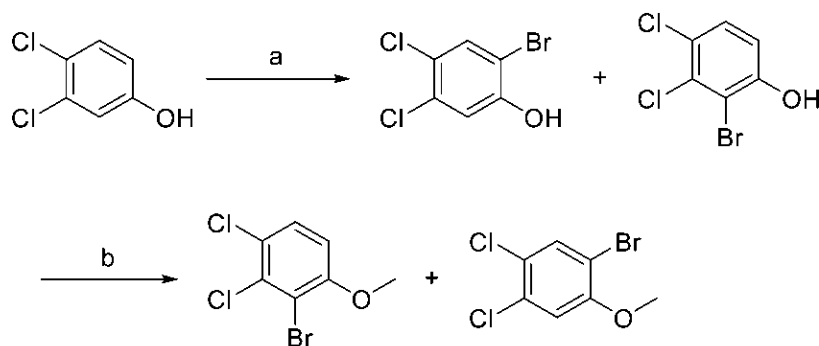
【 0 3 2 9 】

[実施例 1]

中間体 1 ( 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロ - 1 - メトキシベンゼン ) および中間体 2 ( 1 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンゼン )

【 0 3 3 0 】

【 化 8 7 】



10

中間体 1

中間体 2

20

【 0 3 3 1 】

ステップ a :

3 , 4 - ジクロロフェノール ( 1 0 0 . 0 0 g 、 6 1 3 . 4 9 m m o l ) の D C M ( 1 0 0 0 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に 、 窒 素 雰 囲 気 下 、 0 で、Br<sub>2</sub> ( 9 8 . 0 4 g 、 6 1 3 . 4 9 m m o l ) を 滴 加 し た 。 反 応 溶 液 を 、 窒 素 雰 囲 気 下 、 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 、 0 で、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水 溶 液 ( 5 0 0 m L ) で ク エ ン チ し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を E A ( 6 × 4 0 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン ( 2 × 4 0 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た 。 濾 過 後 、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 す る と 、 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロフェノールと 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロフェノールの混合物 ( 1 0 0 g 、 粗 製 物 ) が 黄 色 の 油 状 物 と し て 得 ら れ た 。 粗 生 成 物 を さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の ス テ ッ プ に 直 接 使 用 し た 。

30

【 0 3 3 2 】

ステップ b :

M e C N ( 2 1 0 m L ) 中 の 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロフェノールと 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロフェノールの粗混合物 ( 3 2 g 、 1 2 5 . 0 4 m m o l 、 1 当 量 ) お よ び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 5 4 . 9 g 、 3 9 6 . 8 7 m m o l 、 3 当 量 ) に 、 0 で、MeI ( 1 6 . 5 m L 、 1 1 6 . 0 5 m m o l 、 2 当 量 ) を 滴 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 5 0 で 4 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 濾 過 し 、 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 P E で 溶 出 す る シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 す る と 、 中 間 体 1 ( 2 - ブロモ - 3 , 4 - ジクロロ - 1 - メトキシベンゼン ) ( 8 . 7 g 、 2 5 . 7 % ) が 白 色 の 固 体 : <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 4 0 ( d d , J = 9 . 0 , 1 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 7 9 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 3 . 9 2 ( s , 3 H ) ; と し て 、 お よ び 中 間 体 2 ( 1 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンゼン ) ( 2 4 . 3 g 、 7 1 . 7 7 % ) が 白 色 の 固 体 と し て 得 ら れ た : <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 6 4 ( s , 1 H ) , 6 . 9 9 ( s , 1 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) .

40

【 0 3 3 3 】

[実施例 2]

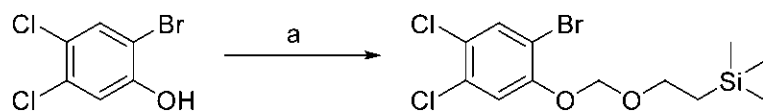
中間体 3 ( [ 2 - ( 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロフェノキシメトキシ ) エチル ] トリメチルシラン )

【 0 3 3 4 】

50



## 【化 8 8】



中間体 3

## 【 0 3 3 5】

ステップ a :

2 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロフェノール ( 3 1 . 0 0 g 、 1 2 8 . 1 5 m m o l ) および [ 2 - ( クロロメトキシ ) エチル ] トリメチルシラン ( 3 2 . 0 0 g 、 1 9 2 . 2 3 m m o l ) の D C M ( 1 0 0 m L ) 中攪拌溶液に、室温で、D I E A ( 4 9 . 7 0 g 、 3 8 4 . 4 6 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応物を水 ( 2 0 0 m L ) でクエンチした。得られた混合物を D C M ( 3 × 4 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 2 0 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、P E / E A ( 5 0 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間体 3 ( [ 2 - ( 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジクロロフェノキシメトキシ ) エチル ] トリメチルシラン ) ( 4 4 . 0 0 g 、 8 3 % ) が淡黄色の油状物として得られた : <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 8 6 ( s , 1 H ) , 7 . 4 6 ( s , 1 H ) , 5 . 3 9 ( s , 2 H ) , 3 . 7 4 ( t , J = 6 . 0 H z , 2 H ) , 0 . 7 9 ( t , J = 6 . 0 H z , 2 H ) , - 0 . 0 5 ( s , 9 H ) .

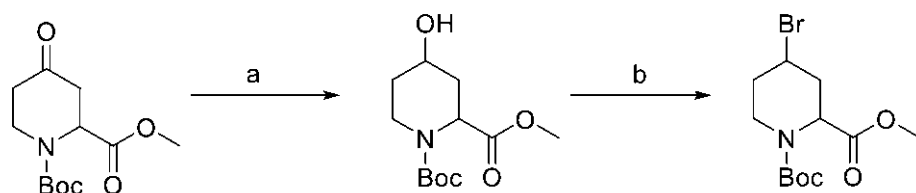
## 【 0 3 3 6】

[ 実施例 3 ]

中間体 4 ( 1 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - ブロモピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート )

## 【 0 3 3 7】

## 【化 8 9】



中間体 4

## 【 0 3 3 8】

ステップ a :

1 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - オキシピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 1 . 0 0 g 、 3 . 8 9 m m o l ) の T H F ( 8 m L ) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0 で Na B H<sub>4</sub> ( 0 . 2 9 g 、 7 . 7 7 m m o l ) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 ( 5 0 m L ) でクエンチした。得られた混合物を E A ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 3 0 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、1 - t e r t - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレートを淡黄色の油状物として得た ( 0 . 9 0 g 、 8 9 % ) : L C M S ( E S I ) C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 2 6 0 実測値 2 6 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 5 . 1 7 - 4 . 6 6 ( m , 1 H ) , 4 . 2 2 - 3 . 8 3 ( m , 1 H ) , 3 . 7 6 ( s , 3 H ) , 3 . 7 1 - 3 . 6 3 ( m , 1 H ) , 3 . 4 7 - 2 . 8 4 ( m , 1 H ) , 2 . 5 6 - 2 . 3 6 ( m , 1 H ) , 1 . 9 9 - 1 . 8 7 ( m , 1 H ) , 1 . 8 1 - 1 . 5 8 ( m , 1 H ) , 1 . 5 8 - 1 . 4 0 ( m ,

10H).

【0339】

ステップb:

DCM (8 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-メチル 4-ヒドロキシピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (0.90 g、3.47 mmol) の攪拌混合物に、室温で、PPh<sub>3</sub> (1.37 g、5.21 mmol) および CBr<sub>4</sub> (1.73 g、5.21 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体 4 (1-tert-ブチル 2-メチル 4-ブロモピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート) が淡黄色の油状物 (0.50 g、40%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 322, 324 (1:1), 実測値 322, 324 (1:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 4.77-4.67 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56-3.34 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

10

【0340】

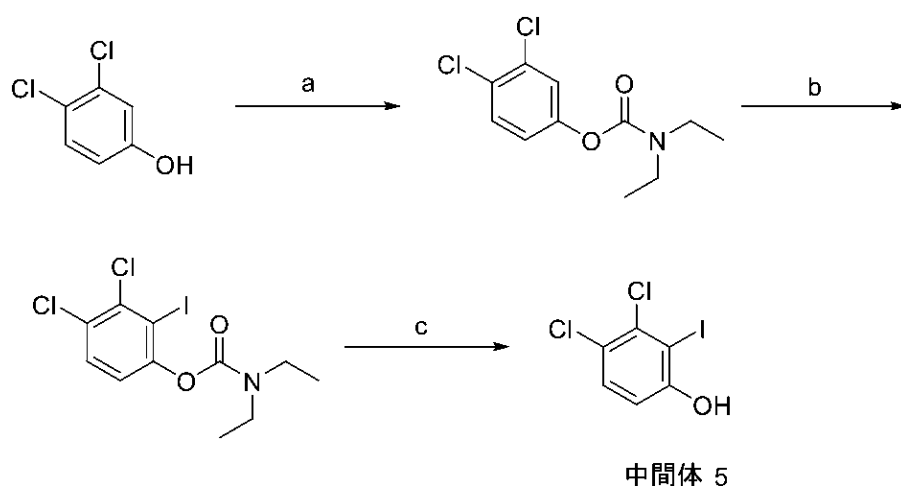
[実施例 4]

中間体 5 (3, 4-ジクロロ-2-ヨードフェノール)

【0341】

20

【化90】



30

【0342】

ステップa:

3, 4-ジクロロフェノール (50.00 g、306.75 mmol)、DMAP (74.95 g、613.50 mmol) および Et<sub>3</sub>N (62.08 g、613.50 mmol) の DCM (500 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ジエチルカルバモイルクロリド (62.39 g、460.12 mmol) を滴加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を、室温で、水 (300 mL) で希釈し、EA (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (40/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3, 4-ジクロロフェニル N, N-ジエチルカルバメートが黄色の油状物 (72.00 g、80%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 262, 264 (3:2), 実測値 262, 264 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.7

40

50

Hz, 1H), 3.42 (dq, J = 14.2, 7.2 Hz, 4H), 1.24 (dt, J = 14.8, 7.2 Hz, 6H).

【0343】

ステップb:

DIPA (42.46 g、419.64 mmol) の THF (400 mL) 中溶液に、窒素雰囲気下、-78 で 0.5 時間、n-BuLi (29.32 g、457.79 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を滴加した。-78 で 20 分間撹拌した後、得られた溶液に、-78 で 20 分間にわたって、3,4-ジクロロフェニル N,N-ジエチルカルバメート (100.00 g、381.49 mmol) の THF (100 mL) 中溶液を滴加した。添加後、得られた混合物を、窒素雰囲気下、-78 でさらに 0.5 時間撹拌した。上記混合物に、-78 で 0.5 時間にわたって、I<sub>2</sub> (101.67 g、400.56 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を滴加した。得られた混合物を -78 でさらに 2 時間撹拌した。得られた混合物を、-78 で、飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (300 mL) でクエンチし、EA (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (40/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3,4-ジクロロ-2-ヨードフェニル N,N-ジエチルカルバメートがオフホワイト色の固体 (117.00 g、79%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値: 388, 390 (3:2), 実測値 388, 390 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0344】

ステップc:

3,4-ジクロロ-2-ヨードフェニル N,N-ジエチルカルバメート (65.80 g、169.58 mmol) の MeOH (100 mL) 中撹拌溶液に、0 で、NaOH (67.82 g、1695.75 mmol) の H<sub>2</sub>O (200 mL) 中溶液を添加した。得られた混合物を 50 に温め、10 時間撹拌した。溶液の pH 値を HCl 水溶液 (1 N) により 6 ~ 7 に調整した。反応物を、室温で、水 (400 mL) で希釈し、EA (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (40/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間体 5 (3,4-ジクロロ-2-ヨードフェノール) が黄色の油状物 (47.00 g、96%) として得られた: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H).

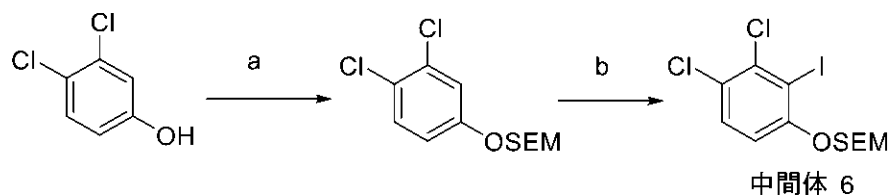
【0345】

[実施例 5]

中間体 6 ((2-(3,4-ジクロロ-2-ヨードフェノキシメトキシ)エチル)トリメチルシラン)

【0346】

【化 9 1】



【0347】

ステップa:

DMF (1 L) 中の 3,4-ジクロロフェノール (200 g、1.23 mol) および

$K_2CO_3$  (339 g、2.45 mol) の攪拌混合物に、0 で、SEMCl (245 g、1.47 mol) を滴加した。反応混合物を、室温で16時間攪拌し、水 (1 L) で希釈し、EA (3 × 1 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 1 L) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (100 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシメトキシ) エチル) トリメチルシラン (250 g、69%) が得られた： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J$  = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

【0348】

10

ステップ b :

(2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシメトキシ) エチル) トリメチルシラン (22.0 g、75.0 mmol) の THF (250 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、-78 で30分間にわたり、 $n-BuLi$  (60 mL、0.15 mol、ヘキサン中2.5 M) を滴加した。1時間攪拌した後、 $I_2$  (19.0 g、75.0 mmol) を20分間にわたり添加した。得られた溶液を1時間攪拌し、0 で、飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (200 mL) でクエンチし、EA (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 200 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (12 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間体6 ((2 - (3, 4 - ジクロロ - 2 - ヨードフェノキシメトキシ) エチル) トリメチルシラン) が黄色の固体 (20.0 g、63%) として得られた： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.42 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

20

【0349】

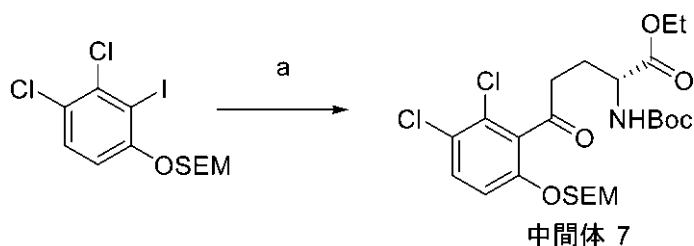
[実施例6]

中間体7 (エチル (2R) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) - 5 - オキソペンタノエート) および中間体8 (エチル (2S) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) - 5 - オキソペンタノエート)

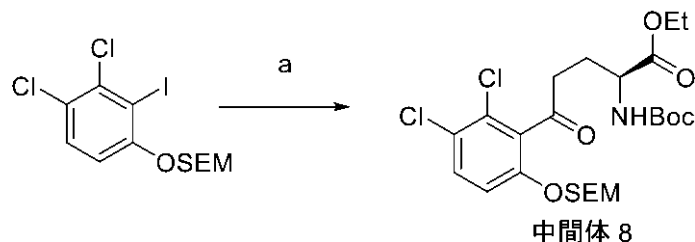
30

【0350】

【化92】



40



【0351】

ステップ a :

50

[ 2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - ヨードフェノキシメトキシ ) エチル ] トリメチルシリ  
ン ( 中間体 6 、 実施例 5 ) ( 2 . 1 0 g 、 5 . 0 1 m m o l ) の T H F ( 1 5 m L ) 中攪  
拌溶液に、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、 $n\text{-BuLi}$  ( 1 . 9 0 m L 、 4 . 7 5 m m o l  
、ヘキサン中 2 . 5 M ) を滴加した。反応混合物を 3 0 分間攪拌し、1 - *tert* - ブチ  
ル 2 - エチル ( 2 R ) - 5 - オキソピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 1 . 0 0  
g 、 3 . 8 9 m m o l ) を添加した。得られた溶液を 1 時間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶  
液 ( 3 0 m L ) でクエンチし、 $\text{EA}$  ( 3  $\times$  3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブラ  
イン ( 3  $\times$  3 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧  
下で濃縮した。残渣を、 $\text{PE}/\text{EA}$  ( 3 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィーによって精製すると、中間体 7 ( エチル ( 2 R ) - 2 - [ ( *tert* - ブトキシカル  
ボニル ) アミノ ] - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エト  
キシ ] メトキシ ] フェニル ) - 5 - オキソペンタノエート ) が淡黄色の油状物 ( 0 . 3 5  
0 g 、 1 6 % ) として得られた : LCMS ( ESI )  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{Si}$  [  $\text{M} + \text{Na}$  ]  $^{+}$  の計算値  
: 572 , 574 ( 3 : 2 ) 実測値 572 , 574 ( 3 : 2 ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7  
.40 ( d ,  $J = 9.0$  Hz , 1H ) , 7.10 ( d ,  $J = 9.0$  Hz , 1H ) , 5.35-5.32 ( m , 1H ) , 5.2  
1 ( s , 2H ) , 5.17-5.07 ( m , 1H ) , 4.39-4.29 ( m , 1H ) , 4.28-4.18 ( m , 2H ) , 3.7  
8-3.68 ( m , 2H ) , 2.96-2.81 ( m , 1H ) , 2.45-2.25 ( m , 1H ) , 2.18-2.02 ( m , 1H  
) , 1.46 ( s , 9H ) , 1.31 ( t ,  $J = 7.3$  , 1.6 Hz , 3H ) , 1.00-0.89 ( m , 2H ) , 0.03 ( s ,  
9H ) . 中間体 8 ( ( エチル ( 2 S ) - 2 - [ ( *tert* - ブトキシカルボニル ) アミノ ]  
- 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フ  
ェニル ) - 5 - オキソペンタノエート ) を中間体 7 と同じように調製した : LCMS ( ESI )  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{Si}$  [  $\text{M} + \text{Na}$  ]  $^{+}$  の計算値 : 572 , 574 ( 3 : 2 ) 実測値 572 , 574 ( 3 :  
2 ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.41 ( d ,  $J = 9.0$  Hz , 1H ) , 7.11 ( d ,  $J = 9$   
.0 Hz , 1H ) , 5.21 ( s , 2H ) , 4.40-4.30 ( m , 1H ) , 4.24 ( q ,  $J = 7.1$  Hz , 2H ) , 3.  
80-3.68 ( m , 2H ) , 2.95-2.82 ( m , 2H ) , 2.42-2.23 ( m , 1H ) , 2.18-2.09 ( m , 1  
H ) , 1.46 ( s , 9H ) , 1.36-1.22 ( m , 3H ) , 0.95 ( t ,  $J = 8.4$  Hz , 2H ) , 0.03 ( s , 9H ) .  
【 0 3 5 2 】

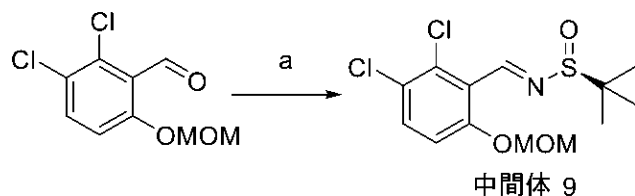
#### [ 実施例 7 ]

中間体 9 ( ( S ) - N - [ [ 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ( メトキシメトキシ ) フェニル ] メ  
チリデン ] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

30

【 0 3 5 3 】

【 化 9 3 】



【 0 3 5 4 】

40

ステップ a :

2 , 3 - ジクロロ - 6 - ( メトキシメトキシ ) ベンズアルデヒド ( 2 . 0 0 g 、 8 . 5  
1 m m o l ) および ( S ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ( 1 . 5 5 g 、  
1 2 . 8 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で、 $\text{Ti}$  (  $\text{OEt}$  )  
4 ( 5 . 8 2 g 、 2 5 . 5 2 m m o l ) を添加した。得られた溶液を 1 6 時間攪  
拌し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 5 0 m L ) でクエンチし、 $\text{EA}$  ( 3  $\times$  5 0 m L ) で抽出  
した。合わせた有機層をブライン ( 3  $\times$  5 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥  
させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{PE}/\text{EA}$  ( 3 / 1 ) で溶出するシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、中間体 9 ( ( S ) - N - [ [ 2  
, 3 - ジクロロ - 6 - ( メトキシメトキシ ) フェニル ] メチリデン ] - 2 - メチルプロパ

50

ン - 2 - スルフィンアミド) が淡黄色の油状物 ( 2 . 6 0 g 、 8 1 % ) として得られた :  
 LCMS (ESI)  $C_{13}H_{17}Cl_2NO_3S$   $[M + H]^+$  の計算値: 338, 340 (3 : 2) 実測値 338,  
 340 (3 : 2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.91 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 9.0$   
 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).  
 【 0 3 5 5 】

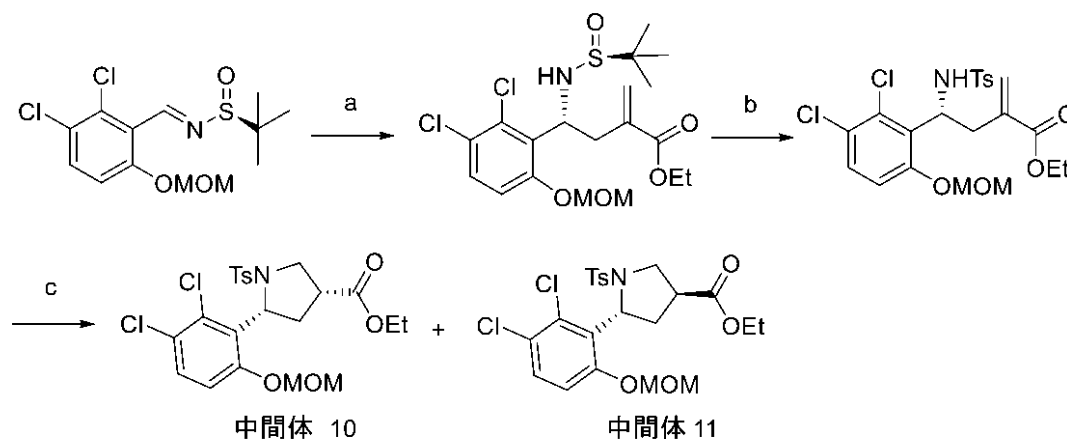
#### [実施例 8]

中間体 10 (エチル (5R) - 5 - [2, 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェ  
 ニル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート異性  
 体 1) および中間体 11 (エチル (5R) - 5 - [2, 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメ  
 トキシ) フェニル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ピロリジン - 3 - カルボキ  
 シレート異性体 2)

10

【 0 3 5 6 】

【化 9 4】



20

【 0 3 5 7 】

#### ステップ a :

$NH_4Cl$  ( 8 mL ) および THF ( 2 mL ) 中の ( S ) - N - [ [ 2 , 3 - ジクロロ  
 - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル] メチリデン ] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィ  
 ンアミド ( 中間体 9 、 実施例 7 ) ( 1 . 0 0 g 、 2 . 9 6 mmol ) およびエチル 2 -  
 ( プロモメチル ) プロパ - 2 - エノエート ( 1 . 7 1 g 、 8 . 8 7 mmol ) の攪拌混合  
 物に、室温で、 $Zn$  ( 0 . 5 8 0 g 、 8 . 8 7 mmol ) を小分けにして添加した。反応  
 混合物を 5 分間攪拌し、水 ( 2 0 mL ) で希釈し、EA ( 3 × 3 0 mL ) で抽出した。含  
 わせた有機層をブライン ( 2 × 3 0 mL ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。  
 濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 4 5 % ACN ( + 1 0 mM  $NH_4HCO_3$  )  
 で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、エチル ( 4 R ) - 4 - [  
 2 , 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 2 - メチリデン - 4 - [ [ ( S ) - 2 -  
 メチルプロパン - 2 - スルフィニル ] アミノ ] ブタノエートが淡黄色の油状物  
 ( 1 . 4 0 g 、 9 4 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $C_{19}H_{27}Cl_2NO_5S$   $[M + H]^+$  の  
 計算値: 452, 454 (3 : 2) 実測値 452, 454 (3 : 2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  
 7.41-7.36 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.08 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.  
 47 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 2H), 5.29-5.11 (m, 1H), 4.22-4.09  
 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 1.29 (q,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.12  
 (s, 9H).

30

40

【 0 3 5 8 】

#### ステップ b :

エチル ( 4 R ) - 4 - [ 2 , 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル ] - 2  
 - メチリデン - 4 - [ [ ( S ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル ] アミノ ] ブタ  
 ノエート ( 1 . 5 6 g 、 3 . 4 5 mmol ) の MeOH ( 1 0 . 5 0 mL ) 中攪拌溶液に

50

、HCl水溶液(2M、3.50mL)を室温で添加した。反応混合物を1時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH8に塩基性化し、EA(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣のDCM(10mL)中溶液に、TSCl(0.660g、3.45mmol)、DMAP(0.110g、0.86mmol)、およびTEA(1.00mL、7.18mmol)を室温で添加した。得られた溶液を2時間攪拌し、水(20mL)で希釈し、EA(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA(4/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、エチル(4R)-4-[2,3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-(4-メチルベンゼンスルホンアミド)-2-メチリデンブタノエートが淡黄色の固体(1.10g、76%)として得られた:LCMS(ESI) C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>の計算値:524, 526(3:2) 実測値524, 526(3:2); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.57-7.51(m, 2H), 7.14(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 2H), 6.82(d, J=9.1 Hz, 1H), 6.22(d, J=1.2 Hz, 1H), 5.94(d, J=10.9 Hz, 1H), 5.60(q, J=1.1 Hz, 1H), 5.30-5.25(m, 1H), 5.25-5.18(m, 2H), 4.18(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.73-2.64(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.30(t, J=7.1 Hz, 3H).

10

【0359】

20

ステップc:

エチル(4R)-4-[2,3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-(4-メチルベンゼンスルホンアミド)-2-メチリデンブタノエート(0.600g、1.19mmol)のDMF(6mL)中攪拌溶液に、NaH(53.0mg、0.12mmol、油中60%)を室温で添加した。反応混合物を110℃で16時間攪拌した。得られた混合物を、室温で、水(20mL)でクエンチし、EA(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取TLC(PE/EA3/1)によって精製すると、中間体10(エチル(5R)-5-[2,3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)ピロリジン-3-カルボキシレート異性体1)が淡黄色の固体(0.150g、24%):LCMS(ESI) C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>の計算値:502, 504(3:2) 実測値502, 504(3:2); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.73-7.61(m, 2H), 7.37-7.28(m, 3H), 7.04-6.91(m, 1H), 5.52-5.38(m, 1H), 5.22-5.02(m, 2H), 4.16(q, J=7.1 Hz, 2H), 4.14-4.01(m, 1H), 3.78(t, J=11.2 Hz, 1H), 3.59-3.46(m, 4H), 2.79-2.60(m, 1H), 2.50-2.38(m, 4H), 1.26(t, J=7.1 Hz, 3H)として、および中間体11(エチル(5R)-5-[2,3-ジクロロ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)ピロリジン-3-カルボキシレート異性体2)が淡黄色の固体(0.29g、46%)として得られた:LCMS(ESI) C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>の計算値:502, 504(3:2) 実測値502, 504(3:2); <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.32(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.25(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.02(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.60-5.47(m, 1H), 5.27-5.05(m, 2H), 4.00-3.85(m, 4H), 3.55(s, 3H), 3.26-3.15(m, 1H), 2.63-2.47(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.39-2.24(m, 1H), 1.22(t, J=7.1 Hz, 3H).

30

40

【0360】

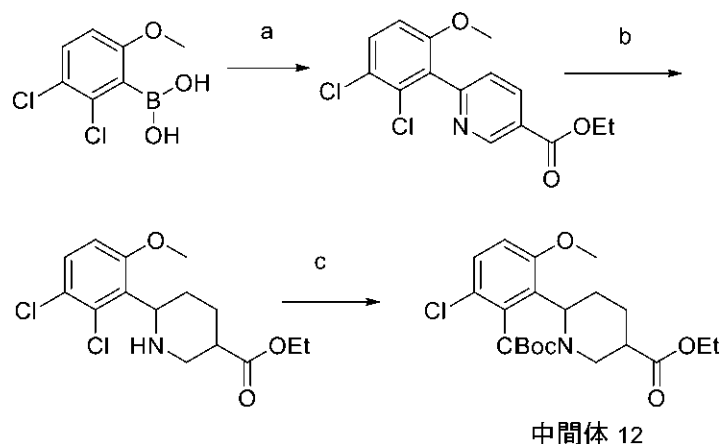
[実施例9]

中間体12(1-tert-ブチル3-エチル6-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート)

【0361】

50

## 【化 9 5】



10

## 【0362】

## ステップ a :

2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニルボロン酸 ( 1 . 0 0 g 、 4 . 5 3 m m o l ) およびメチル 6 - プロモピリジン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 9 8 0 g 、 4 . 5 4 m m o l ) のトルエン ( 3 2 m L ) および E t O H ( 8 m L ) 中撹拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で、 $K_2CO_3$  ( 1 . 8 8 g 、 1 3 . 6 m m o l ) および  $Pd(PPh_3)_4$  ( 0 . 5 2 0 g 、 0 . 4 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を 90 で 2 時間撹拌し、水 ( 5 0 m L ) で希釈し、E A ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 5 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 5 0 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、エチル 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキシレートが黄色の油状物 ( 0 . 6 0 0 g 、 4 1 % ) として得られた : LC MS (ESI)  $C_{15}H_{13}Cl_2NO_3[M + H]^+$  の計算値 : 326, 328 (3 : 2) 実測値 326, 328 (3 : 2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 9.51-9.43 (m, 1H), 8.66 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H).

20

30

## 【0363】

## ステップ b :

エチル 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 6 0 0 g 、 1 . 8 4 m m o l ) の A c O H ( 1 0 m L ) 中撹拌溶液に、室温で、 $PtO_2$  ( 4 2 . 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下 ( 1 . 5 a t m ) で 1 6 時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを M e O H ( 3 × 5 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 2 5 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、エチル 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレートが黄色の油状物 ( 0 . 2 0 0 g 、 3 3 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3[M + H]^+$  の計算値 : 332, 334 (3 : 2) 実測値 332, 334 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

40

## 【0364】

## ステップ c :

エチル 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキシレート ( 0 . 2 5 0 g 、 0 . 7 5 m m o l ) および T E A ( 0 . 1 5 0 g 、 1 . 5 1 m m

50



o 1) の D C M ( 2 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 室 温 で、 B o c <sub>2</sub> O ( 0 . 1 6 0 g、 0 . 7 5 m m o l ) を 添 加 し た。 反 応 混 合 物 を 1 時 間 攪 拌 し、 水 ( 2 0 m L ) で 希 釈 し、 E A ( 3 × 3 0 m L ) で 抽 出 し た。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン ( 3 × 5 m L ) で 洗 浄 し、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た。 濾 過 後、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 渣 を、 水 中 6 0 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で 溶 出 する 逆 相 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 す る と、 中 間 体 1 2 ( 1 - t e r t - ブ チ ル 3 - エ チ ル 6 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン - 1 , 3 - ジ カ ル ボ キ シ レ ー ト ) が 黄 色 の 油 状 物 ( 0 . 2 7 0 g、 5 9 % ) と し て 得 ら れ た： L C M S ( E S I ) C <sub>20</sub>H <sub>27</sub>Cl <sub>2</sub>NO <sub>5</sub> [ M + H ] <sup>+</sup> の 計 算 値： 4 3 2 , 4 3 4 ( 3 : 2 ) 実 測 値 4 3 2 , 4 3 4 ( 3 : 2 )： <sup>1</sup>H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7.33 ( d , J = 8.9 H z , 1 H ) , 6.79 ( d , J = 8.9 H z , 1 H ) , 5.26 ( d d , J = 11.6 , 5.0 H z , 1 H ) , 4.38 - 4.26 ( m , 1 H ) , 4.20 ( q , J = 7.0 H z , 2 H ) , 3.83 ( d , J = 1.4 H z , 3 H ) , 3.58 - 3.44 ( m , 1 H ) , 3.03 - 2.87 ( m , 1 H ) , 2.21 - 1.92 ( m , 2 H ) , 1.91 - 1.69 ( m , 2 H ) , 1.30 ( t , J = 7.1 H z , 3 H ) , 1.20 ( d , J = 2.9 H z , 9 H ) .

10

## 【 0 3 6 5 】

実 施 例 1 0 ~ 8 1 は、 本 明 細 書 に 開 示 さ れ る 式 I の 代 表 的 な 化 合 物 の 合 成 を 記 載 す る。

## 【 0 3 6 6 】

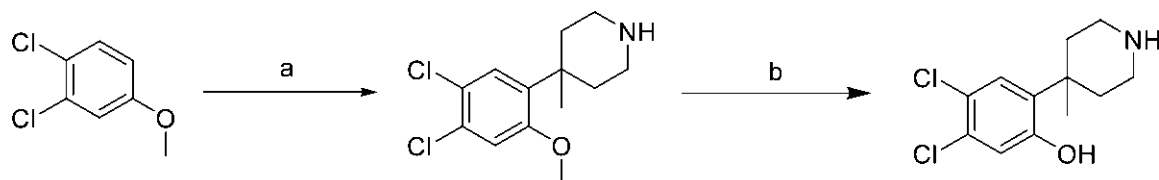
## [ 実 施 例 1 0 ]

化 合 物 1 ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - ( 4 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル ) フ ェ ノ ー ル )

## 【 0 3 6 7 】

## 【 化 9 6 】

20



化 合 物 1

## 【 0 3 6 8 】

## ス テ ッ プ a :

30

1 , 2 - ジ ク ロ ロ - 4 - メ ト キ シ ベ ン ゼ ン ( 0 . 3 0 g、 1 . 7 0 m m o l ) お よ び t e r t - ブ チ ル 4 - ヒ ド ロ キ シ - 4 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト ( 1 . 8 2 g、 8 . 4 7 m m o l ) の D C E ( 5 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 窒 素 雰 囲 気 下、 室 温 で、 T f O H ( 6 . 3 6 g、 4 2 . 3 7 m m o l ) を 滴 加 し た。 反 応 溶 液 を 室 温 で 2 4 時 間 攪 拌 し た。 反 応 物 を、 室 温 で、 水 ( 5 0 m L ) で ク エ ン チ し た。 反 応 混 合 物 を E A ( 5 × 3 0 m L ) で 抽 出 し た。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン ( 2 × 3 0 m L ) で 洗 浄 し、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た。 濾 過 後、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 4 - ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) - 4 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン を 褐 色 の 固 体 と し て 得 ( 0 . 2 4 g、 粗 製 物 )、 こ れ を さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の ス テ ッ プ に 直 接 使 用 し た： L C M S ( E S I ) C <sub>13</sub>H <sub>17</sub>Cl <sub>2</sub>NO [ M + H ] <sup>+</sup> の 計 算 値： 2 7 4 , 2 7 6 ( 3 : 2 ) , 実 測 値 2 7 4 , 2 7 6 ( 3 : 2 ) .

40

## 【 0 3 6 9 】

## ス テ ッ プ b :

4 - ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) - 4 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン ( 0 . 2 4 g、 0 . 8 8 m m o l ) お よ び B B r <sub>3</sub> ( 1 . 7 6 g、 7 . 0 1 m m o l ) の D C M ( 0 . 5 m L ) 中 溶 液 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。 反 応 物 を、 0 で、 水 ( 1 m L ) で ク エ ン チ し た。 得 ら れ た 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 渣 を、 以 下 の 条 件 を 用 い た 分 取 H P L C に よ っ て 精 製 し た： カ ラ ム： X B r i d g e C <sub>18</sub> O B D P r e p カ ラ ム 1 0 0 、 5 μ m、 1 9 m m × 2 5 0 m m； 移 動 相 A： 1 0 m m o l / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> お よ び 0 . 1 % N H <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O を 含 む 水、 移 動 相 B： A C N； 流 量： 2 0 m L / 分； 勾 配： 9 分 で 3 0 % B か ら 7 0 % B； 検 出 器： U V 2 5 4 / 2 2 0 n m； 保 持 時 間： 7 . 5 4 分。 所 望

50

の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 1 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - メチルピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 1 0 0 m g 、 5 0 % ) : LCMS (ESI)  $C_{12}H_{15}Cl_2NO$   $[M + H]^+$  の計算値: 260, 262 (3 : 2), 実測値 260, 262 (3 : 2);  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.82-2.55 (m, 4H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).

【 0 3 7 0 】

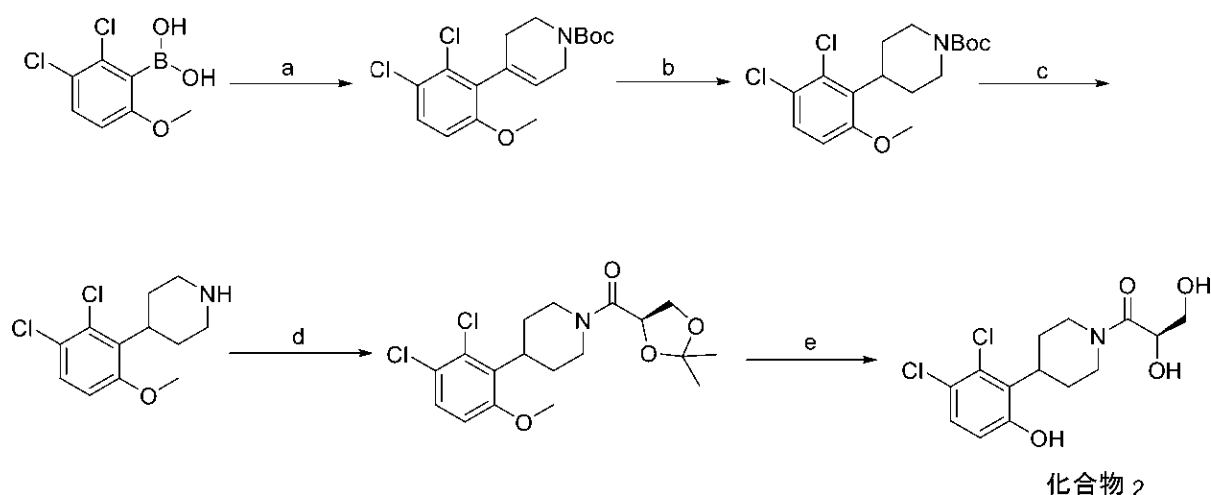
[実施例 1 1]

化合物 2 ( ( 2 R ) - 1 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 1 - オン )

10

【 0 3 7 1 】

【化 9 7 】



20

【 0 3 7 2 】

ステップ a :

ジオキサン ( 8 m L ) および  $H_2O$  ( 2 m L ) 中の 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニルボロン酸 ( 実施例 7 8 、 ステップ a ) ( 0 . 5 0 g 、 2 . 2 6 m m o l ) および *tert* - ブチル 4 - ( トリフルオロメタンスルホニルオキシ ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 7 5 g 、 2 . 2 6 m m o l ) の攪拌混合物に、室温で、 $Na_2CO_3$  ( 0 . 7 2 g 、 6 . 7 9 m m o l ) および  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 1 8 g 、 0 . 2 7 m m o l ) を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、80 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈した。得られた混合物を EA ( 3 x 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 x 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 5 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、*tert* - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体として得られた ( 0 . 5 4 g 、 6 3 % ) : LCMS (ESI)  $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3$   $[M + H - 56]^+$  の計算値 302, 304 (3 : 2), 実測値 302, 304 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.41 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

30

40

【 0 3 7 3 】

ステップ b :

*tert* - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 5 0 g 、 1 . 4 0 m m o l ) および P

50

t O<sub>2</sub> ( 0 . 1 0 g、 0 . 4 5 m m o l ) の M e O H ( 1 0 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 H C l ( 6 N、 1 m L ) を 室 温 で 添 加 し た。 得 ら れ た 混 合 物 を 水 素 で 3 回 脱 気 し、 室 温 で 2 時 間、 水 素 雰 囲 気 下 ( 1 . 5 a t m ) で 攪 拌 し た。 反 応 混 合 物 を 濾 過 し、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 t e r t - ブ チ ル 4 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト を 黄 色 の 油 状 物 と し て 得 ( 0 . 5 0 g、 粗 製 物 )、 こ れ を さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の ス テ ッ プ に 直 接 使 用 し た： L C M S ( E S I ) C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>[ M + H - 56 ]<sup>+</sup> の 計 算 値： 304, 306 ( 3 : 2 )、 実 測 値 304, 306 ( 3 : 2 )； <sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z , C D<sub>3</sub> O D ) 7.37 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 6.95 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 4.24-4.15 ( m , 2 H ) , 3.84 ( s , 3 H ) , 3.68-3.56 ( m , 1 H ) , 3.56-3.45 ( m , 1 H ) , 3.20-3.05 ( m , 1 H ) , 2.95-2.76 ( m , 2 H ) , 2.45-2.24 ( m , 2 H ) , 1.51 ( s , 9 H ) .

10

【 0 3 7 4 】

ス テ ッ プ c :

t e r t - ブ チ ル 4 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト ( 0 . 5 0 g、 1 . 3 9 m m o l ) の D C M ( 4 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 T F A ( 1 m L ) を 室 温 で 添 加 し た。 得 ら れ た 溶 液 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た。 混 合 物 を 飽 和 N a H C O<sub>3</sub> 水 溶 液 で p H 8 に 塩 基 性 化 し た。 得 ら れ た 混 合 物 を E A ( 3 × 2 0 m L ) で 抽 出 し た。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン ( 2 × 2 0 m L ) で 洗 浄 し、 無 水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た。 濾 過 後、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 4 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン を 黄 色 の 油 状 物 と し て 得 ( 0 . 4 0 g、 粗 製 物 )、 こ れ を さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の ス テ ッ プ に 直 接 使 用 し た： L C M S ( E S I ) C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO [ M + H ]<sup>+</sup> の 計 算 値 260, 262 ( 3 : 2 )、 実 測 値 260, 262 ( 3 : 2 ) .

20

【 0 3 7 5 】

ス テ ッ プ d :

D M F ( 7 m L ) 中 の ( 4 R ) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - カ ル ボ ン 酸 ( 0 . 3 4 g、 2 . 3 1 m m o l ) お よ び H A T U ( 0 . 8 8 g、 2 . 3 1 m m o l ) の 攪 拌 混 合 物 に、 室 温 で、 4 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン ( 0 . 4 0 g、 1 . 5 4 m m o l ) お よ び E t<sub>3</sub> N ( 0 . 4 7 g、 4 . 6 1 m m o l ) を 添 加 し た。 得 ら れ た 混 合 物 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た。 得 ら れ た 混 合 物 を 水 ( 3 0 0 m L ) で 希 釈 し た。 得 ら れ た 混 合 物 を E A ( 3 × 2 0 m L ) で 抽 出 し た。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン ( 2 × 2 0 m L ) で 洗 浄 し、 無 水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た。 濾 過 後、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 渣 を、 水 中 の 5 0 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で 溶 出 す る 逆 相 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 す る と、 4 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) - 1 - [ ( 4 R ) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - カ ル ボ ニ ル ] ピ ペ リ ジ ン が 淡 黄 色 の 油 状 物 ( 0 . 4 3 g、 3 ス テ ッ プ 全 体 で 7 9 % ) と し て 得 ら れ た： L C M S ( E S I ) C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[ M + 1 ]<sup>+</sup> の 計 算 値： 388, 390 ( 3 : 2 )、 実 測 値 388, 390 ( 3 : 2 )； <sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z , C D<sub>3</sub> O D ) 7.38 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 6.96 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 5.00-4.88 ( m , 1 H ) , 4.68-4.59 ( m , 1 H ) , 4.40-4.34 ( m , 1 H ) , 4.30-4.17 ( m , 2 H ) , 3.83 ( d , J = 5.6 H z , 3 H ) , 3.80-3.70 ( m , 1 H ) , 3.26-3.09 ( m , 1 H ) , 2.81-2.68 ( m , 1 H ) , 2.53-2.26 ( m , 2 H ) , 1.69-1.54 ( m , 2 H ) , 1.43 ( d , J = 6.4 H z , 6 H ) .

30

40

【 0 3 7 6 】

ス テ ッ プ e :

D C M ( 3 m L ) 中 の 4 - ( 2 , 3 - ジ ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) - 1 - [ ( 4 R ) - 2 , 2 - ジ メ チ ル - 1 , 3 - ジ オ キ ソ ラ ン - 4 - カ ル ボ ニ ル ] ピ ペ リ ジ ン ( 0 . 4 3 g、 1 . 1 1 m m o l ) の 攪 拌 混 合 物 に、 B B r<sub>3</sub> ( 1 . 6 6 g、 6 . 6 3 m m o l ) を 0 で 滴 加 し た。 得 ら れ た 溶 液 を 0 で 3 0 分 間 攪 拌 し た。 反 応 物 を、 0 で、 飽 和 N H<sub>4</sub> C l 水 溶 液 で ク エ ン チ し た。 得 ら れ た 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 渣 を、 以 下 の 条 件 を 用 い た 分 取 H P L C に よ っ て 精 製 し た： カ ラ ム： X s e l e c t C S H O B D カ ラ ム 3 0 × 1 5 0 m m 5 μ m； 移 動 相 A： 水 ( + 0 . 0 5 % T F A )、 移 動 相 B： A C N； 流 量： 6 0 m L / 分； 勾 配： 7 分 で 2 2 % B か ら 3 8 % B； 検 出 器： U V 2 5 4 /

50

220 nm; 保持時間: 8.25 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 2 ( (2R) - 1 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシプロパン - 1 - オン) をオフホワイト色の固体として得た (185.9 mg、50%)。LCMS (ESI)  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4$  [M + 1]<sup>+</sup> の計算値: 334, 346 (3 : 2), 実測値 334, 346 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.81-3.60 (m, 3H), 3.20 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H)。

【0377】

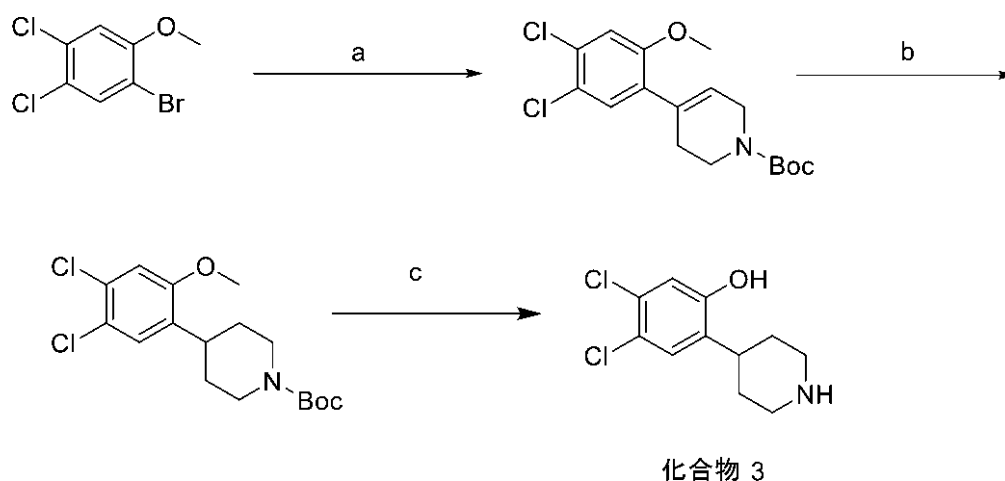
10

[実施例 12]

化合物 3 (4, 5 - ジクロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

【0378】

【化 98】



20

【0379】

ステップ a :

水 (5 mL) および 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の tert - ブチル 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート (1.30 g、4.21 mmol)、中間体 2 (1.00 g、3.91 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.70 g、12.30 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下、室温で、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (54 mg、0.07 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に温め、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (50 mL) の中に注ぎ入れ、EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の半固体 (0.23 g、80%) として得られた: LCMS (ESI)  $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値: 343, 345 (3 : 2), 実測値: 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.23 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.46 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

30

40

【0380】

ステップ b :

tert - ブチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート (0.20 g、0.56 mmol) の M

50

e O H ( 4 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 P t O <sub>2</sub> ( 5 0 m g、 0 . 2 2 m m o l ) を 室 温 で 添 加 した。 反 応 混 合 物 を 水 素 で 脱 気 し、 水 素 雰 囲 気 下 ( 1 . 5 a t m )、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 した。 混 合 物 を 濾 過 し、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 t e r t - ブ チ ル 4 - ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト を 無 色 の 油 状 物 と し て 得 た ( 0 . 1 6 g、 5 7 % ) : L C M S ( E S I ) C <sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup> の 計 算 値 : 345, 347 ( 3 : 2 ), 実 測 値 345, 347 ( 3 : 2 ); <sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7.19 ( s , 1 H ), 6.93 ( s , 1 H ), 4.26 ( d , J = 12.8 H z , 2 H ), 3.84 ( s , 3 H ), 3.03 ( t , J = 12.1, 3.3 H z , 1 H ), 2.88-2.76 ( m , 2 H ), 1.82-1.75 ( m , 2 H ), 1.62-1.52 ( m , 2 H ), 1.51 ( s , 9 H ).

【 0 3 8 1 】

10

ス テ ッ プ c :

t e r t - ブ チ ル 4 - ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) ピ ペ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ キ シ レ ー ト ( 0 . 1 6 g、 0 . 4 4 m m o l ) の D C M ( 4 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 室 温 で、 B B r <sub>3</sub> ( 0 . 8 8 g、 3 . 5 3 m m o l ) を 添 加 した。 反 応 物 を 室 温 で 1 0 時 間 攪 拌 した。 反 応 物 を、 室 温 で、 水 ( 1 m L ) で ク エ ン チ し、 混 合 物 を 飽 和 N a H C O <sub>3</sub> 水 溶 液 で p H 7 ~ 8 に 調 整 した。 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 した。 残 渣 を、 以 下 の 条 件 を 用 いた 分 取 H P L C に よ っ て 精 製 した : カ ラ ム : X B r i d g e C <sub>18</sub> O B D P r e p カ ラ ム 1 0 0 、 1 0 μ m、 1 9 m m × 2 5 0 m m ; 移 動 相 A : 1 0 m m o l / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> を 含 む 水、 移 動 相 B : A C N ; 流 量 : 2 0 m L / 分 ; 勾 配 : 9 分 で 2 0 % B か ら 4 0 % B ; 検 出 器 : U V 2 5 4 / 2 2 0 n m ; 保 持 時 間 : 7 . 5 8 分。 所 望 の 生 成 物 を 含 有 する 画 分 を 収 集 し、 減 圧 下 で 濃 縮 し て、 化 合 物 3 ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - ( ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル ) フ ェ ノ ー ル ) を 淡 黄 色 の 固 体 と し て 得 た ( 3 1 . 6 m g、 2 8 % ) : L C M S ( E S I ) C <sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> の 計 算 値 : 246, 248 ( 3 : 2 ), 実 測 値 246, 248 ( 3 : 2 ); <sup>1</sup>H N M R ( 300 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7.18 ( s , 1 H ), 6.94 ( s , 1 H ), 3.02-2.96 ( m , 2 H ), 2.92-2.77 ( m , 1 H ), 2.62-2.48 ( m , 2 H ), 1.65-1.57 ( m , 2 H ), 1.43 ( m , 2 H ).

20

【 0 3 8 2 】

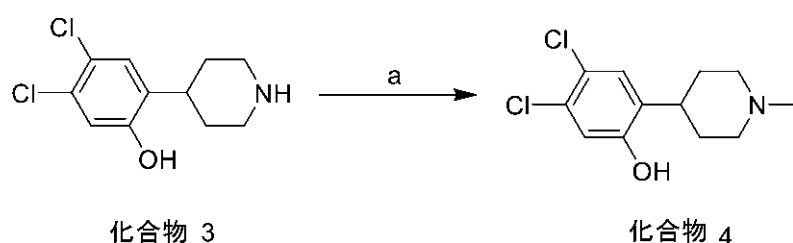
[ 実 施 例 1 3 ]

化 合 物 4 ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - ( 1 - メ チ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル ) フ ェ ノ ー ル )

【 0 3 8 3 】

30

【 化 9 9 】



【 0 3 8 4 】

40

ス テ ッ プ a :

化 合 物 3 ( 実 施 例 1 2 ) ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - ( ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル ) フ ェ ノ ー ル ) ( 0 . 1 0 g、 0 . 4 1 m m o l ) お よ び パ ラ ホ ル ム ア ル デ ヒ ド ( 1 8 m g、 0 . 6 0 m m o l ) の M e O H ( 2 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に、 室 温 で、 A c O H ( 2 4 m g、 0 . 4 0 m m o l ) お よ び N a B H ( O A c ) <sub>3</sub> ( 0 . 2 6 g、 1 . 2 3 m m o l ) を 添 加 した。 反 応 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 した。 反 応 物 を 飽 和 N H <sub>4</sub> C l 水 溶 液 ( 1 m L ) で ク エ ン チ し、 減 圧 下 で 濃 縮 した。 残 渣 を、 以 下 の 条 件 を 用 いた 分 取 H P L C に よ っ て 精 製 した : カ ラ ム と し て の 条 件 : X B r i d g e C <sub>18</sub> O B D P r e p カ ラ ム 1 0 0 、 1 0 μ m、 1 9 m m × 2 5 0 m m ; 移 動 相 A : 2 0 m m o l / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> を 含 む 水、 移 動 相 B : A C N ; 流 量 : 2 0 m L / 分 ; 勾 配 : 9 分 で 3 0 % B か ら 7 0 % B ; 検 出 器 : U

50

V 2 5 4 / 2 2 0 n m ; 保持時間 : 8 . 1 1 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 4 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 5 0 m g 、 4 7 % ) : LCMS ( ESI )  $C_{12}H_{15}Cl_2NO$   $[M + H]^+$  の計算値 : 260, 262 ( 3 : 2 ) , 実測値 : 260, 262 ( 3 : 2 ) ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 10.09 ( br, 1H ), 7.25 ( s, 1H ), 6.98 ( s, 1H ), 2.85 ( d,  $J = 11.3$  Hz, 2H ), 2.75-2.64 ( m, 1H ), 2.18 ( s, 3H ), 1.97-1.88 ( m, 2H ), 1.71-1.53 ( m, 4H ) .

【 0 3 8 5 】

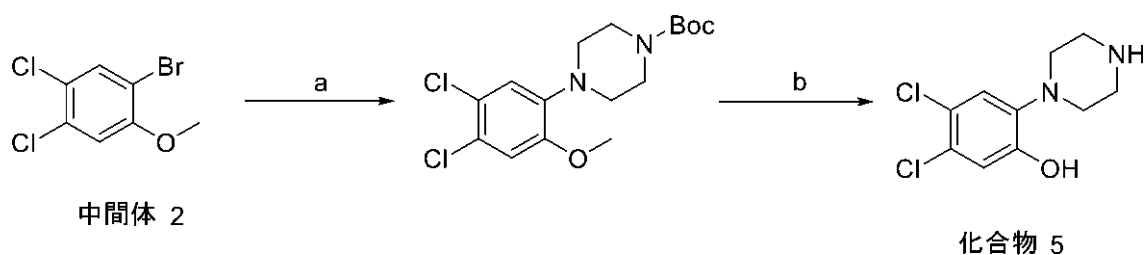
[ 実施例 1 4 ]

化合物 5 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェノール )

10

【 0 3 8 6 】

【 化 1 0 0 】



20

【 0 3 8 7 】

ステップ a :

中間体 2 ( 0 . 2 0 g 、 0 . 7 8 m m o l ) および tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 2 2 g 、 1 . 1 7 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 m L ) 中攪拌溶液に、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  ( 8 1 m g 、 0 . 0 8 m m o l ) 、 キサントホス ( 4 5 m g 、 0 . 0 8 m m o l ) 、 t - BuONa ( 0 . 1 9 g 、 2 . 3 4 m m o l ) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、90 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を EA ( 3 0 m L ) と水 ( 3 0 m L ) の共溶媒で希釈した。水溶液を EA ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 3 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 4 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートが黄色の油状物 ( 0 . 1 7 g 、 6 2 % ) として得られた : LCMS ( ESI )  $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3$   $[M + H]^+$  の計算値 : 361, 363 ( 3 : 2 ) , 実測値 361, 363 ( 3 : 2 ) ;  $^1H$  NMR ( 300 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.03 ( s, 1H ), 6.96 ( s, 1H ), 3.82 ( s, 3H ), 3.55-3.46 ( m, 4H ), 2.95-2.87 ( m, 4H ), 1.44 ( s, 9H ) .

30

【 0 3 8 8 】

ステップ b :

tert - ブチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 7 g 、 0 . 4 8 m m o l ) の DCM ( 4 m L ) 中攪拌溶液に、室温で、 $BBr_3$  ( 0 . 6 0 g 、 2 . 4 1 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を、室温で、水 ( 2 m L ) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : X Bridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム 100 、 10  $\mu m$  、 19 mm × 250 mm ; 移動相 A : 20 mmol / L  $NH_4HCO_3$  を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 6 . 5 分で 35 % B から 75 % B ; 検出器 : UV 254 / 220 nm ; 保持時間 : 6 . 4 1 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 5 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェノール ) を黄色の固体として得た ( 5 4 m g 、 4 5 % ) : LCMS ( ESI )  $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$  の

40

50

計算値: 247, 249 (3 : 2), 実測値 247, 249 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.37-3.30 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 4H).

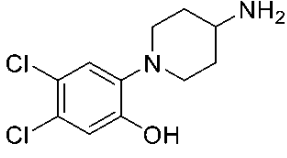
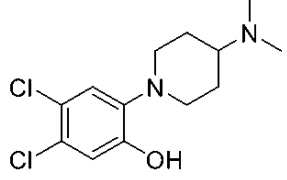
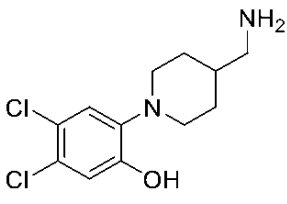
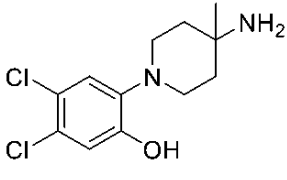
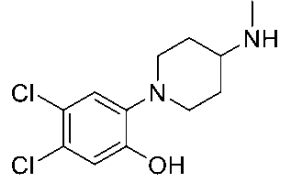
【0389】

以下の表 1 A に記載の化合物を、化合物 5 に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源より入手可能な中間体 2 および対応するアミンから開始して調製した。

【0390】

【表 2 - 1】

表 1A

化合物 番号	構造	化学名	MS: $(\text{M} + \text{H})^+$ & $^1\text{H}$ NMR
8		2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-4,5-ジクロロフェノール	$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 261, 263 (3 : 2); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H).
23		4,5-ジクロロ-2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェノール	$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 289, 291 (3 : 2); $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.47-3.30 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 7H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H).
28		2-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]-4,5-ジクロロフェノール	$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 275, 277 (3 : 2); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.85 (dd, $J = 12.3, 3.3$ Hz, 2H), 1.56-1.37 (m, 3H).
25		2-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4,5-ジクロロフェノール	$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 275, 277 (3 : 2); $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.19 (s, 3H).
24		4,5-ジクロロ-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]フェノール	$[\text{M} + \text{H}]^+$ : 275, 277 (3 : 2); $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7.01 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H)

【0391】

10

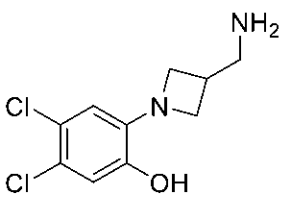
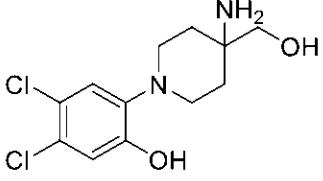
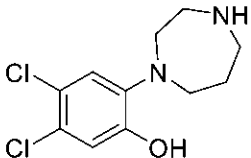
20

30

40

50

【表 2 - 2】

31		2-(3-(アミノメ チル)アゼチジ ン-1-イル)-4,5- ジクロロフェノ ール	[M + H] <sup>+</sup> : 247, 249 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.76 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H)
33		2-[4-アミノ-4- (ヒドロキシメ チル)ピペリジ ン-1-イル]-4,5- ジクロロフェノ ール	[M + H] <sup>+</sup> : 291, 293 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.58- 3.46 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.74- 1.57 (m, 2H)
37		4,5-ジクロロ-2- (1,4-ジアゼパン -1-イル)フェノ ール	[M + H] <sup>+</sup> : 261, 263 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.51- 3.46 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.25- 2.15 (m, 2H)

10

20

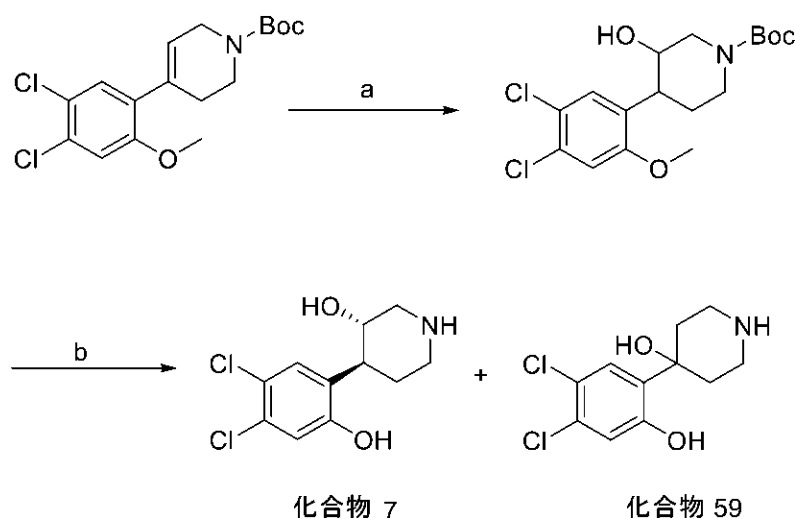
## 【0392】

## [実施例15]

化合物7 ((3R, 4R) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - オール) および化合物59 (4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 4 - オール)

## 【0393】

## 【化101】



30

40

## 【0394】

## ステップ a :

tert - ブチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (0.50 g、1.40 mmol) の THF (5 mL) 中攪拌溶液に、BH<sub>3</sub>・THF (2.1 mL、21.94 mmol、THF 中 1 M) を、窒素雰囲気下、0 で滴加した。溶液を室温で3時間攪拌した。0 に冷却し

50



た後、 $\text{H}_2\text{O}_2$  (3 mL) および  $\text{NaOH}$  水溶液 (1 M、8 mL) を滴加した。得られた混合物を室温に温め、3 時間撹拌した。その後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{PE/EA}$  (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、*tert*-ブチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の固体 (0.42 g、79%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：361, 363 (3 : 2), 実測値 361, 363 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 4.23-4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.79-2.53 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0395】

10

ステップ b :

*tert*-ブチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (0.40 g、1.06 mmol) の  $\text{DCM}$  (3 mL) 中撹拌溶液に、0 で、 $\text{BBr}_3$  (0.83 g、6.36 mmol) を滴加した。得られた混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。反応物を、室温で、水 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C18 OBD Prep100、5  $\mu\text{m}$ 、19 mm  $\times$  250 mm；移動相 A：20 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水；移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：9 分で 24% B から 25% B；検出器：UV254/220 nm；保持時間：RT<sub>1</sub>：4.90 分；RT<sub>2</sub>：7.54 分。

20

【0396】

より速く溶出する異性体、化合物 59 (4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-4-オール) を、4.90 分で、オフホワイト色の固体として得た：LCMS (ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：262, 264 (3 : 2), 実測値 262, 264 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.25 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H), 1.93 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H).

【0397】

より遅く溶出する異性体、化合物 7 (3R,4R)-rel-4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-オールを、7.54 分で、オフホワイト色の固体として得た：LCMS (ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：262, 264 (3 : 2), 実測値 262, 264 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.79 (td,  $J = 10.3, 4.6$  Hz, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.60 (td,  $J = 12.5, 2.9$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 12.0, 10.3$  Hz, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H).

30

【0398】

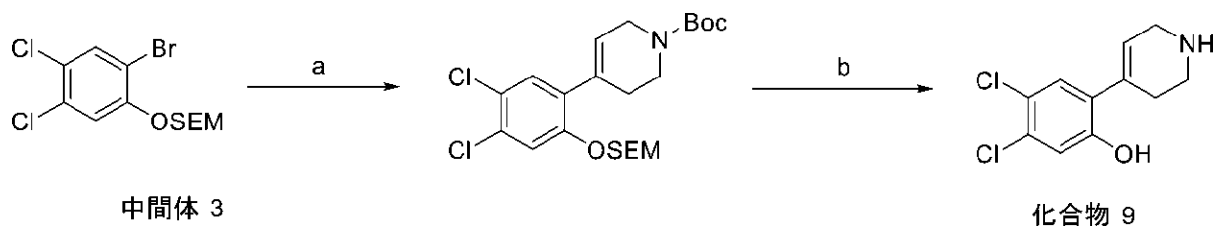
[実施例 16]

化合物 9 (4,5-ジクロロ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェノール)

【0399】

40

【化102】



【0400】

50

## ステップ a :

1, 4 - ジオキサン ( 4 mL ) および  $H_2O$  ( 1 mL ) 中の中間体 3 ( 0.20 g、0.54 mmol )、 $Na_2CO_3$  ( 0.17 g、1.61 mmol ) および tert - ブチル 4 - ( テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.25 g、0.81 mmol ) の混合物に、アルゴン雰囲気下、室温で  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 39 mg、0.05 mmol ) を添加した。得られた混合物をアルゴンで 3 回脱気し、85 で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を水 ( 20 mL ) で希釈し、EA ( 3 × 30 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 30 mL ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 10 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 4, 5 - ジクロロ - 2 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メトキシ ) フェニル ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2H ) - カルボキシレートが薄オレンジ色の油状物 ( 0.20 g、78% ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{22}H_{33}Cl_2NO_4Si$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：474, 476 (3 : 2), 実測値 474, 476 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.04 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.03-0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

10

## 【 0 4 0 1 】

## ステップ b :

20

tert - ブチル 4 - ( 4, 5 - ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.20 g、0.42 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中撹拌溶液に、TFA ( 2 mL ) を 0 で添加した。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム 100、10  $\mu m$ 、19 mm × 250 mm；移動相 A：20 mmol / L  $NH_4HCO_3$  を含む水、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：9 分で 20% B から 55% B；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：7.74 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 9 ( 4, 5 - ジクロロ - 2 - ( 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 15 mg、14% )：LCMS (ESI)  $C_{11}H_{11}Cl_2NO$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：244, 246 (3 : 2), 実測値 244, 246 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.22 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H).

30

## 【 0 4 0 2 】

以下の表 1 B に記載の化合物を、化合物 9 に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源より入手可能な中間体 3 および対応するボロン酸またはエステルから開始して調製した。

## 【 0 4 0 3 】

40

【表 3】

表 1B

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H NMR
19		4,5-ジクロロ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-イル)フェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 244, 246 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.13 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H)/
20		4,5-ジクロロ-2-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)フェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 230, 232 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H).
17		2-[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル]-4,5-ジクロロフェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 270, 272 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.06 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (dt, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 2.01-1.76 (m, 2H).

10

20

【0404】

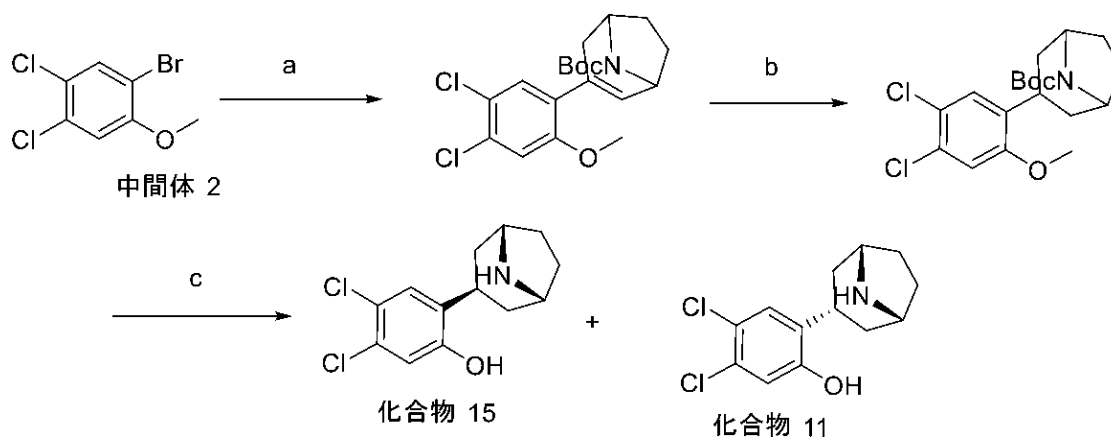
【実施例 17】

化合物 15 (2-[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4,5-ジクロロフェノール異性体 1) および化合物 11 (2-[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-4,5-ジクロロフェノール異性体 2)

30

【0405】

【化 103】



40

化合物 11 および 15 に対して、絶対配置を任意に割り当てた。

【0406】

50

## ステップ a :

中間体 2 ( 0 . 5 3 g、2 . 0 7 m m o l ) および *tert*-ブチル 3 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 8 - カルボキシレート ( 0 . 8 3 g、2 . 4 8 m m o l , ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) および水 ( 1 m L ) 中撹拌溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 4 8 m g、0 . 0 4 m m o l ) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 6 6 g、6 . 2 3 m m o l ) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、8 0 で 2 . 5 時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応物を EA ( 5 0 m L ) と水 ( 5 0 m L ) で希釈した。水溶液を EA ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 5 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 8 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、*tert*-ブチル 3 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 8 - カルボキシレートが黄色の油状物 ( 0 . 5 2 g、6 6 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：384, 386 (3 : 2), 実測値：384, 386 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

10

【 0 4 0 7 】

## ステップ b :

*tert*-ブチル 3 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 2 - エン - 8 - カルボキシレート ( 0 . 2 0 g、0 . 5 2 m m o l ) および  $\text{PtO}_2$  ( 1 8 m g、0 . 0 8 m m o l ) の MeOH ( 2 m L ) 中脱気混合物を、水素雰囲気下 ( 1 . 5 a t m )、室温で 2 0 時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル 3 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た ( 0 . 1 7 g、8 5 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：386, 388 (3 : 2), 実測値：386, 388 (3 : 2).

20

【 0 4 0 8 】

## ステップ c :

*tert*-ブチル 3 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボキシレート ( 0 . 1 7 g、0 . 4 4 0 m m o l ) の DCM ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、室温で、 $\text{BBr}_3$  ( 1 . 1 0 g、4 . 3 9 m m o l ) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を、室温で、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 1 0 m L ) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 1 0 0 、1 0 μm、1 9 m m × 2 5 0 m m ; 移動相 A : 2 0 m m o l / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B : A C N ; 流量：2 0 m L / 分 ; 勾配：9 分で 2 0 % B から 8 0 % B ; 検出器：U V 2 5 4 / 2 2 0 n m ; 保持時間：R T<sub>1</sub> : 8 . 4 1 分、R T<sub>2</sub> : 8 . 5 5 分。8 . 4 1 分で所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 1 5 ( 2 - [ 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジクロロフェノール ) 異性体 1 を淡黄色の固体として得 ( 1 8 . 1 m g、1 5 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：272, 274 (3 : 2), 実測値：272, 274 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.87-1.70 (m, 4H). 8 . 5 5 分で所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 1 1 ( 2 - [ 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジクロロフェノール ) 異性体 2 を淡黄色の固体として得た ( 2 0 . 2 m g、1 7 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：272, 274 (3 : 2), 実測値：272, 274 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.22 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.68-3.63 (m,

30

40

50

2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H).

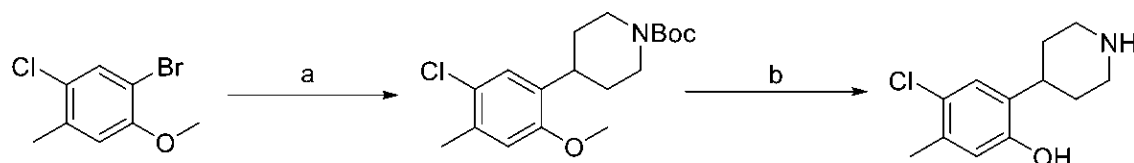
【0409】

[実施例18]

化合物12 (4-クロロ-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)フェノール)

【0410】

【化104】



化合物 12

10

【0411】

ステップ a :

1-ブロモ-5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルベンゼン (0.20 g、0.85 mmol)、tert-ブチル 4-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.25 g、0.93 mmol)、Ir[DF(CF<sub>3</sub>)PPY]<sub>2</sub>(DTBPPY)PF<sub>6</sub> (10 mg、0.01 mmol)、および 1,1,1,3,3,3-ヘキサメチル-2-(トリメチルシリル)トリシラン (0.21 g、0.85 mmol) の DME (1 mL) 中撹拌溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.18 g、1.70 mmol) を添加して、混合物 A を得た。1,2-ジメトキシエタンジクロロニッケル (0.9 mg、0.004 mmol) および dtbbpy (1 mg、0.004 mmol) を、アルゴン雰囲気下、DME (1 mL) に溶解して、混合物 B を得た。次いで、混合物 B をアルゴン雰囲気下で混合物 A に添加した。その後、得られた混合物を撹拌し、34 W 青色 LED を 2.5 時間照射した。反応溶液を水 (20 mL) で希釈し、得られた溶液を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 TLC (PE/EA 8/1) によって精製すると、tert-ブチル 4-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の油状物 (63 mg、22%) として得られた；LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub> [M + H - 56]<sup>+</sup> の計算値: 284, 286 (3 : 1), 実測値 284, 286 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.19 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 10H).

20

30

【0412】

ステップ b :

tert-ブチル 4-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.18 mmol) および BBr<sub>3</sub> (0.22 g、0.88 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応物を、室温で、水 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した (the residue purified was purified by Prep-HPLC with the following conditions) : カラム : XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm ; 移動相 A : 20 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL/分 ; 勾配 : 9 分で 30% B から 80% B ; 検出器 : UV 254 / 220 nm ; 保持時間 : 7.77 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 12 (4-クロロ-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (21 mg

40

50

、53%): LCMS (ESI)  $C_{12}H_{16}ClNO$   $[M + H]^+$  の計算値: 226, 228 (3 : 1), 実測値 226, 228 (3 : 1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.06 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.19 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 2.79 (t,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H).

【0413】

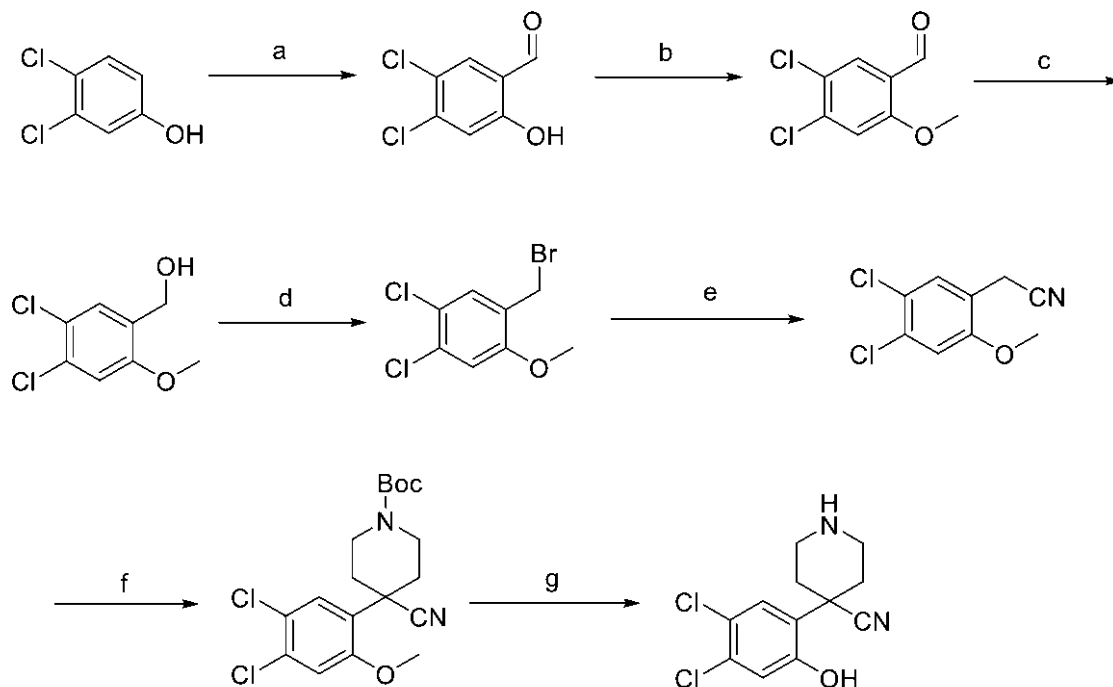
[実施例 19]

化合物 13 (4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル)

【0414】

【化 105】

10



20

化合物 13

30

【0415】

ステップ a:

3,4-ジクロロフェノール (10 g、61.35 mmol) のメチルスルホン酸 (70 mL) 中溶液に、ヘキサメチレンテトラミン (9.46 g、67.48 mmol) を小分けにして添加した。次いで、混合物を 110 に加熱し、30 分間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を氷水 (500 mL) に注ぎ入れた。混合物を DCM (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/DCM (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドが淡黄色の固体 (1.8 g、15%) として得られた:  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 10.96 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

40

【0416】

ステップ b:

DMF (10 mL) 中の 4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.00 g、10.47 mmol) および  $K_2CO_3$  (2.90 g、20.94 mmol) の攪拌混合物に、0 で、MeI (2.20 g、15.71 mmol) を滴加した。反応混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した。得られた混合物を水 (30 mL) で希釈し、EA (

50

3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンズアルデヒドが淡黄色の固体 (2.00 g、76%) として得られた:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

#### 【0417】

##### ステップ c :

4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (0.50 g、2.44 mmol) の EtOH (40 mL) および THF (5 mL) 中撈拌溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (0.20 g、5.43 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。反応溶液を室温で1時間撈拌した。得られた溶液を水 (50 mL) でクエンチし、E A (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 80 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) メタノールを淡黄色の固体として得 (0.50 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

10

#### 【0418】

##### ステップ d :

(4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) メタノール (0.50 g、2.41 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中撈拌溶液に、 $\text{PBr}_3$  (1.30 g、4.83 mmol) を室温で添加した。反応溶液を室温で1時間撈拌した。得られた溶液を水 (50 mL) でクエンチし、E A (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (4/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1 - (プロモメチル) - 4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンゼンが無色の油状物 (0.35 g、48%) として得られた:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

20

#### 【0419】

##### ステップ e :

1 - (プロモメチル) - 4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシベンゼン (2.50 g、9.26 mmol) の EtOH (30 mL) 中撈拌溶液に、室温で、 $\text{KCN}$  (1.20 g、18.43 mmol) を添加した。得られた混合物を90 °で5時間撈拌した。反応混合物を飽和  $\text{FeSO}_4$  水溶液 (100 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物をE A (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (9/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリルがオフホワイト色の固体 (1.60 g、60%) として得られた:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).

30

#### 【0420】

##### ステップ f :

DMF (6 mL) 中の  $\text{NaH}$  (0.28 g、11.67 mmol、鉱油中60%) の混合物に、2 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリル (0.80 g、3.70 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で添加した。反応物を、窒素雰囲気下、室温で30分間撈拌した。次いで、tert - ブチル N, N - ビス (2 - クロロエチル) カルバメート (0.87 g、3.60 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下、室温で滴加した。反応物を、窒素雰囲気下、80 °で5時間撈拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (50 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物をE A (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、tert - ブチル 4

40

50

-シアノ-4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の固体(0.70 g、49%)として得られた: LCMS (ESI)  $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3[M + H - 15]^+$ の計算値: 370, 372 (3:2), 実測値370, 372 (3:2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.21 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.28 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0421】

ステップ g:

tert-ブチル 4-シアノ-4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.10 g、0.26 mmol)のDCM(4 mL)中 10  
 攪拌溶液に、室温で、 $BBR_3$ (0.65 g、2.60 mmol)を添加した。反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応物を室温で、水(3 mL)でクエンチした。生成する溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム100、10  $\mu m$ 、19 mm  $\times$  250 mm; 移動相 A: 20 mmol/L  $NH_4HCO_3$ を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 9分で30% Bから70% B; 検出器: UV 254/220 nm; 保持時間: 8.11分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物13(4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル)をオフホワイト色の固体として得た(2.7 mg、4%)。LC 20  
 MS (ESI)  $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O[M + H]^+$ の計算値: 271, 273 (3:2), 実測値271, 273 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.41 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.36 (dd,  $J = 13.5, 2.4$  Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H).

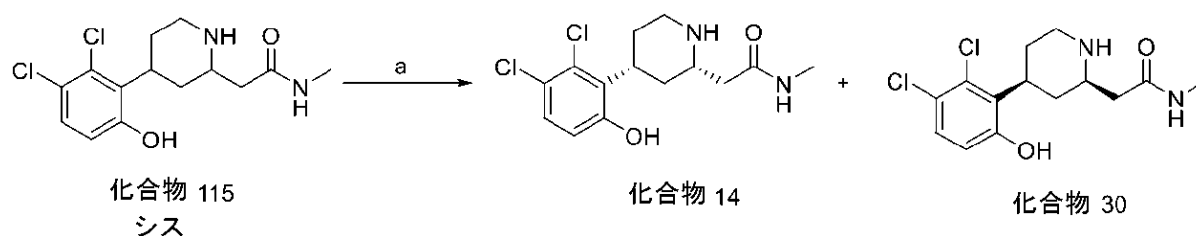
【0422】

[実施例20]

化合物14(2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]-N-メチルアセトアミド異性体1)および化合物30(2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]-N-メチルアセトアミド異性体2)

【0423】

【化106】



【0424】

ステップ a:

2-[(4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド(化合物115、以下の実施例76)(81 mg、0.19 mmol)を、以下の条件を用いるキラル分取HPLCによって分離した: カラム: Chiralpak ID-2、2  $\times$  25 cm、5  $\mu m$ ; 移動相 A: Hex(+0.1% TFA)、移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 25分で10% Bから10% B; 検出器: UV: 220/254 nm; 保持時間;  $RT_1$ : 9.09分;  $RT_2$ : 17.95分; 注入量: 0.9 mL; ラン回数: 5。

【0425】

より速く溶出するエナンチオマー、化合物14(2-[(2R,4S)-rel-4-

10

20

30

40

50



(2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] - N - メチルアセトアミド異性体 1) を、9.09 分で、オフホワイト色の固体として得た (28.9 mg、36%) : LCMS (ESI)  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$  の計算値: 317, 319 (3 : 2), 実測値 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.10-3.71 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.72-2.53 (m, 2H), 1.88-1.59 (m, 2H);.

【0426】

より遅く溶出するエナンチオマー、化合物 30 (2 - [(2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] - N - メチルアセトアミド異性体 2) を、17.95 分で、オフホワイト色の固体として得た (26.8 mg、33%) : LCMS (ESI)  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$  の計算値: 317, 319 (3 : 2), 実測値 317, 319 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.66-2.50 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H).

10

【0427】

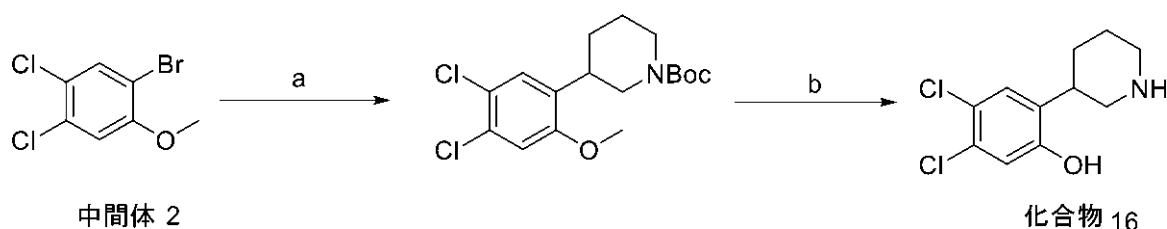
[実施例 21]

化合物 16 (4, 5 - ジクロロ - 2 - (ピペリジン - 3 - イル) フェノール)

【0428】

20

【化107】



【0429】

30

ステップ a :

中間体 2 (0.44 g、1.70 mmol)、tert - ブチル 3 - プロモピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.30 g、1.14 mmol)、 $Ir[F(CF_3)PPY]_2(DTBPY)PF_6$  (13 mg、0.01 mmol) およびトリス(トリメチルシリル)シラン (0.28 g、1.14 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、 $Na_2CO_3$  (0.24 g、2.27 mmol) を添加して、混合物 A を得た。塩化ニッケルジメトキシエタン付加物 (1 mg、0.01 mmol) および dtbbpy (1.52 mg、0.01 mmol) を、アルゴン雰囲気下で DME (1 mL) に溶解して、混合物 B を得た。次いで混合物 B を混合物 A にアルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を攪拌し、34 W 青色 LED を 3 時間照射した。反応溶液を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (2/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert - ブチル 3 - [(4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.20 g、45%) として得られた; LCMS (ESI)  $C_{17}H_{23}Cl_2NO_3$   $[M + H - 56]^+$  の計算値: 304, 306 (3 : 2), 実測値 304, 306 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.09 (t,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 2H), 1.91 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

40

50

## 【 0 4 3 0 】

ステップ b :

t e r t - ブチル 3 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 0 g 、 0 . 2 8 m m o l ) の D C M ( 1 m L ) 中溶液に、B B r<sub>3</sub> ( 0 . 8 3 m L 、 0 . 8 4 m m o l 、 D C M 中 1 M ) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を、室温で、M e O H ( 2 m L ) でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 H P L C によって精製した：カラム：X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 1 0 0 、 1 0 μ m 、 1 9 m m × 2 5 0 m m ; 移動相 A : 2 0 m m o l / L N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : A C N ; 流量：2 0 m L / 分 ; 勾配：9 分で 2 0 % B から 8 0 % B ; 検出器：U V 2 5 4 / 2 2 0 n m ; 保持時間：8 . 1 0 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 1 6 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピペリジン - 3 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 2 3 . 9 m g 、 3 5 % ) : L C M S ( E S I ) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値：246, 248 ( 3 : 2 ) , 実測値 246, 248 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7.19 ( s , 1 H ) , 6.83 ( s , 1 H ) , 3.00-2.81 ( m , 2 H ) , 2.81-2.56 ( m , 3 H ) , 1.82-1.65 ( m , 1 H ) , 1.65-1.29 ( m , 3 H ) .

10

## 【 0 4 3 1 】

以下の表 1 C に記載の化合物を、化合物 1 6 に関して記載されたものに類似した様式で、本明細書に記載した通りに調製された、または商業的な供給源より入手可能な対応する臭化物から開始して調製した。

20

## 【 0 4 3 2 】

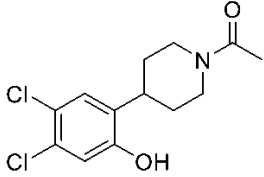
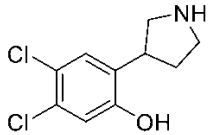
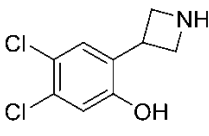
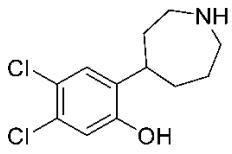
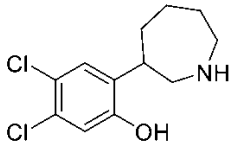
30

40

50

【表 4】

表 1C

化合物 番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H NMR
10		1-[4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン	[M + H] <sup>+</sup> : 288, 290 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.21 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 1.74-1.45 (m, 2H).
21		4,5-ジクロロ-2-(ピロリジン-3-イル)フェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 232, 234 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.13 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H).
22		2-(アゼチジン-3-イル)-4,5-ジクロロフェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 218, 220 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.48 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.63-3.40 (m, 1H), 2.84-2.53 (m, 2H).
39		2-(アゼパン-4-イル)-4,5-ジクロロフェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 260, 262 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.18 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.12-2.88 (m, 3H), 2.04-1.72 (m, 6H).
40		2-(アゼパン-3-イル)-4,5-ジクロロフェノール	[M + H] <sup>+</sup> : 260, 262 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.53 (brs, 1H), 8.77 (d, J = 89.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 1.95-1.72 (m, 5H), 1.66-1.49 (m, 1H).

10

20

30

40

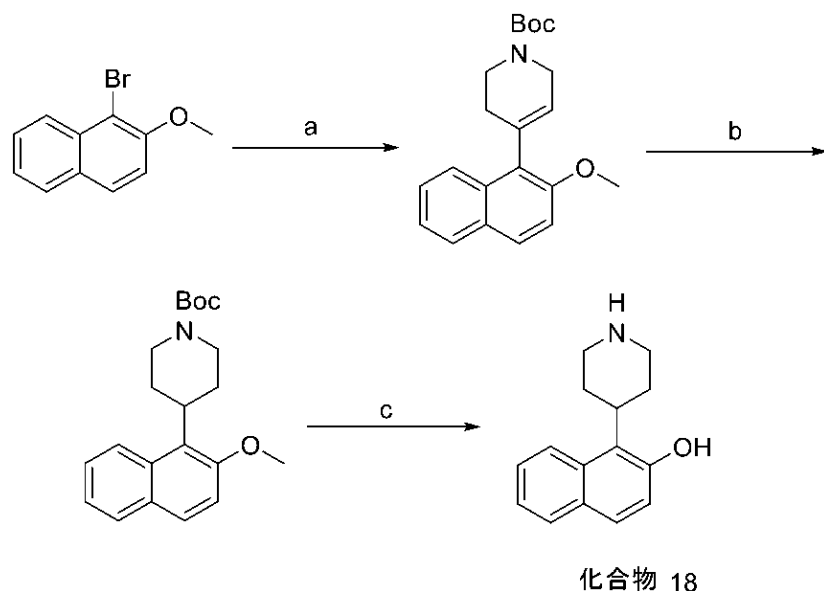
【 0 4 3 3 】

[実施例 2 2]

化合物 1 8 ( 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ナフタレン - 2 - オール )

【 0 4 3 4 】

## 【化 1 0 8】



10

## 【 0 4 3 5】

## ステップ a:

1 - ブロモ - 2 - メトキシナフタレン ( 1 . 0 0 g、4 . 2 2 m m o l ) および t e r t - ブチル 4 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 5 7 g、5 . 0 6 m m o l ) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 1 . 3 4 g、1 2 . 6 5 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 m L ) および  $\text{H}_2\text{O}$  ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0 . 1 5 g、0 . 2 1 m m o l ) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素下、8 0 °C で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。混合物を室温に冷却させた。反応物を水 ( 5 0 m L ) で希釈した。得られた混合物を E A ( 3 × 8 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 5 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を P E / E A ( 4 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、t e r t - ブチル 4 - ( 2 - メトキシナフタレン - 1 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の油状物 ( 1 . 2 0 g、8 4 % ) として得られた。LCMS (ESI)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  の計算値: 362, 実測値 362;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.82-7.69 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 3H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

30

## 【 0 4 3 6】

## ステップ b:

圧力タンク内で、t e r t - ブチル 4 - ( 2 - メトキシナフタレン - 1 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 0 0 g、2 . 9 5 m m o l ) の MeOH ( 5 0 m L ) 中撹拌溶液に、Pt / C ( 0 . 5 7 g、1 0 % ) を添加した。混合物を、2 0 a t m の水素圧力下、室温で 2 4 時間水素添加した。反応溶液を、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、P E / E A ( 4 / 1 ) で溶出する分取 T L C によって精製すると、t e r t - ブチル 4 - ( 2 - メトキシナフタレン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 ( 0 . 2 0 g、2 0 % ) として得られた。LCMS (ESI)  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値: 342, 実測値 342.

40

## 【 0 4 3 7】

## ステップ c:

t e r t - ブチル 4 - ( 2 - メトキシナフタレン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 2 0 g、0 . 5 9 m m o l ) の D C M ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、B B r

50

3 (0.74 g、2.93 mmol) を 0 で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素下で、室温で 2 時間撹拌した。反応物を水 (5 mL) で、0 でクエンチした。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH = 7 に塩基性化した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X Bridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：20 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：6.5 分で 20% B から 60% B；検出器：UV 254/220 nm；保持時間：5.35 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 18 (1 - (ピペリジン - 4 - イル) ナフタレン - 2 - オール) をオフホワイト色の固体として得た (30 mg、23%)：LCMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> の計算値：228, 実測値 228；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.10-2.88 (m, 2H), 2.88-2.67 (m, 2H), 1.71 (d, J = 13.5 Hz, 2H).

10

【0438】

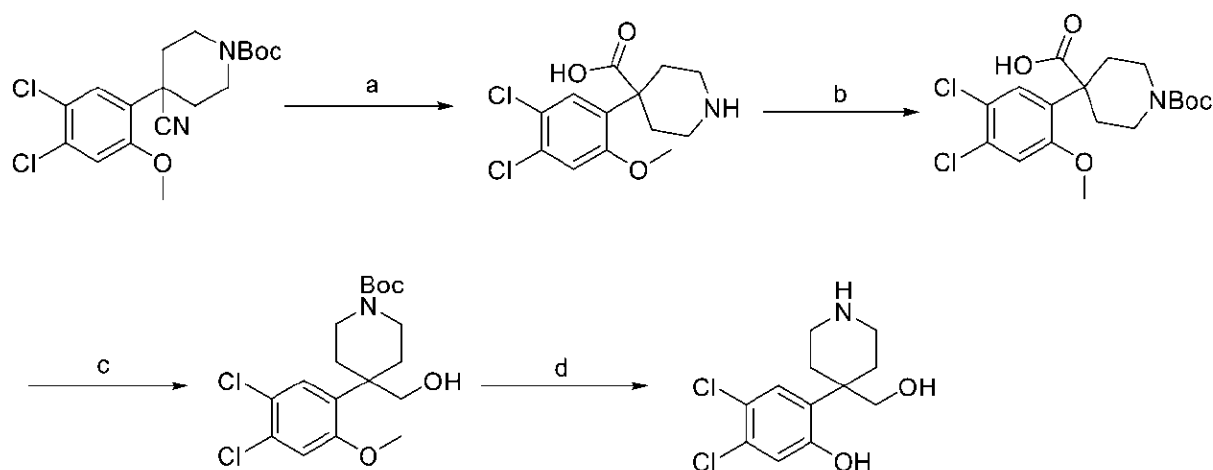
[実施例 23]

化合物 26 (4, 5 - ジクロロ - 2 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] フェノール)

【0439】

20

【化 109】



30

化合物 26

【0440】

ステップ a：

濃 HCl (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - シアノ - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 19 ステップ f から) (0.10 g、0.26 mmol) の混合物を、80 で 48 時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を淡黄色の固体として得 (0.17 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：304, 306 (3 : 2), 実測値 304, 306 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.47 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 4H), 2.59 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H).

40

【0441】

ステップ b：

50

4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (0.10 g、0.33 mmol) および NaOH (20 mg、0.50 mmol) の MeOH (3 mL) 中撹拌溶液に、Boc<sub>2</sub>O (0.22 g、1.00 mmol) を室温で添加した。溶液を室温で2時間撹拌した。飽和クエン酸水溶液 (20 mL) を用いて、溶液を pH 4 に酸性化した。得られた混合物を DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、1 - [ (tert - ブトキシ) カルボニル ] - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸を黄色の油状物として得 (0.13 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>[M + H - 56]<sup>+</sup>の計算値：348, 350 (3 : 2), 実測値348, 350 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.94-3.76 (m, 5H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

10

## 【0442】

## ステップ c :

1 - [ (tert - ブトキシ) カルボニル ] - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (0.13 g、0.32 mmol) の THF (1 mL) 中撹拌溶液に、BH<sub>3</sub> - THF (1.29 mL、1.29 mmol、THF 中 1 M) を0 で、窒素雰囲気下で添加した。溶液を室温で、窒素雰囲気下で6時間撹拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (10 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (5 / 1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert - ブチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体 (40 mg、3ステップ全体で40%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[M + H - 56]<sup>+</sup>の計算値：334, 336 (3 : 2), 実測値334, 336 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

20

30

## 【0443】

## ステップ d :

DCM (1 mL) 中の tert - ブチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40 mg、0.10 mmol) の撹拌混合物に、BBr<sub>3</sub> (0.19 g、0.74 mmol) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で4時間撹拌した。反応物を水 (5 mL) で、室温でクエンチした。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 に塩基性化した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：SunFire C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、5 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A：水 (+ 0.05 % TFA)、移動相 B：ACN; 流量：20 mL / 分; 勾配：8分で15% B から40% B; 検出器：UV 254 / 210 nm; 保持時間：7.5分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 26 (4, 5 - ジクロロ - 2 - [4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - イル] フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (7 mg、18%) : LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：276, 278 (3 : 2), 実測値276, 278 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.47 (brs, 1H), 8.36 (brs, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.81 (brs, 1H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.97 (t, J = 12.6 Hz, 2H).

40

## 【0444】

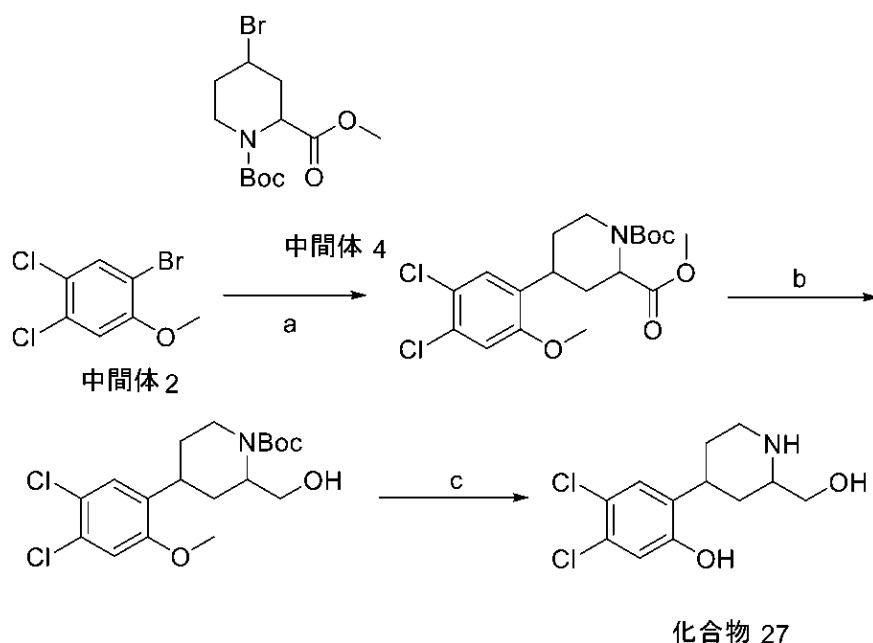
## [実施例 24]

50

化合物 27 (4, 5 - ジクロロ - 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - イル  
] フェノール)

【 0 4 4 5 】

【 化 1 1 0 】



【 0 4 4 6 】

ステップ a :

中間体 2 (0.30 g、1.17 mmol) および 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - プロモピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (中間体 4) (0.45 g、1.41 mmol)  $\text{Ir}[\text{F}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})\text{PF}_6$  (13 mg、0.01 mmol)、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - 2 - (トリメチルシリル) トリシラン (0.29 g、1.17 mmol) の DME (3 mL) 中攪拌溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.25 g、2.34 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加して、混合物 A を得た。Dtbbpy (1.5 mg、0.01 mmol) および 1, 2 - ジメトキシエタンジヒドロクロリドニッケル (1.3 mg、0.01 mmol) を DME (2 mL) にアルゴン雰囲気下で溶解して、混合物 B を得た。次いで混合物 B を混合物 A にアルゴン雰囲気下で添加し、得られた混合物を攪拌し、34 W 青色 LED を 2 時間照射した。反応混合物を水 (50 mL) の中に注ぎ入れ、EA (3 x 50 mL) で抽出した。水溶液を EA (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (5 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.20 g、41%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_5$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：403, 405 (3 : 2), 実測値 403, 405 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.75-4.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

【 0 4 4 7 】

ステップ b :

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (0.20 g、0.48 mmol) の THF (5

10

20

30

40

50

mL) 中撈拌溶液に、DIBAL-H (1.42 mL、1.43 mmol、トルエン中 1 M) を 0 で、窒素雰囲気下で滴加した。得られた溶液を室温で 5 時間、窒素雰囲気下で撈拌した。反応物を水 (20 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を EA (4 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/2) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert-ブチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートが黄色の油状物 (80 mg、41%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：390, 392 (3 : 2), 実測値 390, 392 (3 : 2).

【0448】

10

ステップ c :

DCM (1 mL) 中の tert-ブチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (80 mg、0.20 mmol) の撈拌混合物に、BBr<sub>3</sub> (0.41 g、1.64 mmol) を 0 で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撈拌した。反応物を水 (2 mL) で、室温でクエンチした。混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 に中和した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって以下の条件：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：6.5 分で 20% B から 65% B；検出器：UV 254/210 nm；保持時間：5.48 分を用いて精製して、化合物 27 (4,5-ジクロロ-2-[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (15 mg、27%)：LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：276, 278 (3 : 2), 実測値 276, 278 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 11.8, 10.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 4H).

20

【0449】

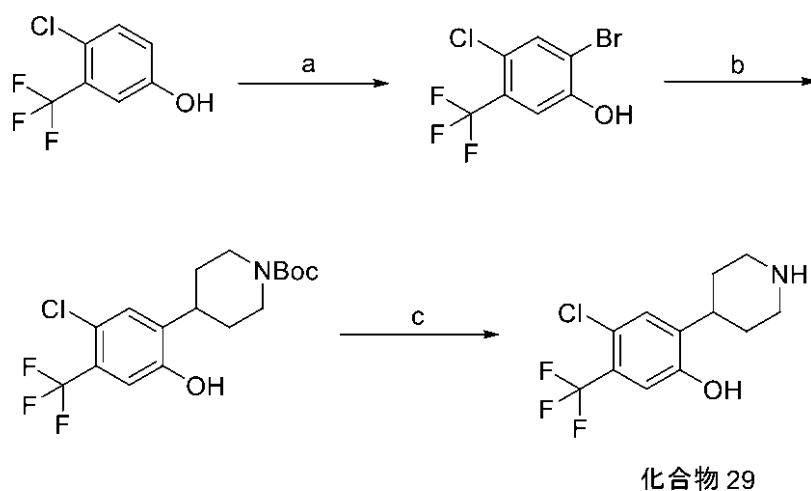
[実施例 25]

化合物 29 (4-クロロ-2-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール)

30

【0450】

【化 111】



40

【0451】

ステップ a :

50



4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェノール (4.00 g、20.35 mmol) の H<sub>2</sub>O (40 mL) 中撹拌溶液に、Br<sub>2</sub> (6.50 g、40.70 mmol) を 0 で滴加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を EA (80 mL) および水 (80 mL) で希釈した。水溶液を EA (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、2 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノールが淡黄色の固体 (2.40 g、39%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>BrClF<sub>3</sub>O [M - 1]<sup>+</sup> の計算値: 273, 275, 277 (2 : 3 : 1), 実測値 273, 275, 277 (2 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.73 (s, 1H). 10

【0452】

ステップ b :

2 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール (0.20 g、0.73 mmol) および tert - ブチル 4 - ブロモピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.29 g、1.09 mmol) の DME (1 mL) 中撹拌溶液に、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - 2 - (トリメチルシリル)トリシラン (0.18 g、0.73 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230.9 mg、2.18 mmol) および Ir [df (CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub> (dtbpy) PF<sub>6</sub> (8 mg、0.01 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加して、混合物 A を得た。Dtbpy (1 mg、0.004 mmol) および 1, 2 - ジメトキシエタンジクロロニッケル (1 mg、0.004 mmol) を、DME (1 mL) にアルゴン雰囲気下で溶解して、混合物 B を得た。次いで混合物 B を混合物 A に、アルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を撹拌し、34 W 青色 LED を 3 時間照射した。反応溶液を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (2/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert - ブチル 4 - [5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色 (35 mg、7%) として得られた; LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M + 1 - 15]<sup>+</sup> の計算値 365, 367 (3 : 1), 実測値 365, 367 (3 : 1). 20

30

【0453】

ステップ c :

tert - ブチル 4 - [5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート (35 mg、0.09 mmol) の DCM (1 mL) 中撹拌溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で精製した: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A : 20 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 9 分で 25% B から 40% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 7.67 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 29 (4 - クロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェノール) をオフ 40

ホワイト色の固体として得た (8.8 mg、32%): LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO [M + 1]<sup>+</sup> の計算値: 280, 282 (3 : 1), 実測値 280, 282 (3 : 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 2H).

【0454】

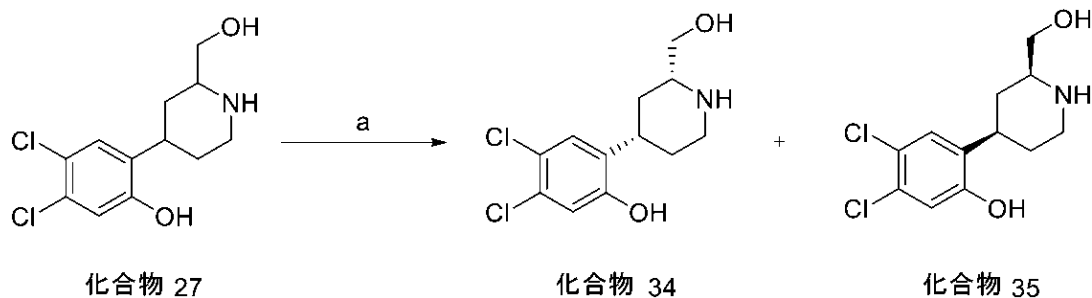
[実施例 26]

化合物 34 (4, 5 - ジクロロ - 2 - ((2R, 4S) - rel - 2 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 4 - イル)フェノール異性体 1) および化合物 35 (4, 5 - ジクロロ - 2 - ((2R, 4S) - rel - 2 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 4 - イル)フェノール異性体 2)

50

【 0 4 5 5 】

【 化 1 1 2 】



10

化合物 3 4 および 3 5 に対して、絶対配置を任意に割り当てた。

【 0 4 5 6 】

ステップ a :

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ( 化合物 2 7 、 実施例 2 4 ) ( 2 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) を、以下の条件を用いたキラル分取 H P L C によって分離した : カラム : C h i r a l p a k A D - H 、 2 . 0 c m I . D . x 2 5 c m ; 移動相 A : H e x ( + 0 . 1 % D E A ) - H P L C ; 移動相 B : E t O H - H P L C ; 流量 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 7 分 で 2 0 % B から 2 0 % B ; 検出器 : U V : 2 2 0 / 2 5 4 n m ; 保持時間 : R T <sub>1</sub> : 8 . 2 4 分 ; R T <sub>2</sub> : 1 3 . 4 4 分 ; 温度 : 2 5 .

20

【 0 4 5 7 】

より速く溶出するエナンチオマー、化合物 3 4 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ( 2 R , 4 R ) - r e l - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノール異性体 1 ) を、8 . 2 4 分 で、オフホワイト色の固体 ( 5 m g 、 2 5 % ) として得た : L C M S ( E S I ) C <sub>12</sub>H <sub>15</sub>Cl <sub>2</sub>NO <sub>2</sub>[ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 : 2 7 6 , 2 7 8 ( 3 : 2 ) , 実測値 2 7 6 , 2 7 8 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 7 . 2 3 ( s , 1 H ) , 6 . 8 8 ( s , 1 H ) , 3 . 9 3 ( d d , J = 1 1 . 2 , 9 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 6 3 ( d d , J = 1 1 . 2 , 5 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 2 9 - 3 . 1 6 ( m , 2 H ) , 3 . 1 1 - 3 . 0 0 ( m , 1 H ) , 3 . 0 0 - 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 1 . 9 3 - 1 . 6 5 ( m , 4 H ) .

30

【 0 4 5 8 】

より遅く溶出するエナンチオマー、化合物 3 5 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ( 2 R , 4 S ) - r e l - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 4 - イル ) フェノール異性体 2 ) を、1 3 . 4 4 分 で、オフホワイト色の固体 ( 6 m g 、 3 0 % ) として得た : L C M S ( E S I ) C <sub>12</sub>H <sub>15</sub>Cl <sub>2</sub>NO <sub>2</sub>[ M + 1 ] <sup>+</sup> の計算値 : 2 7 6 , 2 7 8 ( 3 : 2 ) , 実測値 2 7 6 , 2 7 8 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 7 . 2 3 ( s , 1 H ) , 6 . 8 8 ( s , 1 H ) , 3 . 9 3 ( d d , J = 1 1 . 2 , 9 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 6 3 ( d d , J = 1 1 . 2 , 5 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 2 9 - 3 . 1 5 ( m , 2 H ) , 3 . 1 1 - 2 . 9 9 ( m , 1 H ) , 2 . 9 8 - 2 . 8 9 ( m , 1 H ) , 1 . 9 5 - 1 . 6 5 ( m , 4 H ) .

【 0 4 5 9 】

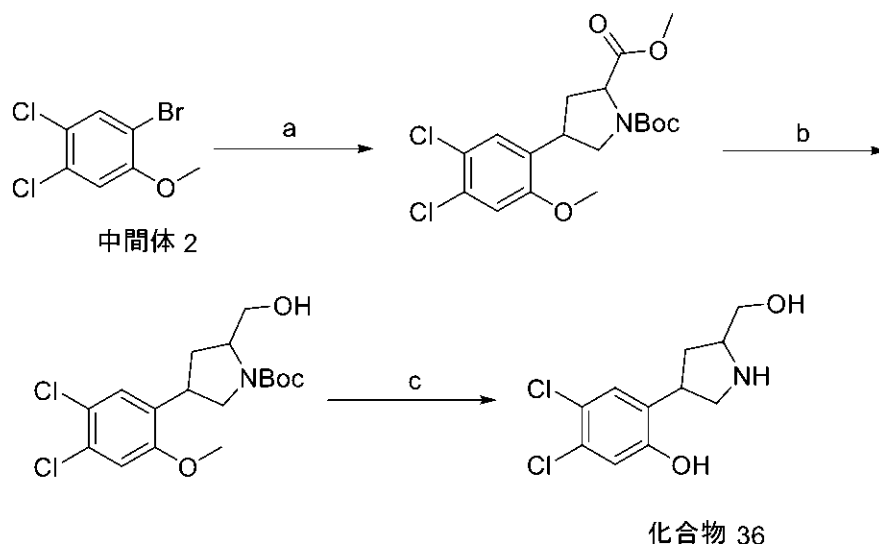
[ 実施例 2 7 ]

化合物 3 6 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ) フェノール )

【 0 4 6 0 】

40

## 【化 1 1 3】



10

## 【0 4 6 1】

## ステップ a :

中間体 2 (0.50 g、1.97 mmol) および 1-tert-ブチル 2-メチル 4-プロモピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (0.61 g、1.97 mmol) の DME (5 mL) 中攪拌溶液に、 $\text{Ir}[\text{F}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})\text{PF}_6$  (22 mg、0.02 mmol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチル-2-(トリメチルシリル)トリシラン (0.49 g、1.97 mmol) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.42 g、3.94 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加して、混合物 A を得た。Dtbppy (3 mg、0.01 mmol) および 1,2-ジメトキシエタンジヒドロクロリドニッケル (2 mg、0.01 mmol) を DME (2 mL) にアルゴン雰囲気下で溶解して、混合物 B を得た。次いで、混合物 B を混合物 A にアルゴン雰囲気下で添加して、得られた混合物を攪拌し、34W 青色 LED を 2 時間照射した。反応混合物を水 (50 mL) の中に注ぎ入れ、EA (3 × 50 mL) で抽出した。水溶液を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、1-tert-ブチル 2-メチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.23 g、29%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_5[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：404, 406 (3 : 2), 実測値 404, 406 (3 : 2).

20

30

## 【0 4 6 2】

## ステップ b :

1-tert-ブチル 2-メチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (0.15 g、0.37 mmol) の THF (2 mL) 中攪拌溶液に、DIBAL-H (1.14 mL、1.13 mmol、トルエン中 1 M) を 0 で、窒素雰囲気下で滴加した。得られた溶液を室温で 5 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応物を水 (20 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を EA (4 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert-ブチル 4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートが黄色の油状物 (50 mg、36%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：376, 378 (3 : 2), 実測値 376, 378 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.16-3.80 (m, 4H), 3.82-

40

50

3.53 (m, 4H), 2.32-2.04 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0463】

ステップc:

DCM (1 mL) 中の tert - ブチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (50 mg、0.13 mmol) の攪拌混合物に、 $\text{BBr}_3$  (0.27 g、1.06 mmol) を 0 で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (2 mL) で、室温でクエンチした。混合物を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で pH 7 に中和した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm x 250 mm; 移動相 A: 水 (+ 0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL / 分; 勾配: 6.5 分で 20% B から 70% B; 検出器: UV 254 / 210 nm; 保持時間: 5.03 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 36 (4, 5 - ジクロロ - 2 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) フェノール) を灰色の固体として得た (13.9 mg、28%): LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値: 262, 264 (3:2), 実測値 262, 264 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 2.43-2.13 (m, 2H).

10

【0464】

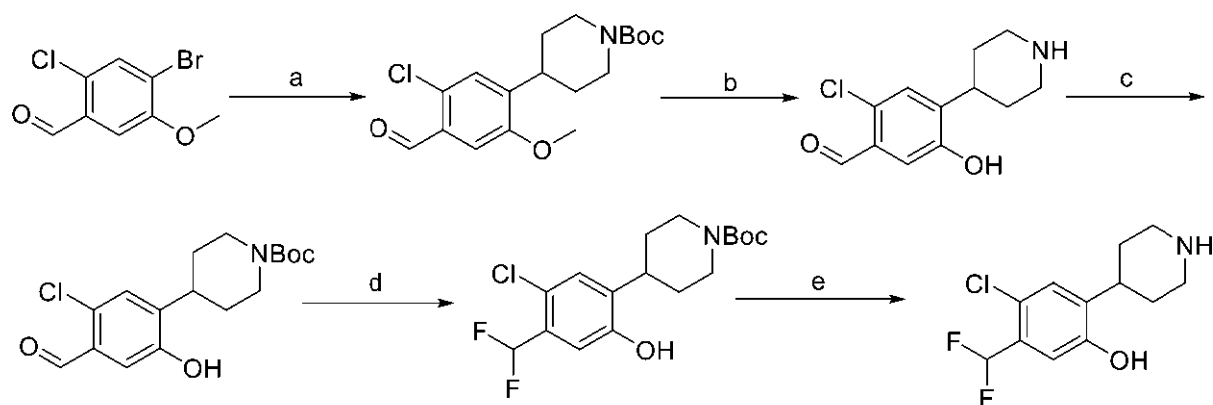
[実施例 28]

化合物 41 (4 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

20

【0465】

【化 114】



化合物 41

30

【0466】

ステップ a:

4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - メトキシベンズアルデヒド (0.56 g、2.24 mmol) および tert - ブチル 4 - ブロモピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.71 g、2.69 mmol) の DME (5 mL) 中溶液に、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチル - 2 - (トリメチルシリル) トリシラン (0.56 g、2.24 mmol)、 $\text{Ir}[\text{F}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY})\text{PF}_6$  (25 mg、0.02 mmol) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.48 g、4.49 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加して、混合物 A を得た。Dtbbpy (3 mg、0.01 mmol) および 1, 2 - ジメトキシエタンジヒドロクロリドニッケル (3 mg、0.01 mmol) を DME (1 mL) にアルゴン雰囲気下で溶解して、混合物 B を得た。次いで、混合物 B を混合物 A にアルゴン雰囲気下で添加し、得られた混合物を攪拌し、34 W 青色 LED を 2 時間照射した。反応

40

50

混合物を水 (50 mL) の中に注ぎ入れ、EA (3 × 50 mL) で抽出した。水溶液を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (8/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert-ブチル 4-(5-クロロ-4-ホルミル-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.30 g、34%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub> [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：339, 341 (3 : 1), 実測値 339, 341 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

10

【0467】

ステップ b :

tert-ブチル 4-(5-クロロ-4-ホルミル-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.30 g、0.85 mmol) の DCM (1 mL) 中攪拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (1.27 g、5.09 mmol) を 0 で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を、室温で、水 (20 mL) でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 35% ACN (+ 0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、2-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-4-イル)ベンズアルデヒドが無色の油状物 (0.10 g、34%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：240, 242 (3 : 1), 実測値 240, 242 (3 : 1).

20

【0468】

ステップ c :

DCM (3 mL) 中の 2-クロロ-5-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-4-イル)ベンズアルデヒド (0.20 g、0.83 mmol) および Boc<sub>2</sub>O (0.27 g、1.25 mmol) の攪拌混合物に、Et<sub>3</sub>N (0.17 g、1.67 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。水溶液を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert-ブチル 4-(5-クロロ-4-ホルミル-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートが黄色の油状物 (0.12 g、38%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub> [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：325, 327 (3 : 1), 実測値 325, 327 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

30

【0469】

ステップ d :

tert-ブチル 4-(5-クロロ-4-ホルミル-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、0.09 mmol) の DCM (1 mL) 中攪拌溶液に、DAST (43 mg、0.26 mmol) を 0 で添加した。反応物を 2 時間室温で攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert-ブチル 4-[5-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-ヒドロキシフェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートが黄色の油状物 (20 mg、56%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：347, 349 (3 : 1), 実測値 347, 349 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (t, J = 54.9 Hz, 1H),

40

50

4.38-4.20 (m, 2H), 2.93-2.65 (m, 3H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

【0470】

ステップ e :

tert - ブチル 4 - [ 5 - クロロ - 4 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 20 mg、0.06 mmol ) の TFA ( 1 mL ) および DCM ( 1 mL ) 中溶液を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X Bridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：20 mmol / L の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を有する水、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：6.5 分で 35 % B から 65 % B；検出器：UV 254 / 210 nm；保持時間：5.41 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 41 ( 4 - クロロ - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 10 mg、65.67 % )：LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> の計算値：262, 264 (3 : 1), 実測値 262, 264 (3 : 1)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 3.07-2.86 (m, 3H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 2H).

10

【0471】

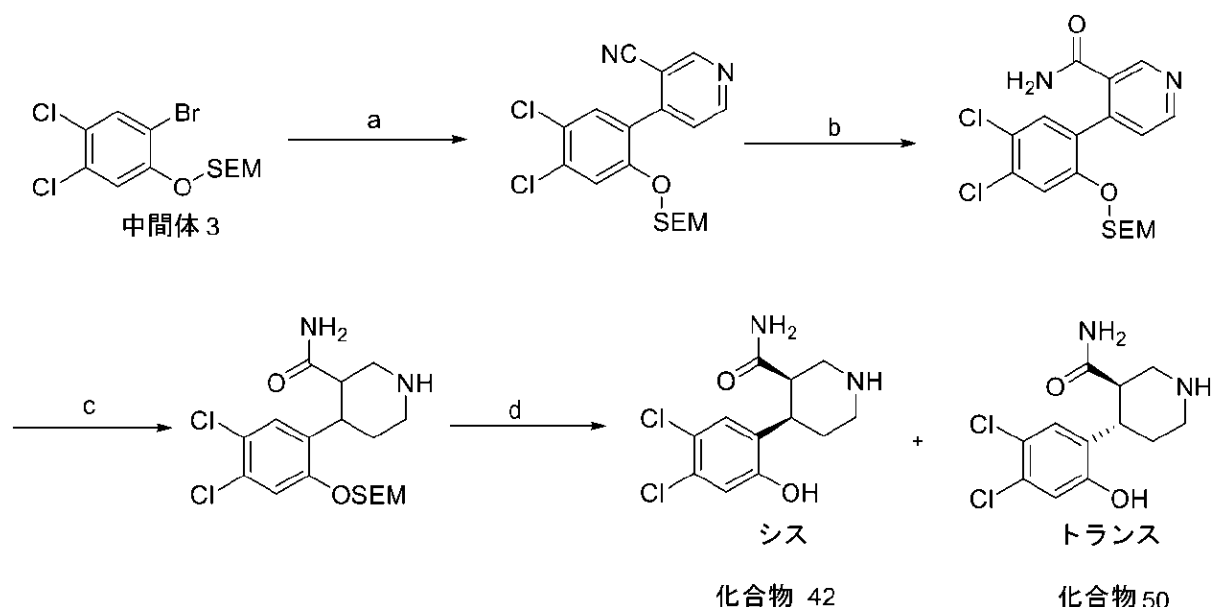
[実施例 29]

化合物 42 ( (3R, 4R) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ) および化合物 50 ( (3R, 4S) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド )

20

【0472】

【化 115】



30

40

【0473】

ステップ a :

1, 4 - ジオキサン ( 16 mL ) および水 ( 4 mL ) 中の [ 2 - [ ( 2 - ブロモ - 4, 5 - ジクロロフェノキシ ) メトキシ ] エチル ] トリメチルシラン ( 中間体 3 ) ( 2.62 g、7.04 mmol )、4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 1.90 g、8.45 mmol )、Pd ( クロチル ) ( John Phos ) Cl ( 0.35 g、0.70 mmol ) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2.20 g、21.12 mmol ) の混合物を、80 で 3 時間、窒素雰

50

雰囲気下で撹拌した。反応混合物を室温に冷却させ、水 (50 mL) で希釈し、EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (2/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピリジン - 3 - カルボニトリルが淡黄色の油状物 (0.99 g、32%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 395, 397 (3 : 2), 実測値 395, 397 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.98 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.99-0.86 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 9H).

10

## 【0474】

## ステップ b :

MeOH (10 mL) 中の 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピリジン - 3 - カルボニトリル (0.80 g、2.02 mmol) および NaOH (0.81 g、20.23 mmol) の混合物に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.69 g、20.23 mmol、30%) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) でクエンチし、EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/3) を溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミドが淡黄色の油状物 (0.73 g、70%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 413, 415 (3 : 2), 実測値 413, 415 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.69 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

20

## 【0475】

## ステップ c :

MeOH (5 mL) 中の 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (0.73 g、1.77 mmol) の混合物に、HCl 水溶液 (6 N、0.5 mL) を室温で添加した。反応物を、水素 (50 atm) 雰囲気下、30 で 5 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 8 に調整した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミドを得 (0.93 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した: LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 419, 421 (3 : 2), 実測値 419, 421 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.86 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

30

40

## 【0476】

## ステップ d :

4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド (80 mg、0.19 mmol) の DCM (1 mL) 中撹拌溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を THF (1 mL) に溶解し、NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (0.5 mL、30%) を添加した。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD、Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm

50

m ; 移動相 A : 20 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B :  $\text{ACN}$  ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 8 分で 19 % B から 26 % B ; 検出器 : UV 254 / 220 nm ; 保持時間 :  $\text{RT}_1$  : 6.38 分、 $\text{RT}_2$  : 6.45 分。6.38 分で所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 42 ( (3R, 4R) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド (シス異性体) ) をオフホワイト色の固体として得た (14.2 mg、26 %) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 289, 291 (3 : 2), 実測値 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.54-3.36 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.62-2.39 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H). 6.45 分で所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 50 ( (3R, 4S) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド (トランス異性体) ) をオフホワイト色の固体として得た (1.5 mg、3 %) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 289, 291 (3 : 2), 実測値 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.27 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.29-3.06 (m, 3H), 2.96-2.66 (m, 3H), 1.87-1.61 (m, 2H).

10

【0477】

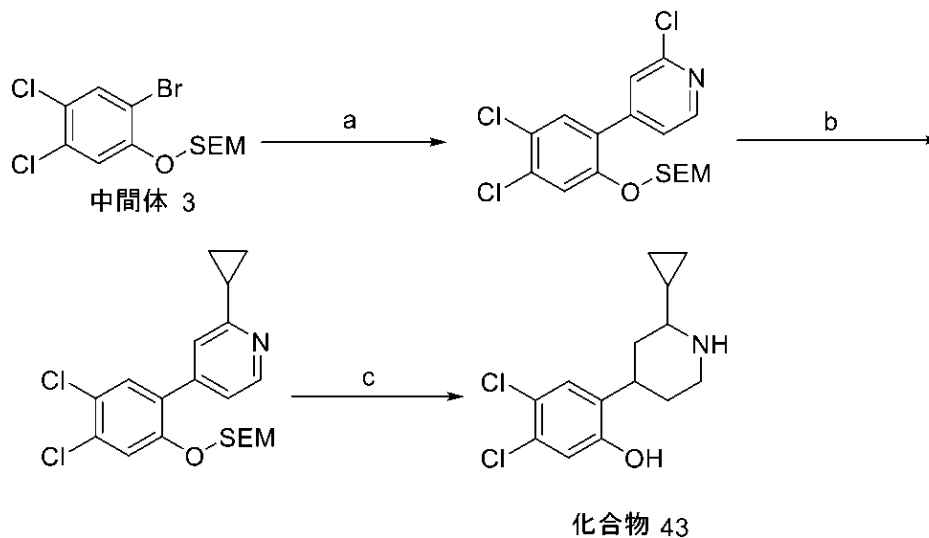
[実施例 30]

化合物 43 (4, 5 - ジクロロ - 2 - (2 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェノール)

20

【0478】

【化 116】



30

【0479】

ステップ a :

40

中間体 3 (2.00 g、5.37 mmol) および 2 - クロロ - 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (1.54 g、6.45 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (25 mL) および水 (5 mL) 中攪拌溶液に、Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (0.39 g、0.54 mmol) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.70 g、16.11 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加した。反応物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応物を EA (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。溶液を、EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (8 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - クロロ - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル

50



）ピリジンが淡黄色の油状物（1.70 g、78%）として得られた：LCMS (ESI)  $C_{17}H_{20}Cl_3NO_2Si$   $[M + H]^+$  の計算値：404, 406 (3 : 2), 実測値404, 406 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.45 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

【0480】

ステップb:

2 - クロロ - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピリジン (0.50 g、1.24 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (0.16 g、1.85 mmol) のトルエン (5 mL) および水 (1 mL) 中 10  
 攪拌溶液に、トリシクロヘキシルホスファン (35 mg、0.12 mmol)、 $K_3PO_4$  (0.52 g、2.47 mmol) および (アセチルオキシ) パラジオアセテート (28 mg、0.12 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加した。反応物を90 で16時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応物をEA (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。水溶液をEA (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (3/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - (4 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) - 2 - シクロプロピルピリジンが淡黄色の油状物 (80 mg、16%) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{20}H_{25}Cl_2NO_2Si$   $[M + H]^+$  の計算値：410, 412 (3 : 2), 実測値410, 412 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.48 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 4H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

10

20

【0481】

ステップc:

2 - シクロプロピル - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピリジン (40 mg、0.10 mmol) のMeOH (3 mL) 中攪拌溶液に、 $PtO_2$  (22 mg、0.10 mmol) およびHCl水溶液 (6 N、0.3 mL) を室温で添加した。反応物を30 で16時間、水素雰囲気下 (50 atm) で攪拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム100、10  $\mu m$ 、19 mm x 250 mm; 移動相A：10 mmol/L  $NH_4HCO_3$  を含む水、移動相B：ACN; 流量：25 mL/分; 勾配：6.5分で40% Bから80% B; 検出器：UV254/210 nm; 保持時間：5.25分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物43 (4, 5 - ジクロロ - 2 - (2 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (21.3 mg、76%) : LCMS (ESI)  $C_{14}H_{17}Cl_2NO$   $[M + H]^+$  の計算値：286, 288 (3 : 2), 実測値286, 288 (3 : 2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.19 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 1H), 2.04-1.77 (m, 3H), 1.70-1.39 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.38-0.18 (m, 2H).

30

40

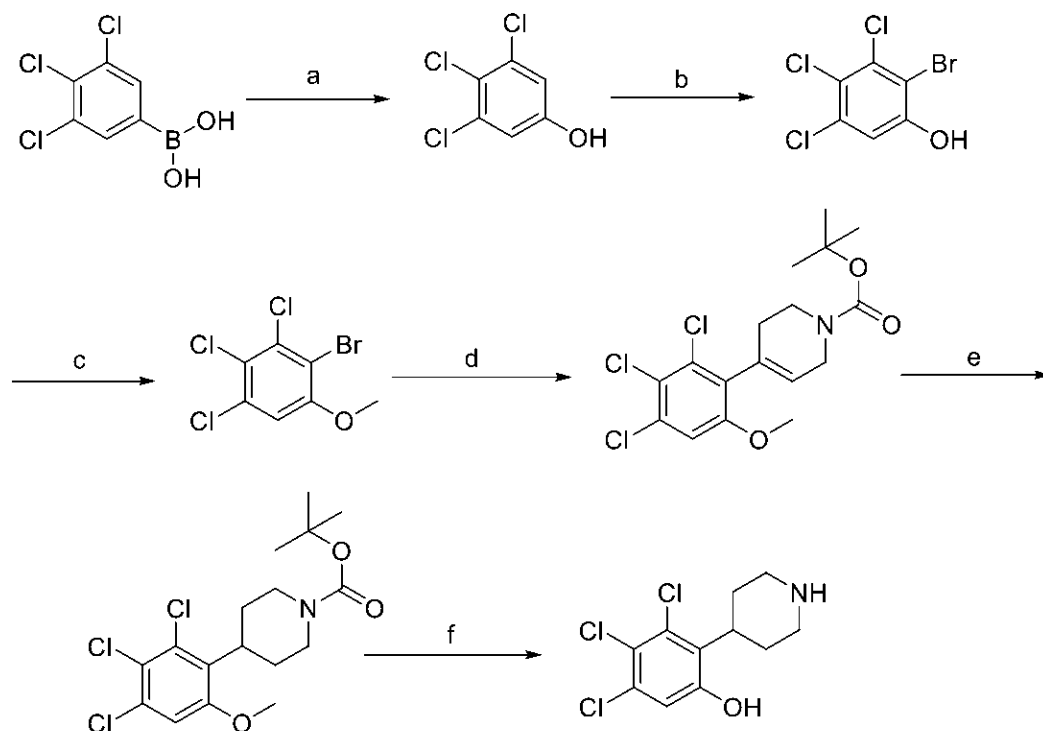
【0482】

[実施例31]

化合物44 (3, 4, 5 - トリクロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

【0483】

## 【化 1 1 7】



化合物 44

## ステップ a :

(3, 4, 5 - トリクロロフェニル) ボロン酸 (5.00 g、22.20 mol) の THF (15 mL) 中撹拌溶液に、 $H_2O_2$  (1.51 g、44.39 mmol、30%) および NaOH (1.78 g、44.39 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を、室温で、水 (50 mL) でクエンチした。HCl 水溶液 (6 N) を用いて混合物を pH 3 に酸性化した。得られた混合物を EA (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (5 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3, 4, 5 - トリクロロフェノールが淡黄色の固体 (4.60 g、100%) として得られた：LCMS (ESI)  $C_6H_3Cl_3O$  [M - H]<sup>+</sup> の計算値：195, 197, 199 (3 : 3 : 1), 実測値 195, 197, 199 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 6.92 (s, 2H).

## 【0484】

## ステップ b :

3, 4, 5 - トリクロロフェノール (4.60 g、23.30 mol) の AcOH (20 mL) 中撹拌溶液に、 $Br_2$  (3.70 g、23.15 mol) を室温で、アルゴン雰囲気下で滴加した。反応物を飽和  $Na_2SO_3$  水溶液 (50 mL) でクエンチした。混合物を EA (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 80 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (15 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - ブロモ - 3, 4, 5 - トリクロロフェノールがオフホワイト色の固体 (2.40 g、37%) として得られた：LCMS (ESI)  $C_6H_2BrCl_3O$  [M - H]<sup>+</sup> の計算値：273, 275, 277 (1 : 2 : 1), 実測値 273, 275, 277 (1 : 2 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.43 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

## 【0485】

## ステップ c :

2 - ブロモ - 3 , 4 , 5 - トリクロロフェノール ( 2 . 4 0 g 、 8 . 6 9 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 2 . 4 0 g 、 1 7 . 3 7 m m o l ) の DMF ( 1 5 m L ) 中撹拌溶液に、MeI ( 3 . 7 0 g 、 2 6 . 0 7 m m o l ) を室温で添加した。反応物を 5 0 で 1 時間撹拌した。反応物を EA ( 8 0 m L ) および水 ( 8 0 m L ) で希釈した。分配した水溶液を EA ( 3 × 8 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 6 × 5 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 1 5 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - ブロモ - 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 1 - メトキシベンゼンがオフホワイト色の固体 ( 1 . 8 0 g 、 7 1 % ) として得られた:  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 6.98 ( s , 1 H ) , 3.94 ( s , 3 H ) .

10

## 【 0 4 8 6 】

## ステップ d :

水 ( 0 . 5 m L ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中の 2 - ブロモ - 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 1 - メトキシベンゼン ( 0 . 1 0 g 、 0 . 3 4 4 m m o l ) および tert - ブチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 2 g 、 0 . 3 4 m m o l ) および  $Na_2CO_3$  ( 0 . 1 1 g 、 1 . 0 4 m m o l ) の混合物に、Pd ( d p p f )  $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 2 8 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。混合物を 8 0 で 8 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水 ( 3 0 m L ) の中に注ぎ入れ、EA ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 3 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 6 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の半固体 ( 0 . 2 3 g 、 8 0 % ) として得られた: LCMS (ESI)  $C_{17}H_{20}Cl_3NO_3$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値: 377, 379, 381 (3 : 3 : 1), 実測値: 377, 379, 381 (3 : 3 : 1);  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 6.94 ( s , 1 H ) , 5.55 ( s , 1 H ) , 4.07 ( s , 2 H ) , 3.80 ( s , 3 H ) , 3.74-3.54 ( m , 2 H ) , 2.37-2.15 ( m , 2 H ) , 1.52 ( s , 9 H ) .

20

## 【 0 4 8 7 】

## ステップ e :

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) の MeOH ( 2 m L ) 中溶液に、PtO<sub>2</sub> ( 1 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を室温で、水素雰囲気下 ( 1 . 5 a t m ) 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色の固体として得た ( 4 8 m g 、 9 6 % ) : LCMS (ESI)  $C_{17}H_{22}Cl_3NO_3$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値: 379, 381, 383 (3 : 3 : 1), 実測値 379, 381, 383 (3 : 3 : 1);  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 6.92 ( s , 1 H ) , 4.23 ( d , J = 13.2 H z , 2 H ) , 3.82 ( s , 3 H ) , 3.58-3.37 ( m , 1 H ) , 2.79 ( t , J = 12.9 H z , 2 H ) , 2.41-2.18 ( m , 2 H ) , 1.65-1.53 ( m , 2 H ) , 1.52 ( s , 9 H ) .

30

40

## 【 0 4 8 8 】

## ステップ f :

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 4 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) の DCM ( 1 m L ) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> ( 0 . 3 0 g 、 1 . 1 9 m m o l ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を、水 ( 1 m L ) でクエンチし、混合物を、飽和  $NaHCO_3$  水溶液で pH 7 ~ 8 に調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 1 0 0 、 1 0 μ m 、 1 9 m m × 2 5 0 m m ; 移動相 A : 水 ( + 0 . 0 5 % T F A ) 、 移

50

動相 B : A C N ; 流量 : 2 5 m L / 分 ; 勾配 : 5 . 3 分で 3 0 % B から 4 0 % B ; 検出器 : U V 2 5 4 / 2 1 0 n m ; 保持時間 : 4 . 6 5 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 4 4 ( 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 1 1 . 9 m g 、 2 ステップ全体で 2 4 % ) : LCMS ( ESI )  $C_{11}H_{12}Cl_3NO$   $[M + H]^+$  の計算値 : 280, 282, 284 ( 3 : 3 : 1 ), 実測値 280, 282, 284 ( 3 : 3 : 1 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 6.97 ( s, 1H ), 3.68 ( t,  $J = 12.7$  Hz, 1H ), 3.49 ( d,  $J = 12.7$  Hz, 2H ), 3.19-3.01 ( m, 2H ), 2.85-2.65 ( m, 2H ), 1.83 ( d,  $J = 14.2$  Hz, 2H ).

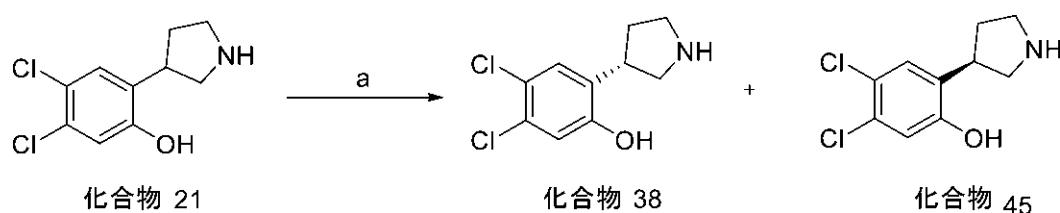
【 0 4 8 9 】

[ 実施例 3 2 ]

化合物 3 8 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェノール、異性体 1 ) および化合物 4 5 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェノール、異性体 2 )

【 0 4 9 0 】

【 化 1 1 8 】



化合物 3 8 および 4 5 に対して、絶対配置を任意に割り当てた。

【 0 4 9 1 】

ステップ a :

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェノール ( 4 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) ( 化合物 2 1 、 実施例 2 1 ) を、以下の条件を用いた分取 S F C によって分離した : カラム : L u x 5 u セルロース - 4 、 A X I A P a c k e d 、 2 . 1 2 x 2 5 c m 、 5 μ m ; 移動相 A :  $CO_2$  、 移動相 B : M e O H ( + 0 . 1 % D E A ) - H P L C ; 流量 : 4 5 m L / 分 ; 勾配 : 2 5 % B ; 検出器 : U V : 2 2 0 / 2 5 4 n m ; 保持時間 :  $RT_1$  : 6 . 9 5 分 ;  $RT_2$  : 7 . 5 9 分 ; 注入量 : 0 . 5 m L ; ラン回数 : 1 2 .

【 0 4 9 2 】

より速く溶出するエナンチオマー、化合物 3 8 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェノール異性体 1 ) を、6 . 9 5 分で、オフホワイト色の固体 ( 9 . 6 m g 、 2 4 % ) として得た : LCMS ( ESI )  $C_{10}H_{11}Cl_2NO$   $[M + H]^+$  の計算値 : 232, 234 ( 3 : 2 ), 実測値 232, 234 ( 3 : 2 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.14 ( s, 1H ), 6.81 ( s, 1H ), 3.52-3.42 ( m, 1H ), 3.39-3.35 ( m, 1H ), 3.27 ( dd,  $J = 10.9, 7.8$  Hz, 1H ), 3.09-2.97 ( m, 2H ), 2.37-2.28 ( m, 1H ), 2.01-1.88 ( m, 1H ).

【 0 4 9 3 】

より遅く溶出するエナンチオマー、化合物 4 5 ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( ピロリジン - 3 - イル ) フェノール異性体 2 ) を、7 . 5 9 分で、オフホワイト色の固体 ( 1 2 . 6 m g 、 3 2 % ) として得た : LCMS ( ESI )  $C_{10}H_{11}Cl_2NO$   $[M + H]^+$  の計算値 : 232, 234 ( 3 : 2 ), 実測値 232, 234 ( 3 : 2 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.14 ( s, 1H ), 6.81 ( s, 1H ), 3.52-3.42 ( m, 1H ), 3.39-3.34 ( m, 1H ), 3.27 ( dd,  $J = 10.9, 7.8$  Hz, 1H ), 3.09-2.97 ( m, 2H ), 2.38-2.26 ( m, 1H ), 2.00-1.87 ( m, 1H ).

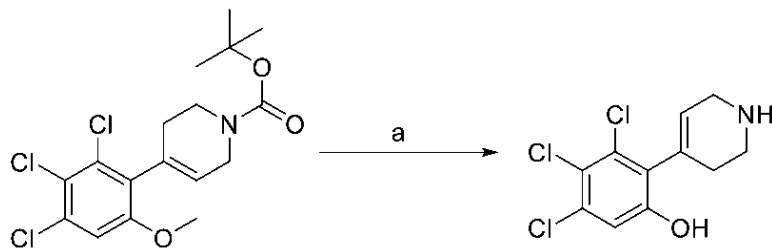
【 0 4 9 4 】

[ 実施例 3 3 ]

化合物 4 6 ( 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) フェノール )

【 0 4 9 5 】

【 化 1 1 9 】



化合物 46

10

【 0 4 9 6 】

ステップ a :

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 3 1 、 ステップ d ) ( 50 mg 、 0 . 13 mmol ) の DCM ( 1 mL ) 中溶液に、BBr<sub>3</sub> ( 0 . 30 g 、 1 . 197 mmol ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 ( 1 mL ) でクエンチし、混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 ~ 8 に調整した。混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100 、 10 μm 、 19 mm × 250 mm ; 移動相 A : 水 ( + 0 . 05 % TFA ) ; 移動相 B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 6 . 5 分で 24 % B から 48 % B ; 検出器 : UV 254 / 210 nm ; 保持時間 : 5 . 68 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 46 ( 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 6 . 9 mg 、 14 % ) : LCMS ( ESI ) C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>NO [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 278 , 280 , 282 ( 3 : 3 : 1 ) , 実測値 278 , 280 , 282 ( 3 : 3 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) 7.02 ( s , 1H ) , 5.77-5.67 ( m , 1H ) , 3.91-3.83 ( m , 2H ) , 3.47 ( t , J = 6.1 Hz , 2H ) , 2.65-2.52 ( m , 2H ) .

20

【 0 4 9 7 】

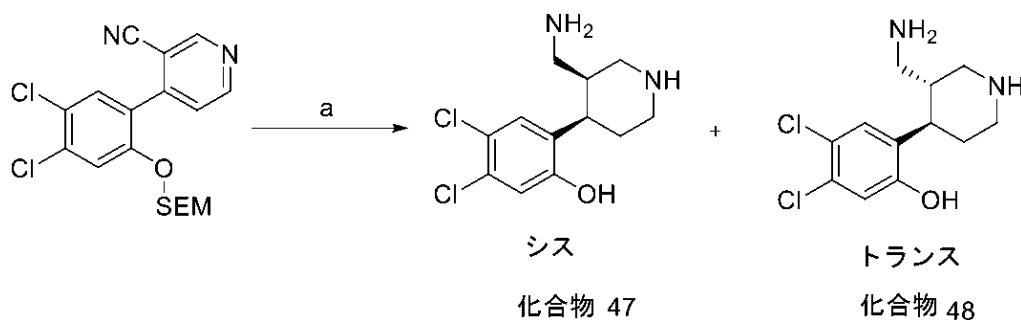
30

[ 実施例 3 4 ]

化合物 47 ( ( 3 R , 4 S ) - rel - 2 - [ 3 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 4 , 5 - ジクロロフェノール ) および化合物 48 ( ( 3 R , 4 R ) - rel - 2 - [ 3 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 4 , 5 - ジクロロフェノール )

【 0 4 9 8 】

【 化 1 2 0 】



40

【 0 4 9 9 】

ステップ a :

MeOH ( 5 mL ) 中の 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) ピリジン - 3 - カルボニトリル ( 実施例 2 9 、 ステップ

50

a) (0.10 g、0.25 mmol) および  $\text{PtO}_2$  (12 mg、0.05 mmol) の混合物に、HCl 水溶液 (6 N、0.5 mL) を室温で添加した。反応物を 6.5 時間 30 で、水素雰囲気下 (50 atm) で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で pH 8 に調整した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XSelect CSH Prep  $\text{C}_{18}$  OBD カラム、 $19 \times 250$  mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A：水 (+0.05 % TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：18 分で 10 % B から 25 % B；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：RT1：14.2 分、RT2：15.0 分；14.2 分で所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 47 ((3R, 4S) - rel - 2 - [3 - (アミノメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 4, 5 - ジクロロフェノール (シス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (4.2 mg、6 %)：LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：275, 277 (3 : 2), 実測値 275, 277 (3 : 2)； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.21 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 3H), 2.54-2.38 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 3H). 15.0 分で所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 48 ((3R, 4R) - rel - 2 - [3 - (アミノメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 4, 5 - ジクロロフェノール (トランス異性体)) を褐色の固体として得た (2.3 mg、3 %)：LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：275, 277 (3 : 2), 実測値 275, 277 (3 : 2)； $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.23 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.74-3.55 (m, 3H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.6, 3.2$  Hz, 1H), 2.37-2.17 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H).

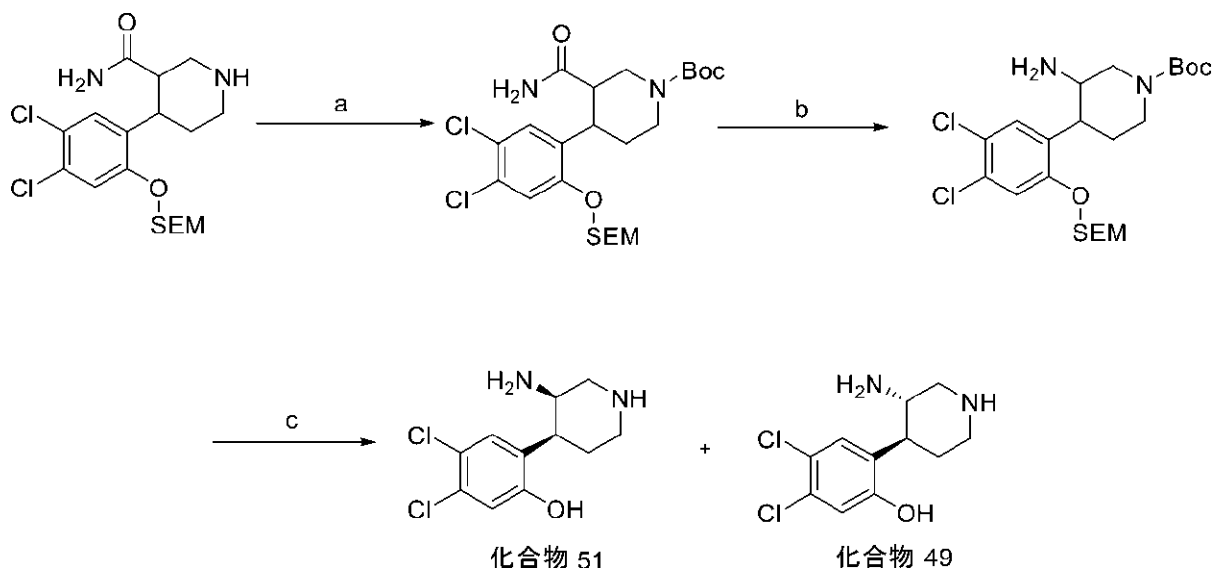
【0500】

[実施例 35]

化合物 49 ((3R, 4R) - rel - 2 - (3 - アミノピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジクロロフェノール) および化合物 51 ((3R, 4S) - rel - 2 - (3 - アミノピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジクロロフェノール)

【0501】

【化 121】



【0502】

ステップ a：

4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ] フェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 29、ステップ c) (0.11 g、0

． 26 mmol ) および  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 53 mg、 0.53 mmol ) の  $\text{DCM}$  ( 3 mL ) 中  
 攪拌溶液に、  $\text{Boc}_2\text{O}$  ( 84 mg、 0.39 mmol ) を室温で添加した。反応物を室  
 温で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 50 mL ) で希釈した。水溶液を  $\text{EA}$  (  $3 \times 50 \text{ mL}$  )  
 で抽出した。合わせた有機層をブライン (  $2 \times 50 \text{ mL}$  ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、  $\text{PE} / \text{EA}$  ( 8 / 1 ) で溶  
 出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、 *tert* - ブチル 3 -  
 カルバモイル - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ]  
 メトキシ ] フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体 ( 0 .  
 11 g、 81 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup> の計  
 算値 : 519, 521 ( 3 : 2 ) , 実測値 : 519, 521 ( 3 : 2 ) .

10

## 【 0503 】

## ステップ b :

$\text{ACN}$  ( 2 mL ) および水 ( 0.5 mL ) 中の *tert* - ブチル 3 - カルバモイル - 4  
 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニ  
 ル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 95 mg、 0.18 mmol ) および  $\text{KOH}$  ( 46 mg、  
 0.82 mmol ) の攪拌混合物に、 1 , 3 - ジブロモ - 5 , 5 - ジメチルイ  
 ミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 29 mg、 0.10 mmol ) を 0 で添加した。反応  
 物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{DCM} / \text{MeOH}$   
 ( 10 / 1、  $3 \times 30 \text{ mL}$  ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥さ  
 せ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、 *tert* - ブチル 3 - アミノ - 4 - ( 4 , 5 -  
 ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) ピペリ  
 ジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色の固体として得 ( 0.15 g、粗製物 )、これをさら  
 に精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI)  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup>  
 の計算値 : 491, 493 ( 3 : 2 ) , 実測値 491, 493 ( 3 : 2 ) .

20

## 【 0504 】

## ステップ c :

$\text{DCM}$  ( 1 mL ) 中の *tert* - ブチル 3 - アミノ - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリ  
 メチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキ  
 シレート ( 0.15 g、 0.31 mmol ) の攪拌混合物に、  $\text{TFA}$  ( 1 mL ) を室温で  
 添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の  
 条件を用いた分取  $\text{HPLC}$  によって精製した : カラム : *Sunfire Prep C<sub>18</sub>*  
 $\text{OBD}$  カラム、  $10 \mu\text{m}$ 、  $19 \times 250 \text{ mm}$  ; 移動相 A : 水 ( + 0.05 %  $\text{TFA}$  )  
 、 移動相 B :  $\text{ACN}$  ; 流量 :  $20 \text{ mL} / \text{分}$  ; 勾配 : 8 分で 13 % B から 20 % B ; 検出器  
 :  $\text{UV } 254 / 220 \text{ nm}$  ; 保持時間 :  $\text{RT}_1$  : 6.37 分 ;  $\text{RT}_2$  : 7.05 分。 6 .  
 37 分で所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 49 ( ( 3 R ,  
 4 R ) - *rel* - 2 - ( 3 - アミノピペリジン - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジクロロフェノ  
 ール ( トランス異性体 ) ) を淡黄色の固体として得た ( 5.8 mg、 2 ステップ全体で 2  
 3 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup> の計算値 : 261, 263 ( 3 : 2 ) , 実測  
 値 : 261, 263 ( 3 : 2 ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 7.38 ( s, 1H ) , 7.06 ( s,  
 1H ) , 4.24-3.95 ( m, 1H ) , 3.86-3.68 ( m, 1H ) , 3.68-3.51 ( m, 1H ) , 3.24-3.0  
 4 ( m, 2H ) , 2.47-2.23 ( m, 1H ) , 2.18-1.91 ( m, 2H ) . 7 . 05 分で所望の生成物  
 を含む画分を収集して、減圧下で濃縮して、化合物 51 ( ( 3 R , 4 S ) - *rel* -  
 2 - ( 3 - アミノピペリジン - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジクロロフェノール ( シス異性体 ) )  
 を淡黄色の固体として得た ( 15.8 mg、 2 ステップ全体で 17 % ) : LCMS (ESI)  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup> の計算値 : 261, 263 ( 3 : 2 ) , 実測値 : 261, 263 ( 3 : 2  
 ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 7.32 ( s, 1H ) , 7.06 ( s, 1H ) , 4.27-4.16 ( m,  
 1H ) , 3.79-3.57 ( m, 5H ) , 2.68-2.46 ( m, 1H ) , 2.13-1.94 ( m, 1H ) .

30

40

## 【 0505 】

## [ 実施例 36 ]

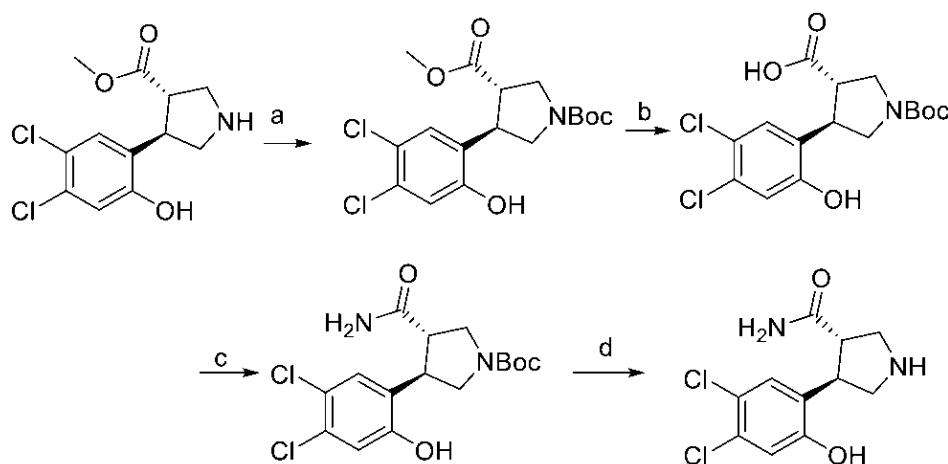
化合物 52 ( ( 3 R , 4 S ) - *rel* - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニ

50

ル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド)

【 0 5 0 6 】

【 化 1 2 2 】



化合物 52

10

【 0 5 0 7 】

20

ステップ a :

DCM (5 mL) 中のメチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキシレートトランス異性体 ( 0 . 3 2 g 、 1 . 1 0 m m o l ) および Boc<sub>2</sub>O ( 0 . 1 4 g 、 0 . 6 6 m m o l ) の攪拌混合物に、Et<sub>3</sub>N ( 0 . 3 5 g 、 3 . 4 2 m m o l ) を室温で添加した。反応物を水 ( 3 0 m L ) で、室温で希釈した。得られた混合物を EA ( 3 × 1 5 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 3 0 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 4 / 1 ) で溶出する分取 TLC によって精製すると、1 - ( tert - ブチル ) 3 - メチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボキシレートトランス異性体が淡黄色の油状物 ( 0 . 1 8 g 、 4 2 % ) として得られた : LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>[M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値 : 375 , 375 ( 3 : 2 ) , 実測値 375 , 375 ( 3 : 2 ) .

30

【 0 5 0 8 】

ステップ b :

1 - ( tert - ブチル ) 3 - メチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボキシレートトランス異性体 ( 0 . 1 0 g 、 0 . 2 6 m m o l ) の MeOH ( 3 m L ) および水 ( 0 . 5 m L ) 中攪拌溶液に、NaOH ( 2 1 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) を室温で添加した。反応物を 4 0 °C で 1 時間攪拌した。反応物を、クエン酸で pH 4 に酸性化した。混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈した。水溶液を EA ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸トランス異性体をオフホワイト色の固体として得 ( 0 . 1 0 g 、 粗製物 ) 、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 376 , 378 ( 3 : 2 ) , 実測値 376 , 378 ( 3 : 2 ) .

40

【 0 5 0 9 】

ステップ c :

1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 0 . 1 0 g 、 0 . 2 7 m m o l ) および EDCI ( 0 . 1 0 g 、 0 . 5 4 m m o l ) の DMF ( 2 m L ) 中攪拌溶液に、HOBt ( 7 3 m

50



g、0.54 mmol) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (71 mg、1.35 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.11 g、1.08 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、水 (30 mL) および EA (30 mL) で希釈した。単離した水溶液を EA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert-ブチル 3-カルバモイル-4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートトランス異性体 (61 mg、2 ステップ全体で 63%) が淡黄色の油状物として得られた: LCMS (ESI)  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値: 375, 377 (3:2), 実測値 375, 377 (3:2).  
【0510】

10

ステップ d:

tert-ブチル 3-カルバモイル-4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートトランス異性体 (61 mg、0.13 mmol) の DCM (2 mL) 中攪拌溶液に、TFA (2 mL) を室温で添加した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep カラム、100、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 20 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6.5 分で 13% B から 26% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 5.35 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 52 ((3R,4S)-rel-4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド (トランス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (18.5 mg、42%): LCMS (ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値: 275, 277 (3:2), 実測値 275, 277 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

20

7.25 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.62 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H).

【0511】

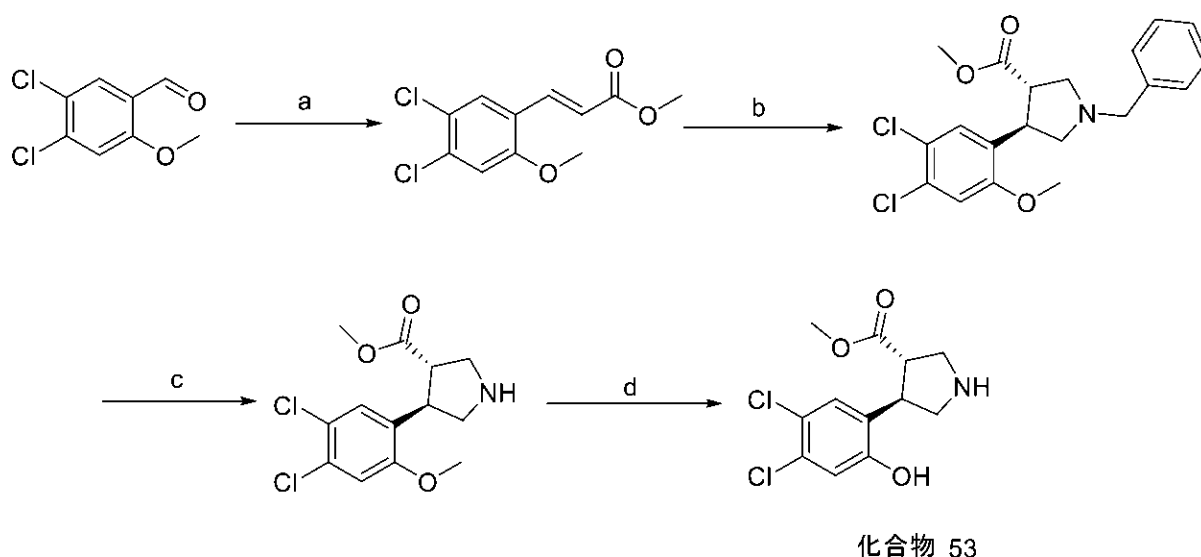
[実施例 37]

化合物 53 ((3R,4S)-rel-メチル 4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-カルボキシレート)

【0512】

30

【化 123】



40

【0513】

ステップ a:

4,5-ジクロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (1.00 g、4.88 mmol) の

50

THF (30 mL) 中撹拌溶液に、メチル (2 - トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (3.26 g、9.75 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で1時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応物を水 (50 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、メチル (2E) - 3 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) プロパ - 2 - エノエートがオフホワイト色の固体 (0.88 g、69%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：261, 263 (3 : 2), 実測値：261, 263 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.86 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

10

## 【0514】

## ステップ b :

ベンジル (メトキシメチル) [(トリメチルシリル)メチル]アミン (0.87 g、3.68 mmol) の DCM (8 mL) 中撹拌溶液に、メチル (2E) - 3 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) プロパ - 2 - エノエート (0.80 g、3.06 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。混合物を室温で追加の16時間撹拌した。反応物を、室温で、水 (50 mL) でクエンチした。得られた混合物を、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中65% ACN (+ 0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、(3R, 4S) - rel - メチル 1 - ベンジル - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (トランス異性体) が無色の油状物 (1.08 g、89%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：394, 396 (3 : 2), 実測値394, 396 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.61-7.43 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.71-5.9 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 2H).

20

## 【0515】

## ステップ c :

1 - ベンジル - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレートトランス異性体 (1.00 g、2.54 mmol) のトルエン (10 mL) 中撹拌溶液に、1 - クロロエチルクロロホルメート (0.73 g、5.07 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を100 で5時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を MeOH (3 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中65% ACN (+ 0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、メチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレートトランス異性体が無色の油状物 (0.70 g、66%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：304, 306 (3 : 2), 実測値304, 306 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.43 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92-3.71 (m, 4H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 3H).

30

40

## 【0516】

## ステップ d :

メチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレートトランス異性体 (0.80 g、1.91 mmol) の DCM (5 mL) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (3.85 g、15.35 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を水 (3 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中50% ACN (+ 0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、化合物 53 ((3R, 4S) - rel - メチル 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート

50

(トランス異性体))がオフホワイト色の固体(0.50 g、65%)として得られた:  
LCMS (ESI)  $C_{12}H_{13}Cl_2NO_3[M + H]^+$ の計算値: 290, 292 (3:2), 実測値290,  
292 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ) 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.84-  
3.72 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 2H).

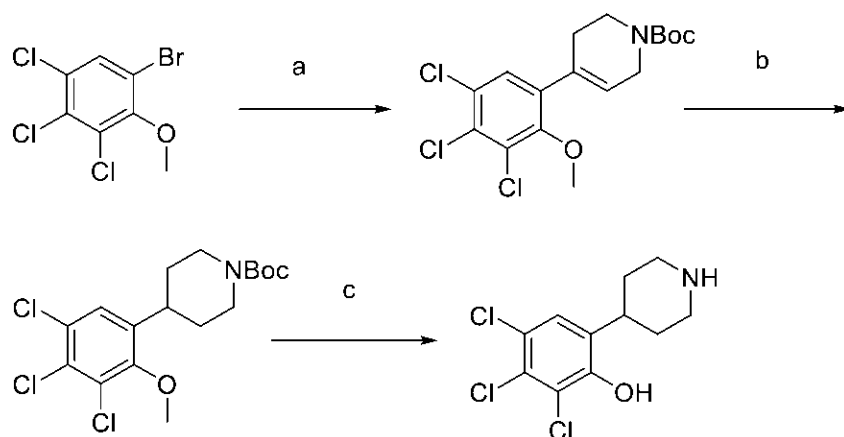
【0517】

[実施例38]

化合物54(2,3,4-トリクロロ-6-(ピペリジン-4-イル)フェノール)

【0518】

【化124】



化合物 54

【0519】

ステップ a:

水(1 mL)および1,4-ジオキサン(5 mL)中の1-ブromo-3,4,5-トリクロロ-2-メトキシベンゼン(0.20 g、0.69 mmol)、tert-ブチル4-(3,4,5-トリクロロ-2-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート(0.24 g、0.78 mmol)および $Na_2CO_3$ (0.22 g、2.08 mmol)の混合物に、 $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg、0.02 mmol)を室温で、窒素雰囲気下で添加した。混合物を80℃で3時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水(50 mL)の中に注ぎ入れ、EA(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×50 mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA(8/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert-ブチル4-(3,4,5-トリクロロ-2-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレートが明るい色の油状物(0.20 g、73%)として得られた: LCMS (ESI)  $C_{17}H_{20}Cl_3NO_3[M + H - 15]^+$ の計算値: 377, 379, 381 (3:3:1), 実測値377, 379, 381 (3:3:1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.22 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

【0520】

ステップ b:

tert-ブチル4-(3,4,5-トリクロロ-2-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート(0.10 g、0.25 mmol)のMeOH(4 mL)中溶液に、 $PtO_2$ (50 mg、0.22 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で、水素雰囲気下(1.5 atm)で3時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル4-(3,4,5-トリクロロ-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを無色の油状物として得た(

87 mg、78%) : LCMS (ESI)  $C_{17}H_{22}Cl_3NO_3$   $[M + H - 15]^+$  の計算値: 379, 381, 383 (3 : 3 : 1), 実測値 379, 381, 383 (3 : 3 : 1).

【0521】

ステップ c :

tert - ブチル 4 - ( 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 80 mg、0.20 mmol ) の DCM ( 0.5 mL ) 中攪拌溶液に、 $BBr_3$  ( 0.40 g、1.60 mmol ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 1 mL ) でクエンチし、混合物を、飽和  $NaHCO_3$  水溶液で pH 7 ~ 8 で調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : X Bridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム 100、10  $\mu m$ 、19 mm x 250 mm ; 移動相 A : 20 mmol / L  $NH_4HCO_3$  を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 16 % B から 52 % B ; 検出器 : UV 254 / 220 nm ; 保持時間 : 6.58 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 54 ( 2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 25 mg、42 % ) : LCMS (ESI)  $C_{11}H_{12}Cl_3NO$   $[M + H]^+$  の計算値: 280, 282, 284 (3 : 3 : 1), 実測値 280, 282, 284 (3 : 3 : 1);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ) 6.98 (s, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H).

10

20

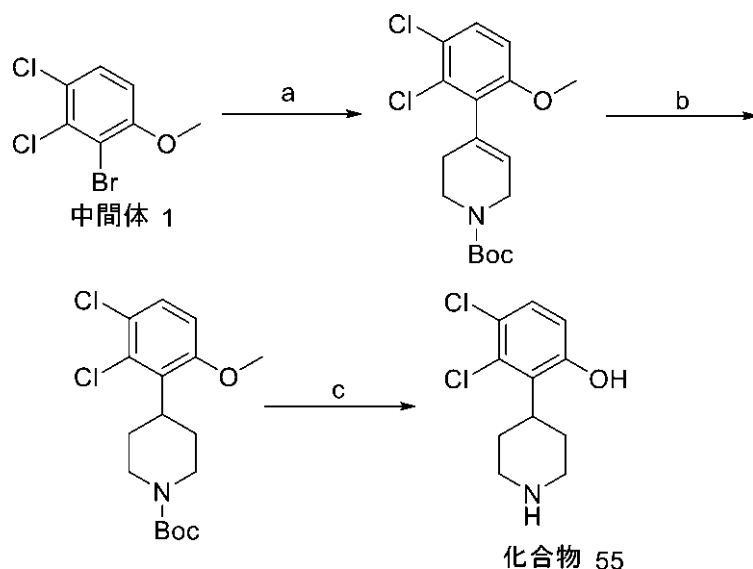
【0522】

[実施例 39]

化合物 55 ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール )

【0523】

【化 125】



30

40

【0524】

ステップ a :

水 ( 1 mL ) および 1, 4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中の中間体 1 ( 0.30 g、1.17 mmol ) および tert - ブチル 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2H ) - カルボキシレート ( 0.44 g、1.41 mmol ) および  $Na_2CO_3$  ( 0.38 g、3.54 mmol ) の混合物に、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 20 mg、0.02 mmol ) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。混合物を 80 で 3 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水 ( 50 mL ) の中に注ぎ入れ、EA ( 3 x 5

50

0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/E A (8/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートが明るい色の固体 (0.38 g、81%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：343, 345 (3 : 2), 実測値 343, 345 (3 : 2).

【0525】

ステップ b :

tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート (0.20 g、0.56 mmol) の MeOH (4 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{PtO}_2$  (50 mg、0.22 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で、水素雰囲気下 (1.5 atm) で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH (40/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の固体 (95 mg、38%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：345, 347 (3 : 2), 実測値 345, 347 (3 : 2);

【0526】

ステップ c :

tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (94 mg、0.26 mmol) の DCM (1 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{BBr}_3$  (0.52 g、2.08 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチし、混合物を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で pH 7 ~ 8 に調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X Bridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep カラム 100、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm × 250 mm；移動相 A：水 (+ 0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：9 分で 5% B から 60% B；検出器：UV 254/210 nm；保持時間：7.83 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 55 (3, 4 - ジクロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (16 mg、27%)：LCMS (ESI)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：246, 248 (3 : 2), 実測値 246, 248 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.82 (d, J = 14.2 Hz, 2H).

【0527】

[実施例 40]

化合物 57 (3, 5 - ジクロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

【0528】

10

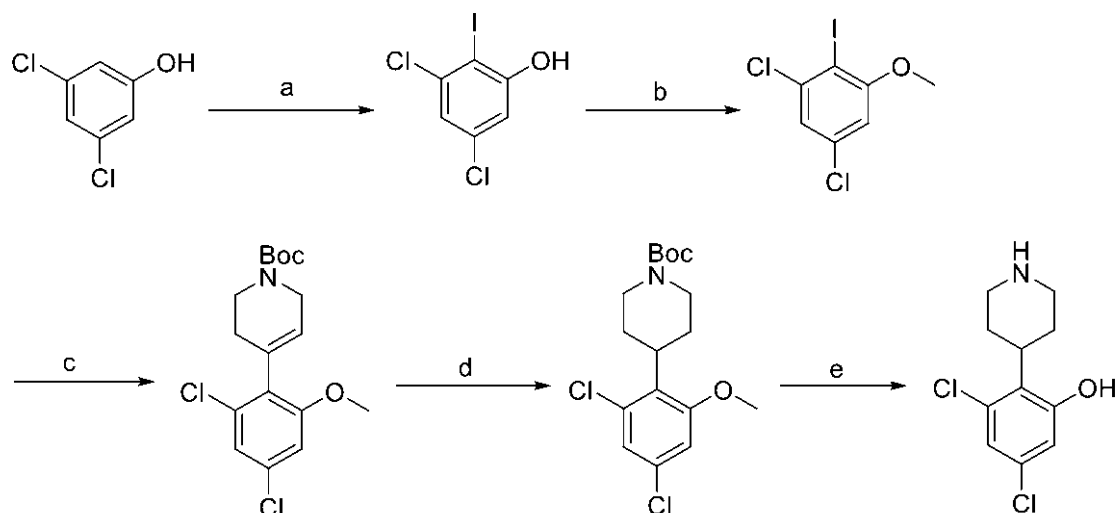
20

30

40

50

## 【化 1 2 6】



化合物 57

10

## 【0 5 2 9】

## ステップ a:

3, 5 - ジクロロフェノール (2.50 g、15.34 mmol) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、NaH (1.23 g、30.75 mmol、60%) を 0 で、窒素雰囲気下でゆっくりと添加した。反応混合物を室温に温め、20 分間攪拌した。0 に冷却した後、I<sub>2</sub> (3.89 g、15.33 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) で、0 でクエンチした。HCl 水溶液 (5 mL、2 N) を用いて、混合物を pH 7 に酸性化した。得られた混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：水 (+ 0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：6.5 分で 60% B から 90% B；検出器：UV：254 / 210 nm；保持時間：4.68 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、3, 5 - ジクロロ - 2 - ヨードフェノールを黄色の固体として得た (0.50 g、11%)：LCMS (ESI) C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>IO [M - H]<sup>+</sup> の計算値：287, 289 (3 : 2), 実測値 287, 289 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

20

30

## 【0 5 3 0】

## ステップ b:

DMF (5 mL) 中の 3, 5 - ジクロロ - 2 - ヨードフェノール (0.46 g、1.59 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.66 g、4.78 mmol) の攪拌混合物に、MeI (0.45 g、3.18 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を EA (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。溶液を、EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (15 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1, 5 - ジクロロ - 2 - ヨード - 3 - メトキシベンゼンが黄色の固体 (0.43 g、80%) として得られた：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

40

## 【0 5 3 1】

## ステップ c:

50

1, 4 - ジオキサン (4 mL) および  $H_2O$  (1 mL) 中の 1, 5 - ジクロロ - 2 - ヨード - 3 - メトキシベンゼン (0.43 g、1.43 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (0.10 g、0.14 mmol) および  $Na_2CO_3$  (0.45 g、4.28 mmol) の攪拌混合物に、tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 4, 5, 5 - トリメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート (0.66 g、2.14 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 で 2 時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) の中に注ぎ入れ、EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert - ブチル 4 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の固体 (0.25 g、44%) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：343, 345 (3 : 2), 実測値：343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

## 【0532】

## ステップ d :

tert - ブチル 4 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート (0.32 g、0.89 mmol) の MeOH (4 mL) 中溶液に、 $PtO_2$  (32 mg、0.14 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間、水素雰囲気下 (1.5 atm) で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを無色の油状物として得 (0.32 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI)  $C_{17}H_{23}Cl_2NO_3$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：345, 347 (3 : 2), 実測値 345, 347 (3 : 2);

20

## 【0533】

## ステップ e :

tert - ブチル 4 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.32 g、0.89 mmol) の DCM (4 mL) 中攪拌溶液に、 $BBr_3$  (1.78 g、7.11 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチし、混合物を、飽和  $NaHCO_3$  水溶液で pH 7 ~ 8 に調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：10 mmol/L  $NH_4HCO_3$  を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：6.5 分で 20% B から 70% B；検出器：UV 254/210 nm；保持時間：4.63 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 57 (3, 5 - ジクロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (105.4 mg、46%)

：LCMS (ESI)  $C_{11}H_{13}Cl_2NO$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：246, 248 (3 : 2), 実測値 246, 248 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ) 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.67-2.50 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

30

40

## 【0534】

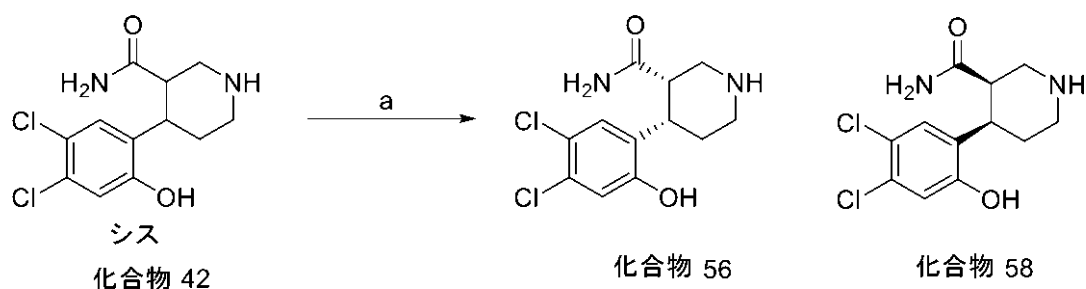
## [実施例 41]

化合物 56 (3R, 4R) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド異性体 1) および化合物 58 (3R, 4R) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド異性体 2)

50

【 0 5 3 5 】

【 化 1 2 7 】



10

化合物 5 6 および 5 8 に対して、絶対配置を任意に割り当てた。

【 0 5 3 6 】

ステップ a :

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミドシス異性体 ( 化合物 4 2 、 実施例 2 9 ) ( 0 . 1 0 g 、 0 . 3 4 m m o l ) を、以下の条件を用いたキラル分取 H P L C によって分離した : カラム : C h i r a l p a k I G 、 2 0 × 2 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 A : H e x ( + 0 . 2 % I P A ) 、 移動相 B : E t O H ; 流量 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 3 分 で 3 0 % B から 3 0 % B ; 検出器 : U V 2 5 4 / 2 2 0 n m ; 保持時間 : R T <sub>1</sub> : 7 . 1 9 分 ; R T <sub>2</sub> : 1 1 . 8 4 分 ; 注入量 : 1 . 5 m L ; ラン回数 : 4 。 より速く溶出するエナンチオマー、化合物 5 6 ( ( 3 R , 4 R ) - r e l - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド異性体 1 ) を、 7 . 1 9 分 で、オフホワイト色の固体として得た ( 3 0 m g 、 3 0 % ) : LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 289, 291 (3 : 2), 実測値 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.61 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 1H), 1.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H). より遅く溶出する化合物 5 8 ( ( 3 R , 4 R ) - r e l - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド異性体 2 ) を、 1 1 . 8 4 分 で、オフホワイト色の固体として得た ( 3 0 m g 、 3 0 % ) : LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 289, 291 (3 : 2), 実測値 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.76 (dd, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.37-2.14 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 1H).

20

30

【 0 5 3 7 】

[ 実施例 4 2 ]

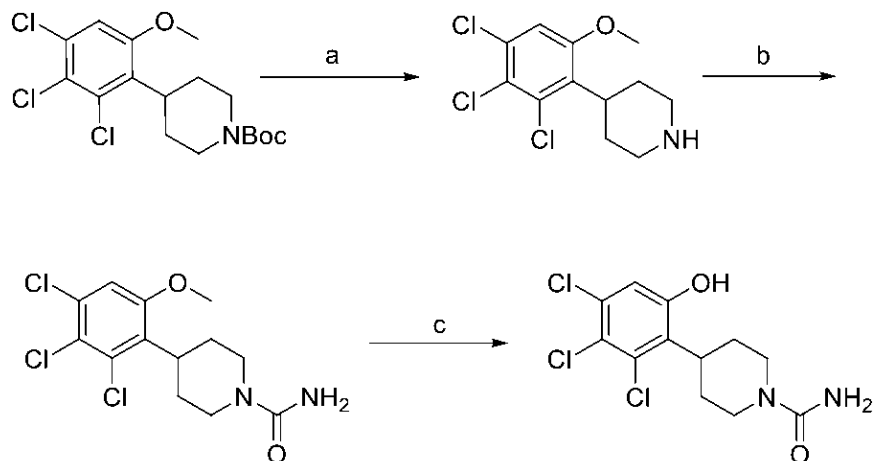
化合物 6 0 ( 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド )

【 0 5 3 8 】

40



## 【化 1 2 8】



化合物 60

10

## 【0 5 3 9】

## ステップ a :

DCM (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 3 1 、 ステップ e ) ( 0 . 1 7 g 、 0 . 4 3 mmol ) の混合物に、TFA ( 1 mL ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジンを淡黄色の固体として得 ( 0 . 1 7 g 、 粗製物 ) 、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI)  $C_{12}H_{14}Cl_3NO$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 294, 296, 298 (3 : 3 : 1), 実測値 294, 296, 298 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.18 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 2H).

20

## 【0 5 4 0】

## ステップ b :

DCM (3 mL) 中の 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン ( 0 . 1 7 g 、 0 . 4 2 mmol ) および Et<sub>3</sub>N ( 8 4 mg 、 0 . 8 3 mmol ) の撹拌混合物に、TMSNCO ( 7 2 mg 、 0 . 6 2 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を EA ( 3 0 mL ) および水 ( 3 0 mL ) で希釈した。水溶液を EA ( 3 × 3 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 3 0 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 5 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミドがオフホワイト色の固体 ( 8 0 mg 、 2 ステップ全体で 5 7 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $C_{13}H_{15}Cl_3N_2O_2$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 337, 339, 341 (3 : 3 : 1), 実測値 337, 339, 341 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.91 (s, 1H), 4.22-3.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.04-2.80 (m, 1H), 2.48-2.19 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.37-1.16 (m, 1H).

30

40

## 【0 5 4 1】

## ステップ c :

4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ( 8 0 mg 、 0 . 2 4 mmol ) の DCM ( 1 mL ) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> ( 0 . 3 5 g 、 1 . 4 3 mmol ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 ( 1 mL ) でクエンチし、混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 ~ 8 に調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製

50

した：カラム：X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e pカラム100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：20 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：7分で40 % Bから55 % B；検出器：UV 254 / 210 nm；保持時間：6.27分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物60（4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド）をオフホワイト色の固体として得た（37 mg、46 %）：LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：323, 325, 327 (3 : 3 : 1), 実測値323, 325, 327 (3 : 3 : 1)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.91 (s, 1H), 4.14 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 1H), 3.02-2.74 (m, 2H), 2.58-2.28 (m, 2H), 1.54 (d, J = 13.0 Hz, 2H).

10

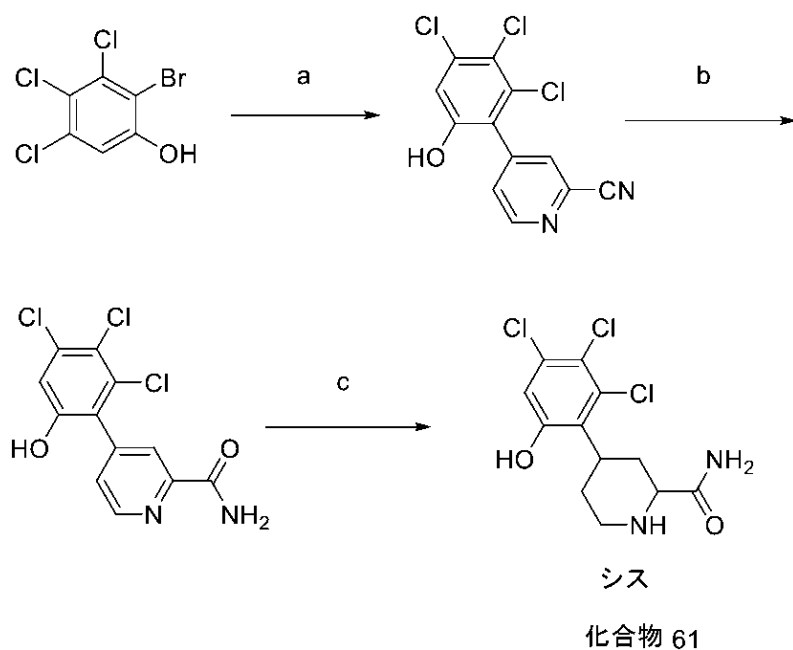
【0542】

[実施例43]

化合物61（(2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミドシス異性体）

【0543】

【化129】



20

30

【0544】

ステップ a：

2 - ブロモ - 3, 4, 5 - トリクロロフェノール（実施例31、ステップb）（1.50 g、5.43 mmol）および4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル（1.50 g、6.52 mmol）の1, 4 - ジオキサン（10 mL）および水（2 mL）中溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（1.70 g、16.28 mmol）およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（0.45 g、0.54 mmol）を室温で、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を80℃で3時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を室温に冷却させ、水（50 mL）で希釈し、EA（3 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2 × 40 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA（3 / 1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボニトリルが淡黄色の固体（1.40 g、69 %）として得られた：LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup>の計算値：299, 301, 303 (3 : 3 : 1), 実測値299, 301, 303 (3 :

40

50

3 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.79 (dd,  $J = 5.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H).

【0545】

ステップb:

4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボニトリル (0.90 g、3.00 mmol) の  $\text{MeOH}$  (10 mL) 中搅拌溶液に、 $\text{NaOH}$  (1.20 g、30.05 mmol) の水 (3 mL) および  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.02 g、30.05 mmol、30%) 中溶液を室温で滴加した。反応物を室温で1時間搅拌した。反応混合物を飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (30 mL) でクエンチし、 $\text{EA}$  (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (10/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボキサミドがオフホワイト色の固体 (0.79 g、66%) として得られた: LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値: 317, 319, 321 (3 : 3 : 1), 実測値 317, 319, 321 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.72 (dd,  $J = 4.9, 0.9$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H).

10

【0546】

ステップc:

$\text{MeOH}$  (5 mL) 中の 4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (0.30 g、0.95 mmol) の搅拌混合物に、 $\text{HCl}$  水溶液 (6 N、0.5 mL) を室温で添加した。反応物を 30 で5時間、水素 (50 atm) 雰囲気下で搅拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で pH 8 に調整した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep カラム 100、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 20 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B:  $\text{ACN}$ ; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6分で25% B から58% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 5.87分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 61 ((2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3, 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (シス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (0.15 g、47%): LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値: 323, 325, 327 (3 : 3 : 1), 実測値 323, 325, 327 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6.91 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H).

20

30

【0547】

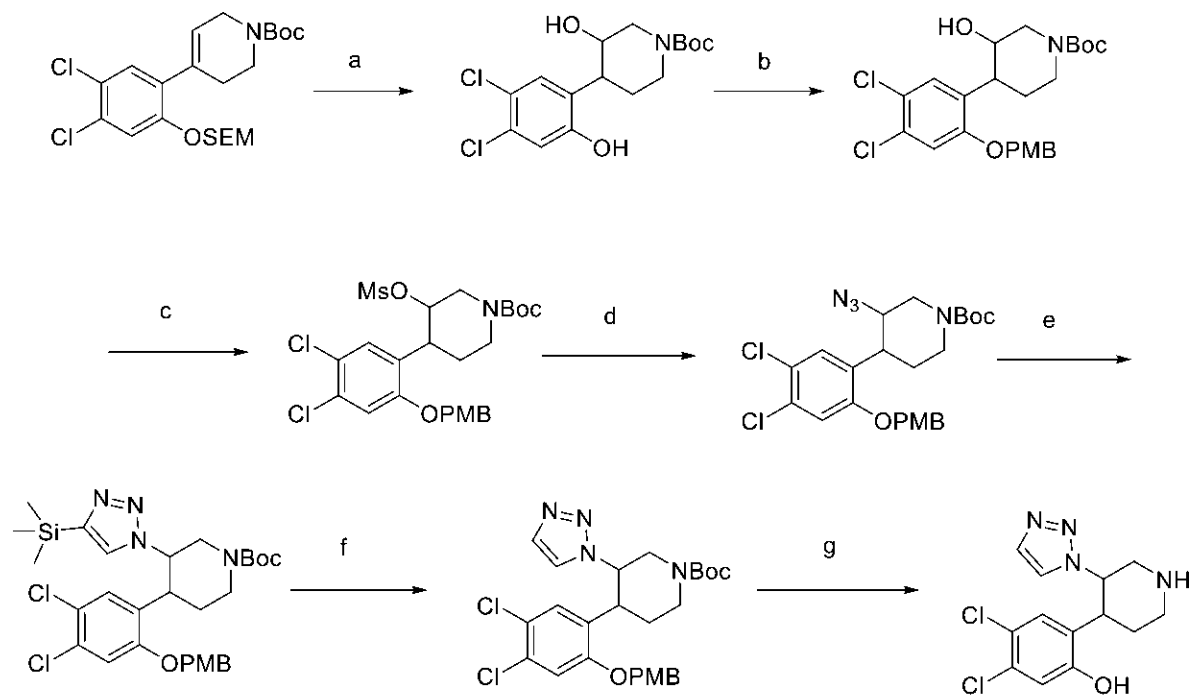
[実施例 44]

化合物 62 (4, 5 - ジクロロ - 2 - [3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] フェノール)

【0548】

40

## 【化 1 3 0】



10

20

化合物 62

## 【0549】

## ステップ a :

tert - ブチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 16、ステップ a ) ( 6 . 00 g、12 . 65 mmol ) の THF ( 50 mL ) 中撹拌溶液に、BH<sub>3</sub> · THF ( 42 . 9 mL、42 . 90 mmol、THF 中 1 M ) を 0 ° で、窒素雰囲気下で滴加した。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで、H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) 中の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 3 . 2 mL、137 . 35 mmol、30 % ) および NaOH ( 2 . 50 g、62 . 50 mmol ) を 0 ° で滴加した。得られた溶液を室温で 16 時間撹拌した。反応物を飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) で、0 ° でクエンチした。得られた混合物を EA ( 3 × 100 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 50 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色の固体として得 ( 5 . 60 g、粗製物 )、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>[M + H - 56]<sup>+</sup>の計算値：306, 308 (3 : 2), 実測値 306, 308 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.89-2.52 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

30

40

## 【0550】

## ステップ b :

tert - ブチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 5 . 60 g、15 . 46 mmol ) の DMF ( 10 mL ) 中撹拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 . 29 g、31 . 04 mmol ) および PMBCl ( 2 . 71 g、17 . 30 mmol ) を室温で添加した。反応物を 50 ° で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を水 ( 50 mL ) で、室温で希釈した。得られた混合物を EA ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 30 mL ) で洗

50

浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{PE}/\text{EA}$  (3/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、*tert*-ブチル 4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートがオフホワイト色の固体 (4.20 g、2 ステップ全体で 70%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  の計算値：504, 506 (3 : 2), 実測値 504, 506 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37-7.29 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.26-4.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

10

## 【0551】

## ステップ c :

*tert*-ブチル 4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (0.50 g、1.04 mmol) の  $\text{DCM}$  (10 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{TEA}$  (0.21 g、2.07 mmol)、 $\text{DMAP}$  (13 mg、0.10 mmol) および  $\text{MSCl}$  (0.24 g、2.07 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応物を水 (30 mL) で、室温で希釈した。得られた混合物を  $\text{EA}$  (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル 4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-(メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油状物として得 (0.55 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  の計算値：582, 584 (3 : 2), 実測値 582, 584 (3 : 2).

20

## 【0552】

## ステップ d :

*tert*-ブチル 4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-(メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.55 g、0.98 mmol) の  $\text{DMF}$  (50 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{NaN}_3$  (0.13 g、1.96 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 °C で 16 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。混合物を室温に冷却させ、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を  $\text{EA}$  (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル 3-アジド-4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の油状物として得 (0.45 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI)  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  の計算値：529, 531 (3 : 2), 実測値 529, 531 (3 : 2).

30

## 【0553】

## ステップ e :

エチルトリメチルシラン (3 mL) 中の *tert*-ブチル 3-アジド-4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.45 g、0.890 mmol) の混合物に、マイクロ波放射線を 120 °C で 2 時間照射した。室温に冷却した後、反応物を水 (30 mL) で、室温で希釈した。得られた混合物を  $\text{EA}$  (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{PE}/\text{EA}$  (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、*tert*-ブチル 4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートがオフホワイト色の泡状物 (0.25 g、3 ステップ全

40

50

体で40%)として得られた: LCMS (ESI)  $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_4Si$   $[M + H]^+$ の計算値: 605, 607 (3:2), 実測値605, 607 (3:2).

【0554】

ステップ f:

tert-ブチル4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-[4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(0.25g、0.41mmol)のTHF(5mL)中攪拌溶液に、TBAF(0.54g、2.06mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を室温で、水(30mL)の添加によりクエンチした。得られた混合物をEA(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA(5/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert-ブチル4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の油状物(0.15g、68%)として得られた: LCMS (ESI)  $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_4$   $[M + H]^+$ の計算値: 533, 535 (3:2), 実測値533, 535 (3:2).

10

【0555】

ステップ g:

tert-ブチル4-[4,5-ジクロロ-2-[(4-メトキシフェニル)メトキシ]フェニル]-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.15g、0.282mmol)のDCM(3mL)中攪拌溶液に、TFA(0.5mL)を室温で添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge $C_{18}$  OBD Prepカラム100、10 $\mu$ m、19mm×250mm; 移動相A: 水(+0.05%TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 5.3分で20%Bから25%B; 検出器: UV254/210nm; 保持時間: 4.93分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物62(4,5-ジクロロ-2-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル]フェノール)をオフホワイト色の固体として得た(48mg、55%): LCMS (ESI)  $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O$   $[M + H]^+$ の計算値: 313, 315 (3:2), 実測値313, 315 (3:2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.63 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.66-2.41 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 1H).

20

30

【0556】

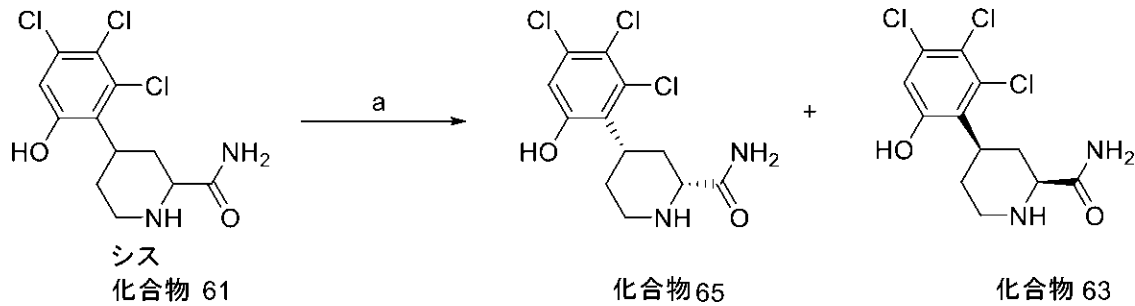
[実施例45]

化合物63(2R,4S)-rel-4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド異性体2)および化合物65((2R,4S)-rel-4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド異性体1)

40

【0557】

## 【化 1 3 1】



10

化合物 6 3 および 6 5 に対して絶対配置を任意に割り当てた。

## 【 0 5 5 8 】

ステップ a :

4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボキサミドシス異性体 ( 化合物 6 1 、実施例 4 3 ) ( 0 . 1 5 g 、 0 . 4 6 m m o l ) を、以下の条件を用いたキラル分取 H P L C によって分離した：カラム：Chiralpak ID、2 × 2 5 c m 、5 μ m ；移動相 A ：Hex ( + 0 . 2 % I P A ) 、移動相 B ：I P A ；流量：2 0 m L / 分；勾配：2 0 分で 1 0 % B から 1 0 % B ；検出器：U V 2 5 4 / 2 2 0 n m ；保持時間：R T <sub>1</sub> : 1 1 . 3 分；R T <sub>2</sub> : 1 4 . 9 分；注入量：0 . 5 m L ；ラン回数：1 2 。より速く溶出するエナンチオマー、化合物 6 5 ( ( 2 R , 4 S ) - r e l - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボキサミド異性体 1 ) を、1 1 . 3 分で、オフホワイト色の固体として得た ( 1 5 . 6 m g 、1 0 % ) ；LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：323, 325, 327 (3 : 3 : 1), 実測値323, 325, 327 (3 : 3 : 1)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.92 (s, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H)。より遅く溶出するエナンチオマー、化合物 6 3 ( ( 2 R , 4 S ) - r e l - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (異性体 2) ) を、1 1 . 8 4 分で、オフホワイト色の固体として得た ( 1 6 . 3 m g 、1 1 % ) ；LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：323, 325, 327 (3 : 3 : 1), 実測値323, 325, 327 (3 : 3 : 1)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.92 (s, 1H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 2H), 1.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。

20

30

## 【 0 5 5 9 】

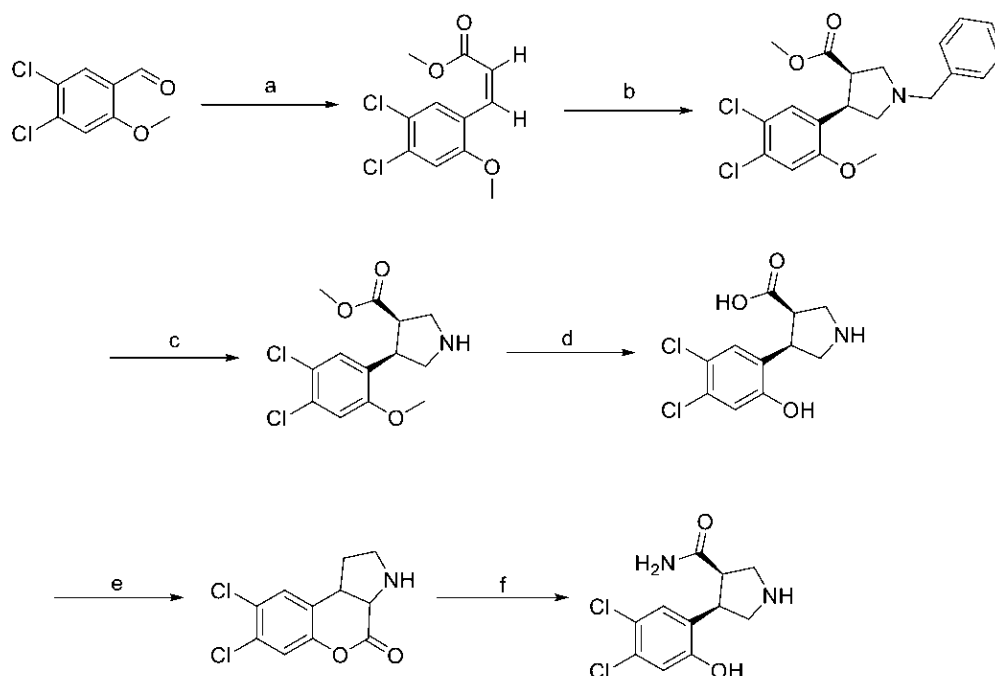
[実施例 4 6]

化合物 6 4 ( ( 3 R , 4 R ) - r e l - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキサミド )

## 【 0 5 6 0 】

40

## 【化 1 3 2】



化合物 64

10

20

## 【0561】

## ステップ a :

メチル 2 - [ ビス ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ホスホリル ] アセテート ( 2 . 6 4 g 、 8 . 2 9 m m o l ) の T H F ( 2 5 . 0 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に 、 N a H ( 0 . 2 9 g 、 7 . 3 2 m m o l 、 鉱 油 中 6 0 % ) を - 7 8 で 、 窒 素 雰 囲 気 下 で 添 加 し た 。 混 合 物 を - 7 8 で 0 . 5 時 間 、 窒 素 雰 囲 気 下 で 攪 拌 し た 。 次 い で 、 上 記 混 合 物 に 、 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ ベ ン ズ ア ル デ ヒ ド ( 1 . 0 0 g 、 4 . 8 8 m m o l ) を - 7 8 で 、 窒 素 雰 囲 気 下 で 添 加 し た 。 混 合 物 を - 7 8 で 1 . 5 時 間 、 窒 素 雰 囲 気 下 で 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 ( 5 0 m L ) で 、 室 温 で ク エ ン チ し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を E A ( 3 × 5 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン ( 3 × 5 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た 。 濾 過 後 、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 P E / E A ( 5 / 1 ) で 溶 出 する シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 す る と 、 メ チ ル ( 2 Z ) - 3 - ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) プ ロ パ - 2 - エ ノ エ ー ト が 暗 黄 色 の 固 体 ( 1 . 1 4 g 、 9 0 % ) と し て 得 ら れ た : L C M S ( E S I ) C <sub>11</sub>H <sub>10</sub>Cl <sub>2</sub>O <sub>3</sub>[ M + H ] <sup>+</sup> の 計 算 値 : 2 6 1 , 2 6 3 ( 3 : 2 ) , 実 測 値 2 6 1 , 2 6 3 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 7 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 1 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 5 ( d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 0 5 ( d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 8 6 ( s , 3 H ) , 3 . 7 0 ( s , 3 H ) .

30

40

## 【0562】

## ステップ b :

メチル ( 2 Z ) - 3 - ( 4 , 5 - ジ ク ロ ロ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) プ ロ パ - 2 - エ ノ エ ー ト ( 1 . 1 4 g 、 4 . 3 7 m o l ) の D C M ( 1 5 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に 、 ベ ン ギ ル ( メ ト キ シ メ チ ル ) [ ( ト リ メ チ ル シ リ ル ) メ チ ル ] ア ミ ン ( 1 . 2 4 g 、 5 . 2 4 m o l ) お よ び T F A ( 0 . 1 0 g 、 0 . 8 7 m m o l ) を 室 温 で 、 窒 素 雰 囲 気 下 で 滴 加 し た 。 反 応 溶 液 を 室 温 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 ( 3 0 m L ) で 、 室 温 で 希 釈 し た 。 得 ら れ た 混 合 物 を D C M ( 3 × 3 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン ( 2 × 2 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上 で 乾 燥 さ せ た 。 濾 過 後 、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 水 中 5 0 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で 溶 出 する 逆 相 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に

50



よって精製すると、メチル 1 - ベンジル - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキシレートシス異性体が無色の油状物 ( 0 . 7 4 g 、 4 3 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $C_{20}H_{21}Cl_2NO_3[M + H]^+$  の計算値 : 394, 396 (3 : 2), 実測値 394, 396 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.66-7.59 (m, 2 H), 7.59-7.47 (m, 3 H), 7.29 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.13-4.01 (m, 1 H), 3.93-3.85 (m, 6 H), 3.85-3.72 (m, 4 H), 3.72-3.67 (m, 1 H).

#### 【 0 5 6 3 】

ステップ c :

メチル 1 - ベンジル - 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキシレートシス異性体 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 2 7 m o l ) のトルエン ( 3 m L ) 中 10  
 攪拌溶液に、1 - クロロエチルクロロホルメート ( 0 . 1 9 g 、 1 . 5 2 m o l ) を室温で、窒素雰囲気下で滴加した。反応物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。反応物を水 ( 3 0 m L ) で、室温で希釈した。得られた混合物を DCM ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、DCM / MeOH ( 1 0 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、メチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキシレートシス異性体が暗黄色の油状物 ( 0 . 3 0 g 、 7 5 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $C_{13}H_{15}Cl_2NO_3[M + H]^+$  の計算値 : 304, 306 (3 : 2), 実測値 304, 306 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.25 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.09-3.98 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.73-3.62 (m, 3 H), 3.62-3.52 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H). 20

#### 【 0 5 6 4 】

ステップ d :

メチル 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキシレートシス異性体 ( 0 . 2 8 g 、 0 . 9 3 m m o l ) の DCM ( 3 m L ) 中 30  
 攪拌溶液に、 $BBr_3$  ( 1 . 3 9 g 、 5 . 5 6 m m o l ) を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 1 0 m L ) でクエンチした。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 4 0 %  $ACN$  ( + 0 . 0 5 %  $TFA$  ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸シス異性体が暗黄色の油状物 ( 0 . 2 6 g 、 粗製物 ) として得られた : LCMS (ESI)  $C_{11}H_{11}Cl_2NO_3[M + H]^+$  の計算値 : 276, 278 (3 : 2), 実測値 276, 278 (3 : 2);

#### 【 0 5 6 5 】

ステップ e :

DCM ( 1 m L ) 中の 4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボン酸シス異性体 ( 0 . 2 0 g 、 0 . 7 2 m m o l ) の攪拌混合物に、 $TFA$  ( 1 m L ) を室温で添加した。反応物を 4 0 で、2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、7 , 8 - ジクロロ - 2 , 3 , 3 a , 9 b - テトラヒドロクロメノ [ 3 , 4 - b ] ピロール - 4 ( 1 H ) - オンを暗黄色の油状物として得 ( 0 . 2 0 g 、 粗製物 ) 、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI)  $C_{11}H_9Cl_2NO_2$  40  
 $[M + H]^+$  の計算値 : 258, 260 (3 : 2), 実測値 258, 260 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 7.29 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.25-3.11 (m, 2 H), 2.60-2.51 (m, 1 H).

#### 【 0 5 6 6 】

ステップ f :

7 , 8 - ジクロロ - 2 , 3 , 3 a , 9 b - テトラヒドロクロメノ [ 3 , 4 - b ] ピロール - 4 ( 1 H ) - オン ( 0 . 2 0 g 、 0 . 7 8 m m o l ) の THF ( 1 m L ) 中 50  
 攪拌溶液に、 $NH_3 \cdot H_2O$  ( 1 m L 、 3 0 % ) を室温で添加した。反応物を室温で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム X B r i d g e C 1 8 O B D P r e p カラム 1 0 0 、 1 0  $\mu$

m、19 mm × 250 mm；移動相 A：10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：6 分で 20% B から 30% B；検出器：UV：254/210 nm；保持時間：4.72 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 64（(3R, 4R) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (シス異性体)）をオフホワイト色の固体として得た（35 mg、2 ステップ全体で 16%）：LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：275, 277 (3 : 2), 実測値 275, 277 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.82 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H).

【0567】

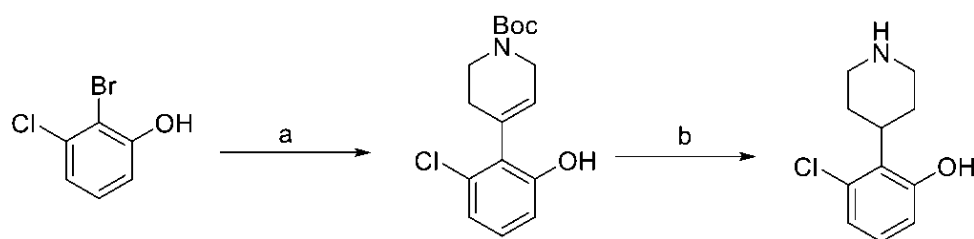
10

[実施例 47]

化合物 66（4, 5 - ジクロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

【0568】

【化 133】



化合物 66

20

【0569】

ステップ a:

2 - ブロモ - 3 - クロロフェノール（0.40 g、1.93 mmol）および tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート（0.72 g、2.33 mmol）の 1, 4 - ジオキサン（4 mL）および H<sub>2</sub>O（1 mL）中攪拌溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.62 g、5.82 mmol）および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（0.14 g、0.20 mmol）を室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 で 2 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を室温に冷却させた。反応混合物を水（50 mL）の中に注ぎ入れ、EA（3 × 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2 × 50 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA（5/1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - (2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体（0.40 g、67%）として得られた：LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub> [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：295, 297 (3 : 1), 実測値 295, 297 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

30

40

【0570】

ステップ b:

tert - ブチル 4 - (2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート（0.40 g、1.29 mmol）および HCl 水溶液（0.4 mL、6 N）の MeOH（4 mL）中攪拌溶液に、PtO<sub>2</sub>（50 mg、0.22 mmol）を室温で添加した。反応混合物を水素で脱気し、室温で 2 時間、水素雰囲気下（1.5 atm）で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。

50

残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：水（+ 0.05 % T F A）、移動相 B：A C N；流量：25 mL / 分；勾配：6 分で 5 % B から 35 % B；検出器：U V 254 / 220 nm；保持時間：4.71 分；所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 66（3 - クロロ - 2 - （ピペリジン - 4 - イル）フェノール）をオフホワイト色の固体として得た（28.9 mg、7 %）：LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClNO [M + H]<sup>+</sup>の計算値：212, 214 (3 : 1), 実測値 212, 214 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H). 10

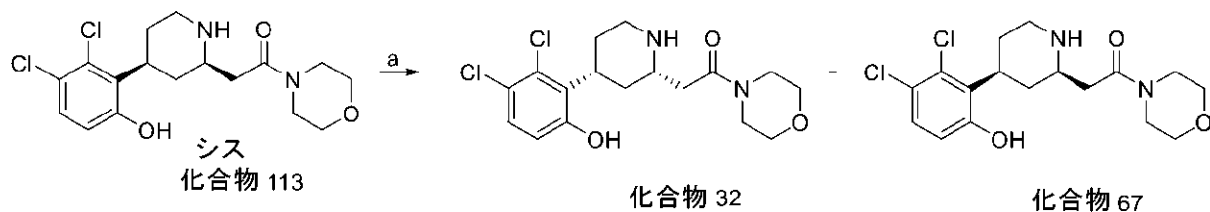
【0571】

#### [実施例 48]

化合物 32（2 - [（2R, 4S）- rel - 4 - （2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 2 - イル] - 1 - （モルホリン - 4 - イル）エタン - 1 - オン異性体 1）および化合物 67（2 - [（2R, 4S）- rel - 4 - （2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 2 - イル] - 1 - （モルホリン - 4 - イル）エタン - 1 - オン異性体 2）

【0572】

【化 134】



20

【0573】

ステップ a：

2 - [4 - （2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 2 - イル] - 1 - （モルホリン - 4 - イル）エタン - 1 - オン；（実施例 76、化合物 113）（0.12 g、0.24 mmol）を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって分離した：カラム：C h i r a l p a k I D - 2、2 × 25 cm、5 μm；移動相 A：H e x（+ 0.1 % F A）、移動相 B：E t O H；流量：20 mL / 分；勾配：30 分で 20 % B から 20 % B；検出器：U V：220 / 254 nm；保持時間；R T<sub>1</sub>：7.86 分；R T<sub>2</sub>：19.10 分、注入量：0.7 mL；ラン回数：5。 30

【0574】

より速く溶出するエナンチオマーを 7.86 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X s e l e c t C S H O B D カラム 30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水（+ 0.05 % T F A）、移動相 B：A C N；流量：60 mL / 分；勾配：7 分で 10 % B から 35 % B；検出器：U V：254 / 220 nm；保持時間：6.48 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 32（2 - [（2R, 4S）- rel - 4 - （2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 2 - イル] - 1 - （モルホリン - 4 - イル）エタン - 1 - オン異性体 1）をオフホワイト色の固体として得た（33.4 mg、29 %）：LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>の計算値：373, 375 (3 : 2), 実測値 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.71 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 7H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 1.87 (t, J = 13.4 Hz, 2H). 40

50

## 【 0 5 7 5 】

より遅く溶出するエナンチオマーを 19.10 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Xselect CSH OBD カラム 30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水（+ 0.05 % TFA）、移動相 B：ACN；流量：60 mL / 分；勾配：7 分で 10 % B から 35 % B；検出器：UV：254 / 220 nm；保持時間：6.48 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 67（2 - [（2R, 4S）-rel-4 -（2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル）ピペリジン - 2 - イル] - 1 -（モルホリン - 4 - イル）エタン - 1 - オン異性体 2）をオフホワイト色の固体として得た（20.9 mg、18 %）；LCMS（ESI）C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：373, 375（3 : 2）、実測値 373, 375（3 : 2）；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）7.25（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 6.76（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 3.86-3.73（m, 1H）, 3.71-3.59（m, 7H）, 3.58-3.49（m, 3H）, 3.27-3.17（m, 1H）, 2.97-2.87（m, 1H）, 2.85-2.63（m, 3H）, 1.87（t, J = 13.8 Hz, 2H）。

10

## 【 0 5 7 6 】

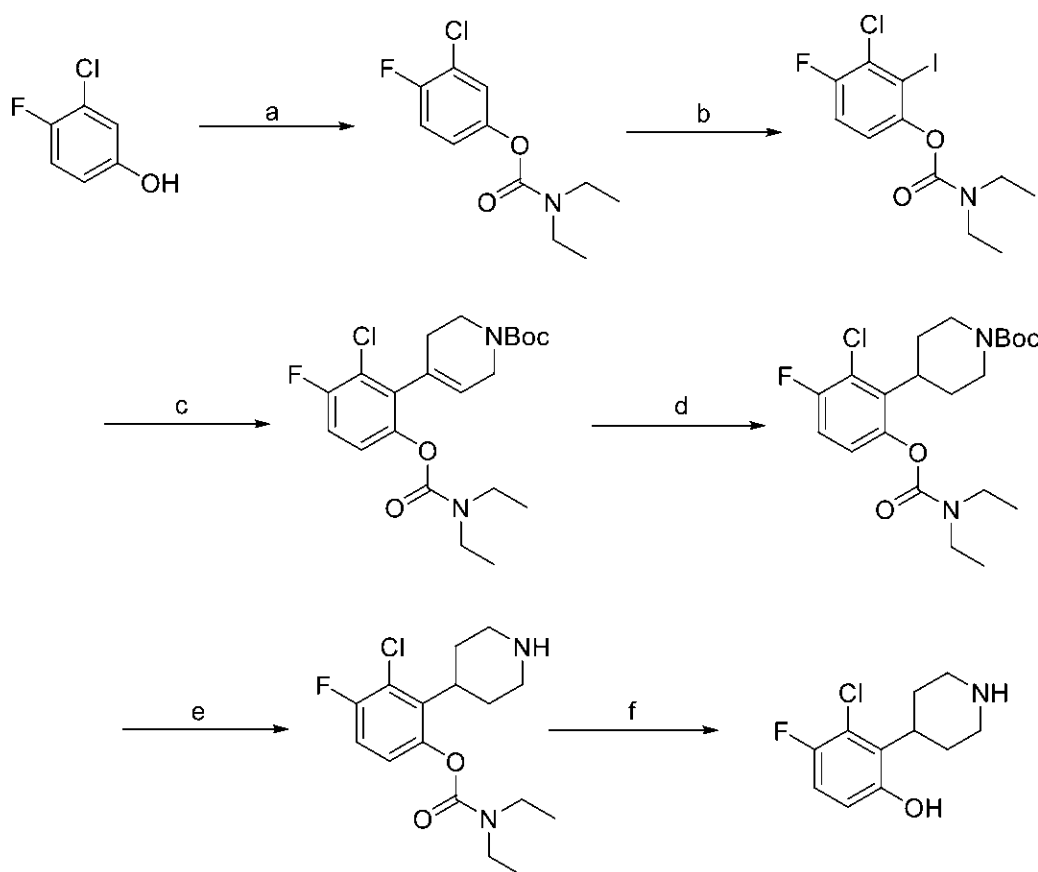
## [実施例 49]

化合物 68（3 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 -（ピペリジン - 4 - イル）フェノール）

## 【 0 5 7 7 】

## 【化 135】

20



30

40

化合物 68

## 【 0 5 7 8 】

## ステップ a：

THF（10 mL）中の 3 - クロロ - 4 - フルオロフェノール（5.00 g、34.12 mmol）および NaOH（3.40 g、85.30 mmol）の混合物を、室温で 10 分間攪拌した。混合物に、N,N - ジエチルカルバモイルクロリド（6.90 g、51.18 mmol）を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水（

50

80 mL)で希釈し、EA (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (8/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3-クロロ-4-フルオロフェニルN, N-ジエチルカルバメートが淡黄色の液体 (8.70 g、83%)として得られた: LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClFNO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>の計算値: 246, 248 (3:1), 実測値246, 248 (3:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 6H).

#### 【0579】

ステップb:

3-クロロ-4-フルオロフェニルN, N-ジエチルカルバメート (2.00 g、8.14 mmol)のTHF (5 mL)中撈拌溶液に、LDA (16 mL、32.56 mmol、THF中2M)を-78℃で、窒素雰囲気下で滴加した。40分間撈拌した後、反応物に、I<sub>2</sub> (2.50 g、9.85 mmol)のTHF (10 mL)中溶液を-78℃で滴加した。次いで反応物を-78℃で0.5時間撈拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30 mL)で、-78℃でクエンチした。得られた溶液をEA (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中70%ACN (+0.05%TFA)で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、3-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードフェニルN, N-ジエチルカルバメートが淡黄色の固体 (0.55 g、14%)として得られた: LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClFINO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>の計算値: 372, 374 (3:1), 実測値372, 374 (3:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (dd, J = 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 6H).

#### 【0580】

ステップc:

3-クロロ-4-フルオロ-2-ヨードフェニルN, N-ジエチルカルバメート (0.25 g、0.66 mmol)、tert-ブチル4-[2-クロロ-6-[(ジエチルカルバモイル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート (0.25 g、0.80 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (49 mg、0.07 mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.21 g、1.99 mmol)の1,4-ジオキサン (3 mL)および水 (0.75 mL)中脱気混合物を80℃で2.5時間、窒素雰囲気下で撈拌した。反応混合物を水 (50 mL)の中に注ぎ入れ、EA (3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (3/1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert-ブチル4-[2-クロロ-6-[(ジエチルカルバモイル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.20 g、70%)として得られた: LCMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClFIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup>の計算値: 449, 451 (3:1), 実測値449, 451 (3:1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.11 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 6H).

#### 【0581】

ステップd:

MeOH (5 mL)中のtert-ブチル4-[2-クロロ-6-[(ジエチルカルバモイル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート (0.20 g、0.47 mmol)およびPtO<sub>2</sub> (21 mg、0.09 mmol)の混合物を30℃で3時間、水素雰囲気下 (10 atm)で撈拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル4-[2-クロロ-6

10

20

30

40

50

- [ (ジエチルカルバモイル) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色の油状物として得 ( 0 . 2 0 g、粗製物 )、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI)  $C_{21}H_{30}ClFN_2O_4[M + Na]^+$  の計算値 : 451, 453 (3 : 1), 実測値 451, 453 (3 : 1);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.08 (dd,  $J = 6.0, 2.8$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 5.5, 2.8$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 3.47-3.34 (m, 4H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.29-1.17 (m, 6H).

#### 【 0 5 8 2 】

ステップ e :

tert - ブチル 4 - [ 2 - クロロ - 6 - [ (ジエチルカルバモイル) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 2 0 g、0 . 4 7 mmol ) の DCM ( 4 mL ) 中撹拌溶液に、TFA ( 1 mL ) を室温で添加した。反応物を室温で 0 . 5 時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、3 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル N , N - ジエチルカルバメートを淡黄色の油状物として得 ( 0 . 2 0 g、粗製物 )、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した : LCMS (ESI)  $C_{16}H_{22}ClFN_2O_2[M + H]^+$  の計算値 : 329, 331 (3 : 1), 実測値 329, 331 (3 : 1).

#### 【 0 5 8 3 】

ステップ f :

EtOH ( 4 mL ) 中の 3 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル N , N - ジエチルカルバメート ( 0 . 2 0 g、0 . 6 1 mmol ) および NaOH ( 0 . 2 4 g、6 . 0 8 mmol ) の混合物を 80 で 1 . 5 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : XBridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム 100 、 10  $\mu$  m、19 mm  $\times$  250 mm ; 移動相 A : 10 mmol / L  $NH_4HCO_3$  および 0 . 1 %  $NH_3 \cdot H_2O$  を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 28 % B から 55 % B ; 検出器 : UV 254 / 210 nm ; 保持時間 : 4 . 42 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 68 ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 4 7 mg、2 ステップ全体で 44 % ) : LCMS (ESI)  $C_{11}H_{13}ClFNO[M + H]^+$  の計算値 : 230, 232 (3 : 1), 実測値 230, 232 (3 : 1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 6 . 71 (dd,  $J = 5.9, 2.9$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 5.4, 2.9$  Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H).

#### 【 0 5 8 4 】

[ 実施例 50 ]

化合物 69 ( 3 - クロロ - 4 - シクロプロピル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール )

#### 【 0 5 8 5 】

10

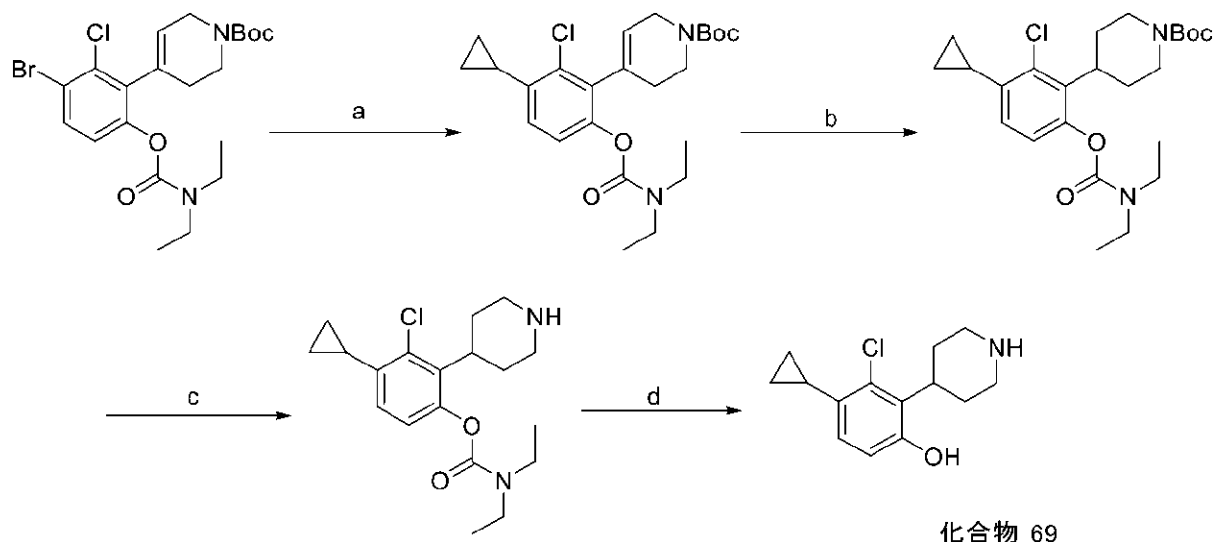
20

30

40

50

## 【化 1 3 6】



10

## 【 0 5 8 6】

## ステップ a :

1, 4 - ジオキサン ( 3 mL ) および水 ( 0 . 7 5 mL ) 中の *tert* - ブチル 4 - [ 20  
 3 - プロモ - 2 - クロロ - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] フェニル ] - 3 , 6  
 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 5 2、ステップ c ) ( 0 .  
 2 5 g、0 . 5 1 mmol )、シクロプロピルボロン酸 ( 6 6 mg、0 . 7 7 mmol )  
 、 Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 3 7 mg、0 . 0 5 mmol ) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 1  
 6 g、1 . 5 3 mmol ) の脱気混合物を 8 0 °C で 1 6 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。  
 室温に冷却した後、反応混合物を水 ( 2 0 mL ) で希釈した。得られた溶液を EA ( 3 ×  
 3 0 mL ) で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 mL ) で洗浄し、無  
 水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA  
 ( 5 / 1 ) で溶出する分取 TLC によって精製すると、*tert* - ブチル 4 - [ 2 - クロ  
 20  
 ロ - 3 - シクロプロピル - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] フェニル ] ピペリジ  
 30  
 ン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 ( 0 . 1 7 g、7 7 % ) として得られた : LCMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M - 5 6 + H]<sup>+</sup> の計算値 : 3 9 3 , 3 9 5 ( 3 : 1 ) , 実測値 3 9 3 , 3 9 5 ( 3 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 0 1 - 6 . 8 5 ( m , 1 H ) , 5 . 5 9 ( s , 2 H ) , 4 . 0 9 - 3 . 9 4 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 - 3 . 7 5 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 4 6 ( m , 1 H ) , 3 . 3 8 - 3 . 3 0 ( m , 4 H ) , 2 . 4 3 - 2 . 3 7 ( m , 1 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 2 5 ( m , 1 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 0 9 ( m , 1 H ) , 1 . 4 9 ( s , 9 H ) , 1 . 2 2 - 1 . 1 3 ( m , 6 H ) , 1 . 0 3 - 0 . 9 4 ( m , 2 H ) , 0 . 7 1 - 0 . 6 3 ( m , 2 H ) .

20

30

## 【 0 5 8 7】

## ステップ b :

MeOH ( 2 mL ) 中の *tert* - ブチル 4 - [ 2 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 6  
 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピ  
 40  
 リジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 2 g、0 . 2 7 0 mmol ) および PtO<sub>2</sub> ( 1 8  
 mg、0 . 0 8 0 mmol ) の脱気混合物を室温で 1 6 時間、水素雰囲気下で撹拌した。  
 反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 5 / 1 ) で溶出  
 する分取 TLC によって精製すると、*tert* - ブチル 4 - [ 2 - クロロ - 3 - シクロ  
 プロピル - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] フェニル ] ピペリジン - 1 - カルボ  
 キシレートが淡黄色の油状物 ( 8 2 mg、5 3 % ) として得られた : LCMS (ESI) C<sub>24</sub>H<sub>3</sub>  
 50  
 5ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M - 5 6 + H]<sup>+</sup> の計算値 : 3 9 5 , 3 9 7 ( 3 : 1 ) , 実測値 3 9 5 , 3 9 7 ( 3 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 6 . 9 6 ( d , J = 8 . 6 Hz, 1 H ) , 6 . 8 6 ( d , J = 8 . 6 Hz, 1 H ) , 4 . 2 2 ( d , J = 1 3 . 2 Hz, 2 H ) , 3 . 5 5 - 3 . 4 5 ( m , 2 H ) , 3 . 4 1 ( t , J = 7 . 3 Hz, 2 H ) , 2 . 8 3 ( s , 2 H ) , 2 . 1 5 ( td , J = 8 . 3 , 4 . 1 Hz, 1 H ) , 1 . 6 4 ( d , J = 1 3 . 3 Hz, 2

40

50

H), 1.47 (s, 9H), 1.33-1.18 (m, 9H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.71-0.59 (m, 2H).

【0588】

ステップc:

tert-ブチル4-[2-クロロ-3-シクロプロピル-6-[(ジエチルカルバモイル)オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート(78mg、0.17mmol)のDCM(1mL)中撹拌溶液に、TFA(1mL)を室温で添加した。反応物を室温で0.5時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、3-クロロ-4-シクロプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)フェニルN,N-ジエチルカルバメートを淡黄色の油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した(0.11g、粗製物): LCMS (ESI)  $C_{19}H_{27}ClN_2O_2$   $[M+H]^+$ の計算値: 351, 353 (3:1), 実測値351, 353 (3:1).

【0589】

ステップd:

3-クロロ-4-シクロプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)フェニルN,N-ジエチルカルバメート(0.11g、0.33mmol)およびNaOH(0.13g、3.28mmol)のEtOH(4mL)中溶液を80℃で5.5時間、窒素雰囲気下で撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: Sun Fire C<sub>18</sub> OBD Prep カラム100、5μm、19mm×250mm; 移動相A: 水(+0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 20mL/分; 勾配: 6分25% Bから55% B; 検出器: 210nm; 保持時間: 4.87分, 所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物69(3-クロロ-4-シクロプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)フェノール)をオフホワイト色の固体として得た(17.8mg、14%): LCMS (ESI)  $C_{14}H_{18}ClNO$   $[M+H]^+$ の計算値: 252, 254 (3:1), 実測値252, 254 (3:1);  $^1H$  NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.83 (qd, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.81 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.62-0.51 (m, 2H).

【0590】

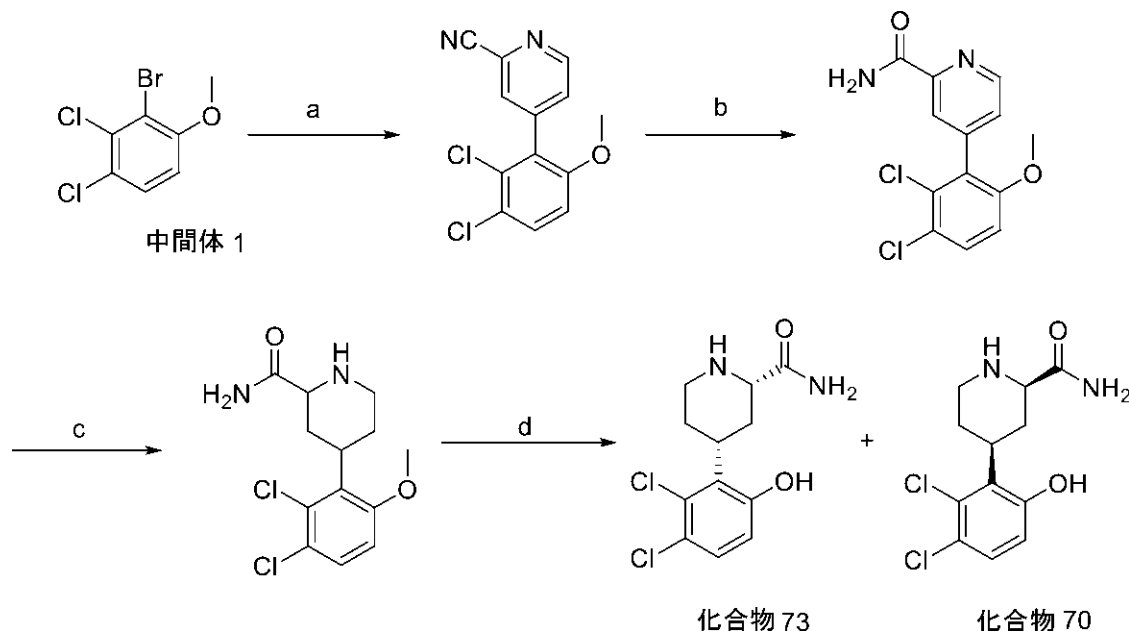
[実施例51]

化合物70((2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド異性体1)および化合物73((2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド異性体2)

【0591】



## 【化 1 3 7】



10

## 【0592】

20

## ステップ a :

中間体 1 (1.00 g、3.91 mmol) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル (1.00 g、4.34 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) および H<sub>2</sub>O (5 mL) 中溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24 g、11.72 mmol) および Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.64 g、0.78 mmol) を添加した。80 °C で 3 時間、窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (3/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.80 g、62%) がオフホワイト色の固体として得られた：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> の計算値：279, 281 (3 : 2), 実測値 279, 281 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.81 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

30

## 【0593】

## ステップ b :

4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.80 g、2.87 mmol) の THF 中撹拌溶液に、NaOH (1.15 g、28.6 mmol) および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.7 mL、19.63 mmol、水中 30%) を 0 °C で滴加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。0 °C の飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL) の添加により、反応物をクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (2/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.70 g、65%) がオフホワイト色の固体として得られた：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：297, 299 (3 : 2), 実測値 297, 299 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.74 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

40

50

## 【0594】

## ステップc:

4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (0.68 g、2.29 mmol) の MeOH (40 mL) および HCl 水溶液 (6 N、4 mL) 中撹拌溶液に、PtO<sub>2</sub> (52 mg) を室温で添加した。混合物を水素で3回脱気し、30 で、水素雰囲気下 (50 atm) で16時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (0.68 g、粗製物) をオフホワイト色の固体として得た: LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 303, 305 (3:2), 実測値 303, 305 (3:2).

## 【0595】

## ステップd:

4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (50 mg、0.16 mmol) の DCM (2 mL) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (82 mg、0.33 mmol) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応物を水で、0 クエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6.5 分で 28% B から 48% B; 検出器: 254/210 nm; 保持時間: 5.70 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (60 mg、48%) をオフホワイト色の固体として得た。

## 【0596】

4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (60 mg、0.208 mmol) を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって分離した: カラム: Chiralpak ID-03、2.0 cm ID × 25 cm L (5 μm); 移動相 A: Hex (0.2% IPA)、移動相 B: IPA; 流量: 20 mL/分; 勾配: 20 分で 10% B から 10% B; 検出器: 254/220 nm; 保持時間: RT<sub>1</sub>: 11.5 分; RT<sub>2</sub>: 14.8 分。

## 【0597】

より速く溶出するエナンチオマー、化合物 70 ((2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド異性体 1) を、11.5 分で、淡黄色の固体として得た (17.9 mg、30%): LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 289, 291 (3:2), 実測値 289, 291 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.76 (td, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

## 【0598】

より遅く溶出するエナンチオマー、化合物 73 ((2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド異性体 2) を、14.8 分で、淡黄色の固体として得た (17.2 mg、29%): LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 289, 291 (3:2), 実測値 289, 291 (3:2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.77 (td, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

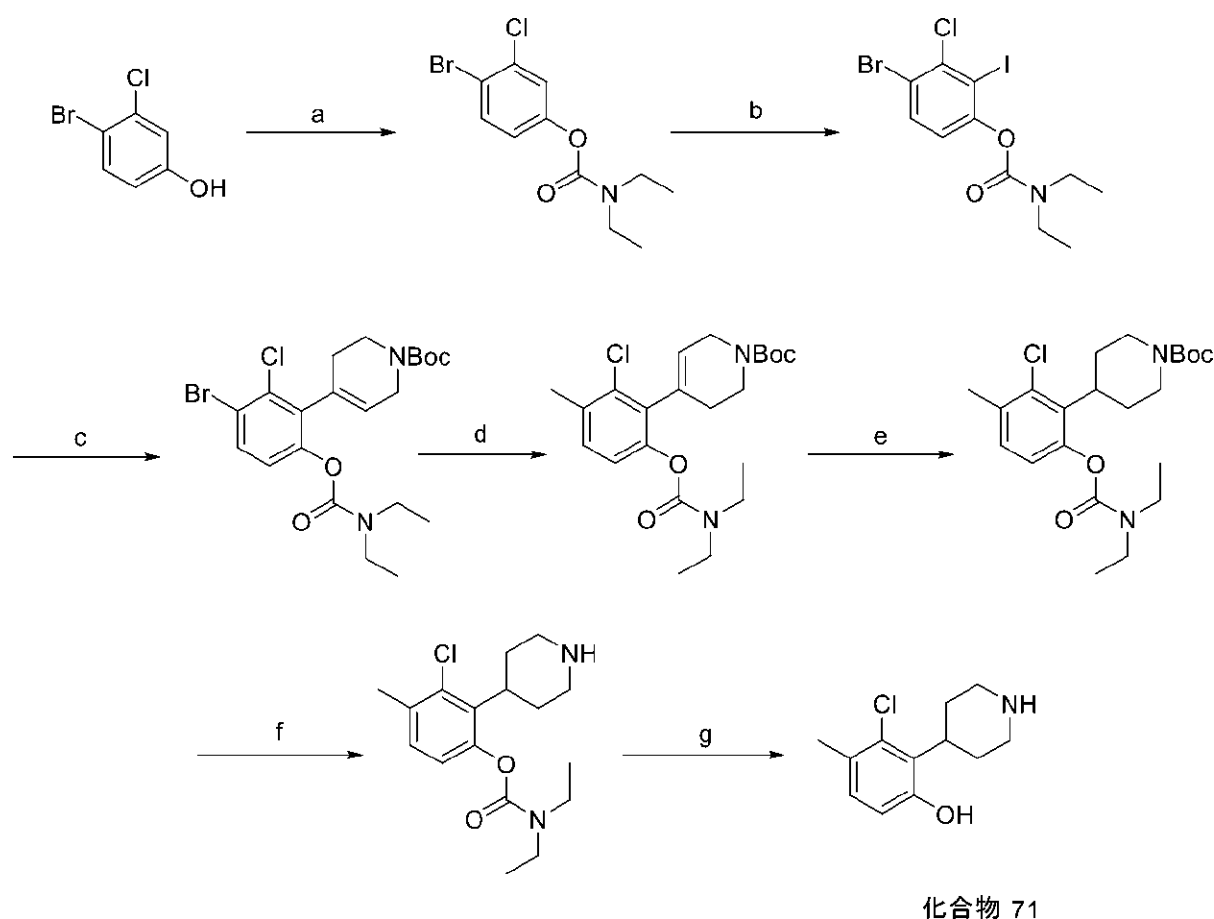
## 【0599】

## [実施例 52]

化合物 71 (3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

【 0 6 0 0 】

【 化 1 3 8 】



10

20

【 0 6 0 1 】

ステップ a :

4 - ブロモ - 3 - クロロフェノール ( 19.47 g、93.85 mmol ) および N , N - ジエチルカルバモイルクロリド ( 25.5 g、0.19 mmol ) の THF ( 200 mL ) 中撹拌溶液に、NaOH ( 7.50 g、0.19 mmol ) を室温で、空気雰囲気下で小分けにして添加した。反応混合物を室温で 3 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 5 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル N , N - ジエチルカルバメートが黄色の油状物 ( 30.0 g、94% ) として得られた : LCMS ( ESI )  $C_{11}H_{13}BrClNO_2$   $[M + H]^+$  の計算値 : 306, 308, 310 ( 2 : 3 : 1 ), 実測値 306, 308, 310 ( 2 : 3 : 1 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.69 ( dt,  $J = 8.9, 2.0$  Hz, 1H ), 7.37 ( d,  $J = 2.6$  Hz, 1H ), 7.03 ( dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H ), 3.48 ( q,  $J = 7.2$  Hz, 2H ), 3.41 ( q,  $J = 7.3$  Hz, 2H ), 1.24 ( dt,  $J = 25.7, 7.1$  Hz, 6H ).

30

40

【 0 6 0 2 】

ステップ b :

DIPA ( 6.60 g、65.24 mmol ) の THF ( 100 mL ) 中撹拌溶液に、n - BuLi ( 26.1 mL、65.24 mmol、ヘキサン中 2.5 M ) を - 78 ° で、アルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を - 65 ° で 30 分間、アルゴン雰囲気下で撹拌した。上記混合物に、4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル N , N - ジエチルカルバメート ( 10.00 g、32.62 mmol ) を - 78 ° で 20 分間にわたり小分けにして添加した。得られた混合物を - 78 ° で追加の 1 時間撹拌した。上記混合物に、 $I_2$  ( 9.93 g、39.14 mmol ) の THF ( 20 mL ) 中溶液を - 65 ° で 20 分間に

50

わたり滴加した。得られた混合物を - 65 で追加の 30 分間撹拌した。室温での水 (300 mL) の添加により、反応物をクエンチした。得られた混合物を EA (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (7/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ヨードフェニル N, N - ジエチルカルバメートが黄色の油状物 (4.00 g、25%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrClINO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：432, 434, 436 (2 : 3 : 1), 実測値 432, 434, 436 (2 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (dt, J = 27.9, 7.1 Hz, 6H). 10

【0603】

ステップ c :

4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ヨードフェニル N, N - ジエチルカルバメート (3.00 g、6.937 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.21 g、20.810 mmol)、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート (2.36 g、7.630 mmol) および H<sub>2</sub>O (7 mL) の 1, 4 - ジオキサン (30 mL) 中撹拌溶液に、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.57 g、0.694 mmol) を小分けにして室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を脱気し、80 で 12 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応物を室温で、水 (100 mL) でクエンチした。得られた混合物を EA (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - [3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - [(ジエチルカルバモイル) オキシ] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の固体 (2.50 g、66%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：487, 489, 491 (2 : 3 : 1), 実測値 487, 489, 491 (2 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.01 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29-1.15 (m, 6H). 20

【0604】

ステップ d :

tert - ブチル 4 - [3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - [(ジエチルカルバモイル) オキシ] フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボキシレート (0.30 g、0.61 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (45 mg、0.06 mmol) およびメチルボロン酸 (0.11 g、1.85 mmol) の 1, 4 - ジオキサン中撹拌溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.20 g、1.84 mmol) を小分けにして室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素で 3 回脱気し、80 で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。室温での水 (4 mL) の添加により、反応物をクエンチした。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：X Bridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：15 分で 60% B から 89% B；検出器：254/210 nm；保持時間：8 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - [2 - クロロ - 6 - [(ジエチルカルバモイル) オキシ] - 3 - メチルフェニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色の油状物として得た (0.11 g、29%)：LCMS (ESI) C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：423, 425 (3 : 1), 実測値 423, 425 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.96 (d, J = 17.6 Hz, 40

50

1H), 3.79 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.41-3.32 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.31-1.13 (m, 6H).

【0605】

ステップ e :

t e r t - ブチル 4 - [ 2 - クロロ - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] - 3 - メチルフェニル ] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 6 g 、 0 . 3 3 m m o l ) および P t O <sub>2</sub> ( 1 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) の M e O H ( 3 m L ) 中脱気溶液を室温で 2 時間、水素雰囲気下で撹拌した。混合物を濾過し、次いでフィルターケーキを M e O H ( 2 × 1 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、t e r t - ブチル 4 - [ 2 - クロロ - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] - 3 - 10  
メチルフェニル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色の固体として得た ( 0 . 1 6 g 、粗製物 ) : LCMS ( ESI ) C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [ M - 100 + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 325 , 327 ( 3 : 1 ) , 実測値 325 , 327 ( 3 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.09 ( d , J = 8.4 Hz , 1H ) , 6.85 ( d , J = 8.3 Hz , 1H ) , 4.24 ( d , J = 13.0 Hz , 2H ) , 3.52-3.33 ( m , 4H ) , 2.83-2.73 ( m , 2H ) , 2.36 ( s , 3H ) , 2.04-1.98 ( m , 1H ) , 1.71-1.60 ( m , 2H ) , 1.48 ( s , 9H ) , 1.32-1.20 ( m , 8H ) .

【0606】

ステップ f :

t e r t - ブチル 4 - [ 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] フェニル ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 6 g 、 0 . 3 3 m m o l ) および T F A ( 3 m L ) の D C M ( 3 m L ) 中溶液を室温で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル N , N - ジエチルカルバメートを淡黄色の固体として得た ( 0 . 1 6 g 、粗製物 ) : LCMS ( ESI ) C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 325 , 327 ( 3 : 1 ) , 実測値 325 , 327 ( 3 : 1 ) . 20

【0607】

ステップ g :

3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル N , N - ジエチルカルバメート ( 0 . 1 5 g 、 0 . 4 6 0 m m o l ) および N a O H ( 0 . 4 0 g 、 1 0 . 0 0 m m o l ) の E t O H ( 8 m L ) 中溶液に、80 で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。混合物を H C l 水溶液 ( 1 N ) で pH 8 に塩基性化した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 H P L C によって精製した : カラム : X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 100 、 10 μ m 、 19 mm × 250 mm ; 移動相 A : 10 mm o l / L N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : A C N ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 10 % B から 58 % B ; 検出器 : 254 / 210 nm ; 保持時間 : 4 . 22 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 71 ( 3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 6 . 5 m g 、 9 % ) : LCMS ( ESI ) C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 226 , 228 ( 3 : 1 ) , 実測値 226 , 228 ( 3 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) 7.00 ( d , J = 8.3 Hz , 1H ) , 6.66 ( d , J = 8.3 Hz , 1H ) , 3.72-3.65 ( m , 1H ) , 3.48 ( d , J = 12.7 Hz , 2H ) , 3.11 ( td , J = 13.2 , 3.2 Hz , 2H ) , 2.86-2.75 ( m , 2H ) , 2.29 ( s , 3H ) , 1.81 ( d , J = 14.2 Hz , 2H ) . 30

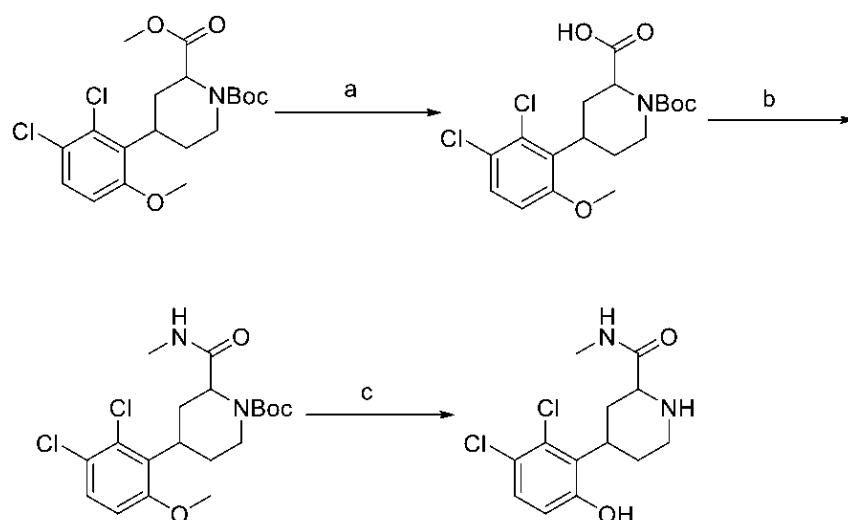
【0608】

[ 実施例 53 ]

化合物 72 ( 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - N - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド )

【0609】

## 【化 1 3 9】



化合物 72

10

## 【 0 6 1 0】

## ステップ a:

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 実施例 6 1、ステップ c ) ( 1 . 0 0 g、2 . 3 9 1 mmol ) の MeOH ( 1 0 mL ) 中撹拌溶液に、NaOH ( 0 . 1 9 g、4 . 7 8 1 mmol ) を室温で、空気雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間、空気雰囲気下で撹拌した。クエン酸を用いて、反応混合物を pH = 4 に酸性化した。次いで反応混合物を EA ( 2 × 2 0 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸を、さらに精製することなく無色の油状物として得た ( 1 . 0 0 g、粗製物 ) : LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 404, 406 (3 : 2), 実測値 404, 406 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.30 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.46 (m, 1H), 3.22-3.03 (m, 1H), 2.72-2.53 (m, 1H), 2.46-2.25 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 9H).

20

30

## 【 0 6 1 1】

## ステップ b:

1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 9 0 mg、0 . 2 2 mmol ) および EDC · HCl ( 9 6 mg、0 . 5 0 mmol ) の DMF ( 2 mL ) 中撹拌溶液に、CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> ( 2 5 mg、0 . 8 0 mmol ) および Et<sub>3</sub>N ( 7 6 mg、0 . 7 5 mmol ) を室温で、空気雰囲気下で小分けにして添加した。得られた混合物を室温で 2 . 5 時間撹拌した。得られた混合物を水 ( 2 0 mL ) で希釈し、EA ( 3 × 2 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 1 0 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 6 分で 30 % B から 70 % B; 検出器: 254 / 210 nm; 保持時間: 5 . 8 3 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルカルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 淡黄色の油状物として得た ( 2

40

50

0 mg、21%) : LCMS (ESI)  $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_4[M + H]^+$  の計算値: 417, 419 (3 : 2), 実測値417, 419 (3 : 2).

# 【0612】

## ステップc:

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルカルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 10 g、0 . 24 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中撹拌溶液に、 $Br_3$  ( 2 . 0 mL、7 . 98 mmol ) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を水 ( 2 mL ) で、室温でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: X Bridge  $C_{18}$  OBD Prep カラム 100、10  $\mu$ m、19 mm x 250 mm; 移動相 A: 10 mmol / L  $NH_4HCO_3$  を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 6 分で 30 % B から 63 % B; 検出器: 254 / 210 nm; 保持時間: 4 . 98 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 72 ( 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - N - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ) をオフホワイト色の固体として得た ( 8 mg、11% ) : LCMS (ESI)  $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2[M + H]^+$  の計算値: 303, 305 (3 : 2), 実測値303, 305 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (q,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 1.78 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.53 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H).

# 【0613】

以下の表 1 D に記載の化合物を、化合物 72 に関して記載されたものに類似した様式で、1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 実施例 53、ステップ a ) および対応する市販のアミンから開始して調製した。

# 【0614】

## 【表 5】

表 1D

化合物番号	構造	化学名	MS: $(M + H)^+$ & $^1H$ NMR
75		3,4-ジクロロ-2-[2-(ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル]フェノール	$[M + H]^+$ : 358, 360 (3 : 2); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.19 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.20-3.87 (m, 1H), 3.81-3.44 (m, 5H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.89-2.71 (m, 5H), 2.54-2.37 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H).

# 【0615】

## [実施例 54]

化合物 74 ( ( 2 R , 4 S ) - rel - 2 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 , 4 - ジクロロフェノール )

# 【0616】

10

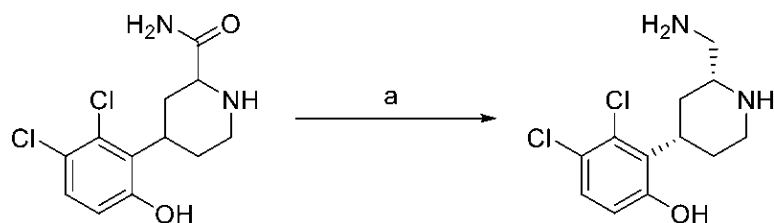
20

30

40

50

## 【化 1 4 0】



化合物 74

10

## 【0 6 1 7】

## ステップ a :

4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボキサミド ( 40 mg、0.14 mmol ) の  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  ( 2 mL ) 中撹拌溶液を 50 で 2 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。混合物を室温に冷却させた。反応物を室温で、水でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm  $\times$  250 mm；移動相 A：10 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：6 分で 15 B から 55 B；検出器：254 / 210 nm；保持時間：4.30 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 74 ( ( 2 R , 4 S ) - rel - 2 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 , 4 - ジクロロフェノール ( シス異性体 ) ) ( 14.8 mg、39 % ) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：275, 277 (3 : 2), 実測値 275, 277 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.96-2.68 (m, 4H), 2.59 (qd,  $J = 12.8, 4.2$  Hz, 1H), 2.32 (q,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 1.67 (dd,  $J = 22.4, 13.3$  Hz, 2H).

20

## 【0 6 1 8】

## [ 実施例 5 5 ]

化合物 77 ( ( 2 R , 4 S ) - rel - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - N , N - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ) および化合物 82 ( ( 2 R , 4 R ) - rel - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - N , N - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド )

30

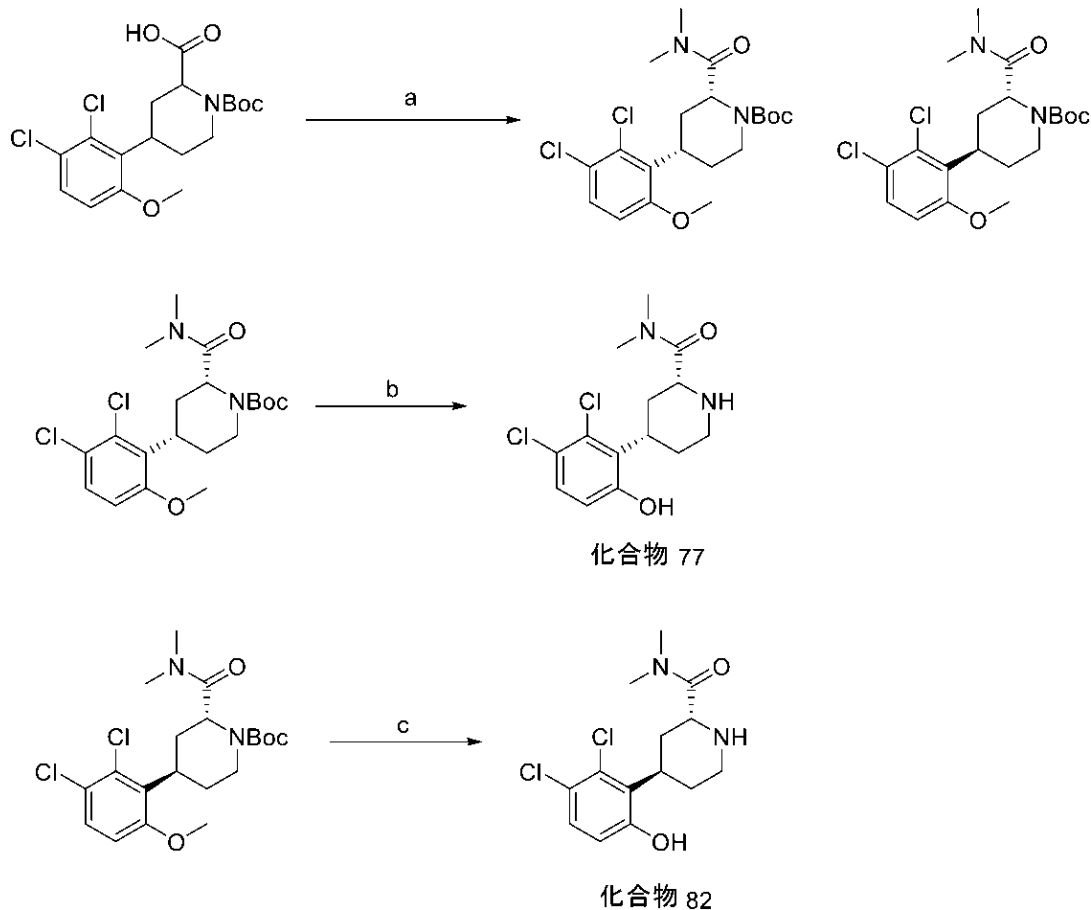
## 【0 6 1 9】

40

50



## 【化 1 4 1】



10

20

## 【 0 6 2 0 】

## ステップ a :

1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 実施例 53、ステップ a ) ( 0 . 28 g、0 . 693 mmol ) および EDCI ( 0 . 40 g、2 . 08 mmol ) の DMF ( 5 mL ) 中攪拌溶液に、Et<sub>3</sub>N ( 0 . 21 g、2 . 08 mmol ) およびジメチルアミン ( 94 mg、2 . 08 mmol ) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 ( 20 mL ) でクエンチした。得られた混合物を EA ( 3 × 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 20 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相 A：10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：6 分で 70 % B から 90 % B；検出器：254 / 210 nm；保持時間：4 . 87 分、5 . 96 分。4 . 87 分で所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( ジメチルカルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートシス異性体をオフホワイト色の固体として得た ( 0 . 13 g、44 % )：LCMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：431, 433 (3 : 2), 実測値 431, 433 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.48 (d, J = 2.8 Hz, 9H).

30

40

## 【 0 6 2 1 】

50

5.96分で所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートトランス異性体をオフホワイト色の固体として得た(58mg、19%)：LCMS (ESI)  $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4[M+H]^+$ の計算値：431, 433 (3:2), 実測値431, 433 (3:2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.18 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.09 (dd,  $J = 27.7, 13.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68-3.32 (m, 2H), 3.04 (d,  $J = 25.8$  Hz, 6H), 2.24-1.95 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 10H).

#### 【0622】

ステップb:

tert-ブチル4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートシス異性体(0.13g、0.30mmol)のDCM(3mL)中攪拌溶液に、 $BBr_3$ (0.15g、0.60mmol)を室温で滴加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を0で、水でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge  $C_{18}$  OBD Prepカラム100、10 $\mu$ m、19mm $\times$ 250mm；移動相A：10mmol/L  $NH_4HCO_3$ を含む水、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：6分で20%Bから80%B；検出器：254/210nm；保持時間：5.07分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物77((2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド(シス異性体))をオフホワイト色の固体として得た(48.2mg、48%)：LCMS (ESI)  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ の計算値：317, 319 (3:2), 実測値317, 319 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 11.7, 2.8$  Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.82 (td,  $J = 13.0, 2.9$  Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 1.56 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H).

#### 【0623】

ステップc:

tert-ブチル4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートトランス異性体(58mg、0.13mmol)のDCM(2mL)中攪拌溶液に、 $BBr_3$ (67mg、0.27mmol)を室温で滴加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を0で、水でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge  $C_{18}$  OBD Prepカラム100、10 $\mu$ m、19mm $\times$ 250mm；移動相A：水(10mmol/L  $NH_4HCO_3$ )、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：6分で20%Bから80%B；検出器：254/210nm；保持時間：5.07分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物82((2R,4R)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド(トランス異性体))をオフホワイト色の固体として得た(19.3mg、43%)：LCMS (ESI)  $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2[M+H]^+$ の計算値：317, 319 (3:2), 実測値317, 319 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J = 6.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.53 (td,  $J = 12.3, 3.5$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.55 (qd,  $J = 12.4, 4.6$  Hz, 1H), 1.76 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.58 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H).

#### 【0624】

[実施例56]

化合物78(2-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリ

10

20

30

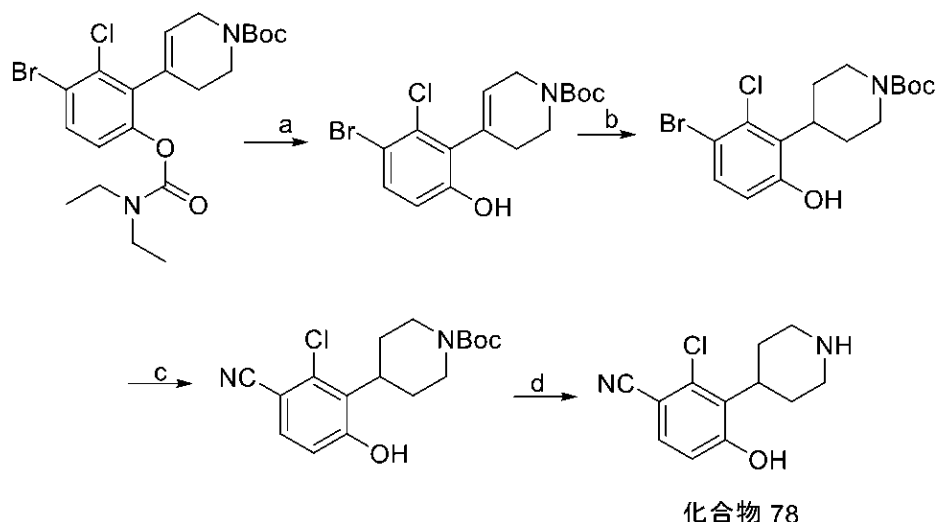
40

50

ル)

【 0 6 2 5 】

【 化 1 4 2 】



10

【 0 6 2 6 】

20

ステップ a :

tert - ブチル 4 - [ 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - [ ( ジエチルカルバモイル ) オキシ ] フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 3 0 g 、 0 . 6 1 m m o l ) の E t O H ( 2 0 m L ) 中溶液に、NaOH ( 0 . 2 5 g 、 6 . 1 5 m m o l ) を室温で添加した。反応物を 5 時間還流させ、次いで減圧下で濃縮した。残渣を EA ( 2 0 m L ) に溶解した。得られた溶液を飽和クエン酸水溶液 ( 1 0 m L ) およびブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した。次いで、有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートを淡褐色の固体として得た ( 0 . 2 0 g 、 8 4 % ) : LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrClNO<sub>3</sub> [M - 56 + H]<sup>+</sup> の計算値: 332, 334 (2 : 3), 実測値 332, 334 (2 : 3).

30

【 0 6 2 7 】

ステップ b :

tert - ブチル 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) の E t O H ( 5 m L ) 中溶液に、PtO<sub>2</sub> ( 1 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l ) を窒素雰囲気下で、室温で添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H<sub>2</sub> で 3 回パージした。反応混合物を室温で 6 時間、H<sub>2</sub> ( 1 . 5 a t m ) 下で撹拌した。反応混合物を、セライトを介して濾過し、MeOH ( 2 × 3 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: X B r i d g e C 1 8 O B D P r e p カラム、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 水 ( + 0 . 0 5 % T F A ) 、移動相 B: A C N ; 流量: 2 5 m L / 分; 勾配: 6 分で 8 0 % B から 8 3 % B ; 検出器: U V 2 5 4 / 2 1 0 n m ; 保持時間: 4 . 1 5 分。所望の生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た ( 2 5 m g 、 6 5 % ) : LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrClNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 390, 392 (2 : 3), 実測値 390, 392 (2 : 3). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.30 (t, J = 4.9 Hz, 0H), 8.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 3H), 7.06 (t, J = 12.8 Hz, 2H),

40

50

6.75 (qd,  $J = 13.5$ , 4.2 Hz, 3H), 6.40 (qd,  $J = 12.8$ , 4.4 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 5.44 (d,  $J = 4.9$  Hz, 8H).

【0628】

ステップc:

tert - ブチル 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 50 mg、0.13 mmol )、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 59 mg、0.05 mmol ) および Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 7.5 mg、0.06 mmol ) の DMF ( 3 mL ) 中脱気溶液を 90 で 4 時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水 ( 30 mL ) で希釈し、EA ( 3 × 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 10 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 10 / 1 ) で溶出する分取 TLC によって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の固体 ( 20 mg、46% ) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M - H]<sup>+</sup> の計算値: 335, 357 (3 : 1), 実測値 335, 357 (3 : 1).

10

【0629】

ステップd:

tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 3 - シアノ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 50 mg、0.045 mmol ) の TFA ( 1 mL ) および DCM ( 4 mL ) 中溶液を、室温で 1 時間撹拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 6 分で 15% B から 55% B; 検出器: 254 / 210 nm; 保持時間: 4.30 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 78 ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾニトリル ) オフホワイト色の固体として得た ( 3.4 mg、24% ): LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 237, 239 (3 : 1), 実測値 237, 239 (3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

20

7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.93-2.70 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H).

30

【0630】

[実施例 57]

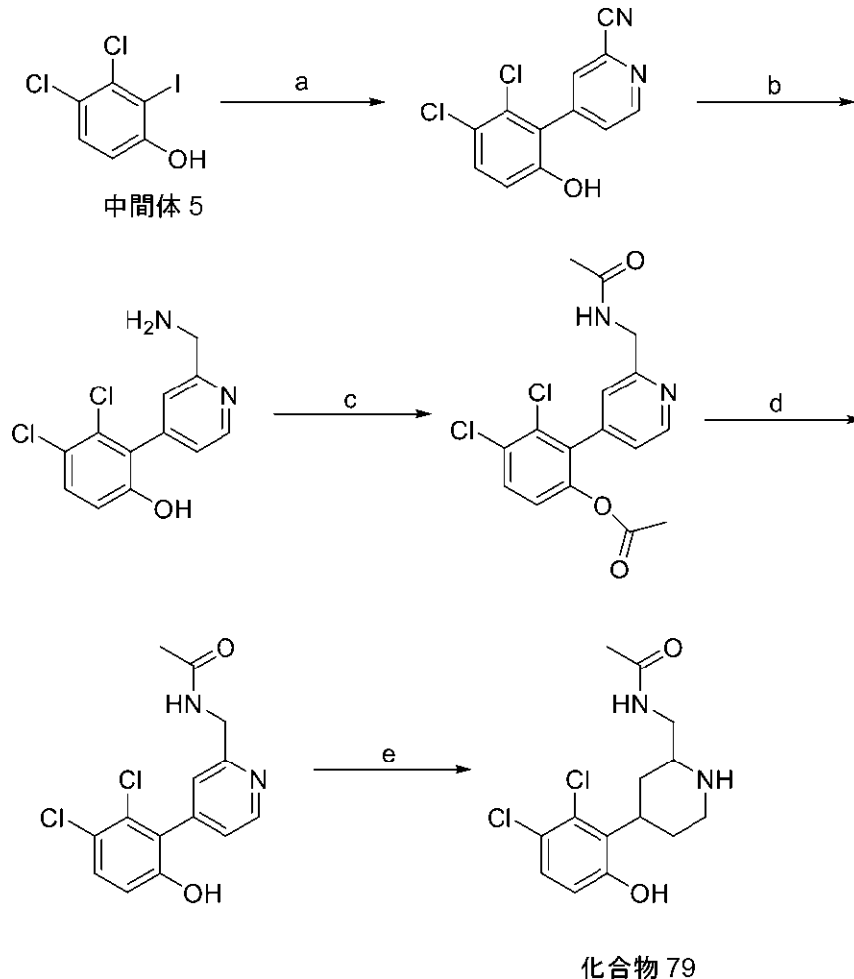
化合物 79 ( N - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メチル ] アセトアミド )

【0631】

40

50

## 【化 1 4 3】



10

20

## 【0 6 3 2】

## ステップ a :

中間体 5 (0.50 g、1.73 mmol) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.48 g、2.08 mmol) の 1,4-ジオキサンおよび水中溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.55 g、5.19 mmol) および  $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.28 g、0.35 mmol) を室温で添加した。80 で 3 時間、窒素雰囲気下で攪拌し、室温に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-カルボニトリルがオフホワイト色の固体 (0.35 g、61%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：265, 267 (3 : 2), 実測値 265, 267 (3 : 2)。

30

40

## 【0 6 3 3】

## ステップ b :

4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.30 g、1.13 mmol) の THF (3 mL) 中攪拌溶液に、 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$  (0.8 mL、8.36 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 50 で 12 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を室温に冷却させた。反応物を水 (10 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/2) で溶出する分取 TLC によって精製すると、2-[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]-3,4-ジクロロフェノールが淡黄色の油状物 (0.28 g、92%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：269, 271

50

(3 : 2), 実測値 269, 271 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.72 (dd,  $J = 5.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H).

#### 【0634】

##### ステップ c :

2 - [ 2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル ] - 3 , 4 - ジクロロフェノール ( 0 . 28 g、1 . 04 mmol ) および  $\text{Ac}_2\text{O}$  ( 0 . 11 g、1 . 06 mmol ) の  $\text{DCM}$  ( 3 mL ) 中撹拌溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 32 g、3 . 18 mmol ) を室温で、空気雰囲気下で小分けにして添加した。得られた混合物を室温で 1 . 5 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を水 ( 20 mL ) で希釈し、 $\text{EA}$  (  $3 \times 20$  mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン (  $3 \times 20$  mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{PE} / \text{EA}$  ( 5 / 1 ) で溶出する分取  $\text{TLC}$  によって精製すると、3 , 4 - ジクロロ - 2 - [ 2 - (アセトアミドメチル) ピリジン - 4 - イル ] フェニルアセテートが淡黄色の油状物 ( 0 . 11 g、30 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$  [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$  の計算値 : 353, 355 (3 : 2), 実測値 353, 355 (3 : 2).

10

#### 【0635】

##### ステップ d :

3 , 4 - ジクロロ - 2 - [ 2 - (アセトアミドメチル) ピリジン - 4 - イル ] フェニルアセテート ( 20 mg、0 . 06 mmol ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 40 mg、0 . 29 mmol ) の  $\text{MeOH}$  ( 1 mL ) 中撹拌溶液に、室温で、空気雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で終夜、窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取  $\text{HPLC}$  によって精製した : カラム :  $\text{XBridge C}_{18}$  OBD Prep カラム 100 、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm  $\times$  250 mm ; 移動相 A : 10 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B :  $\text{ACN}$  ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 33 % B から 50 % B ; 検出器 : 254 / 210 nm ; 保持時間 : 5 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、N - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル ] アセトアミドを淡黄色の固体として得た ( 8 mg、45 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$  の計算値 : 311, 313 (3 : 2), 実測値 311, 313 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8 . 56 (dd,  $J = 5.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).

20

30

#### 【0636】

##### ステップ e :

N - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピリジン - 2 - イル ] メチル ] アセトアミド ( 40 mg、0 . 129 mmol ) および  $\text{HCl}$  水溶液 ( 5 N、0 . 5 mL ) の  $\text{MeOH}$  ( 5 mL ) 中撹拌溶液に、 $\text{PtO}_2$  ( 40 mg、0 . 178 mmol ) を室温で、空気雰囲気下で小分けにして添加した。得られた混合物を、水素雰囲気下、50 atm で、30 で 6 時間撹拌した。混合物を室温に冷却させた。濾過後、フィルターケーキを  $\text{MeOH}$  (  $3 \times 10$  mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取  $\text{HPLC}$  によって精製した : カラム :  $\text{XBridge C}_{18}$  OBD Prep カラム 100 、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm  $\times$  250 mm ; 移動相 A : 10 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B :  $\text{ACN}$  ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 6 分で 30 % B から 50 % B ; 検出器 : 254 nm ; 保持時間 : 4 . 38 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 79 ( N - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メチル ] アセトアミド ) をオフホワイト色の固体として得た ( 35 mg、86 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$  の計算値 : 317, 319 (3 : 2), 実測値 317, 319 (3 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.17 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.18 (s, 1H),

40

50

2.84-2.71 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.23 (q,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.61 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.54 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H).

【0637】

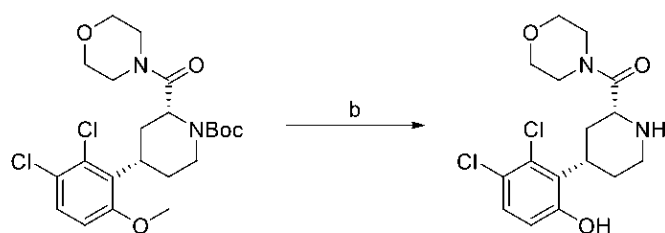
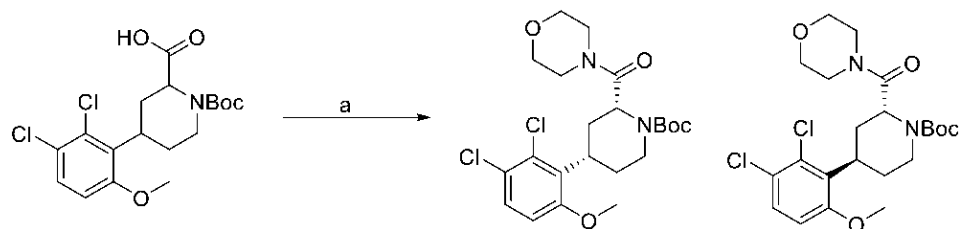
[実施例58]

化合物80((2R, 4S)-rel-3, 4-ジクロロ-2-[2-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル]フェノール)および化合物76((2R, 4R)-rel-3, 4-ジクロロ-2-[2-(モルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル]フェノール)

【0638】

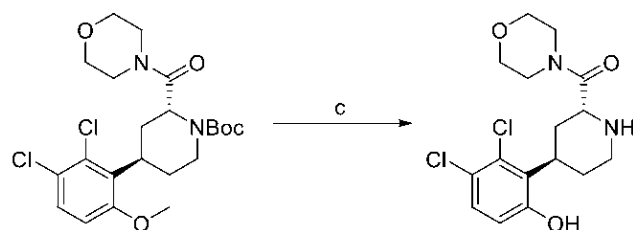
【化144】

10



化合物 80

20



化合物 76

30

【0639】

ステップ a :

1-[ (tert - ブトキシ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 実施例 53、ステップ a ) ( 0 . 20 g、0 . 496 mmol ) および HATU ( 0 . 37 g、0 . 99 mmol ) の DMF ( 5 mL ) 中攪拌溶液に、モルホリン ( 87 mg、0 . 99 mmol ) および Et<sub>3</sub>N ( 0 . 15 g、1 . 48 mmol ) を室温で、窒素雰囲気下で滴加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を水 ( 30 mL ) で希釈し、EA ( 3 × 30 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 20 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XSelect CSH Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、19 × 250 mm、5 μm；移動相 A：水 ( + 0 . 05 % TFA )、移動相 B：ACN；流量：25 mL / 分；勾配：6 分で 28 % B から 30 % B；検出器：210 nm；保持時間：RT<sub>1</sub>：4 . 53 分、RT<sub>2</sub>：5 . 50 分。4 . 53 分で所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロ

40

50

ロ - 6 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートシス異性体を黄色の油状物として得た (0.11 g、47%) : LCMS (ESI)  $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 473, 475 (3 : 2), 実測値 473, 475 (3 : 2).  
【0640】

5.50分で所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートトランス異性体を黄色の油状物として得た (58 mg、25%) : LCMS (ESI)  $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 473, 475 (3 : 2), 実測値 473, 475 (3 : 2).  
【0641】

10

ステップ b :

tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートシス異性体 (0.11 g、0.233 mmol) の DCM (3 mL) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (0.12 g、0.47 mmol) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応物を水で、0

でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 8 分で 20% B から 60% B; 検出器: 254/210 nm; 保持時間: 6.25 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 80 ((2R, 4S) - rel - 3, 4 - ジクロロ - 2 - [2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] フェノール (シス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (22 mg、22%) : LCMS (ESI)  $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 359, 361 (3 : 2), 実測値 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 7H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 1.70 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H).  
【0642】

20

ステップ c :

tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートトランス異性体 (58 mg、0.122 mmol) の DCM (3 mL) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (62 mg、0.25 mmol) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応物を水で、0

でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 水 (+0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 8 分で 10% B から 50% B; 検出器: 254/210 nm; 保持時間: 5.80 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 76 ((2R, 4R) - rel - 3, 4 - ジクロロ - 2 - [2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] フェノール (トランス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (1.9 mg、3%) : LCMS (ESI)  $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 359, 361 (3 : 2), 実測値 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (td, J = 12.7, 5.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.92-2.67 (m, 2H), 2.43 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H).  
【0643】

30

[実施例 59]

化合物 81 (4 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) フェノール)

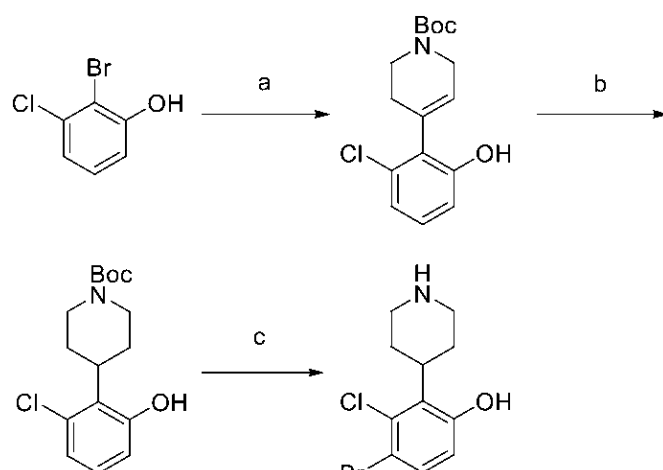
40

50



【 0 6 4 4 】

【 化 1 4 5 】



化合物 81

10

【 0 6 4 5 】

ステップ a :

1, 4 - ジオキサン ( 80 mL ) および  $H_2O$  ( 20 mL ) 中の 2 - ブロモ - 3 - クロロフェノール ( 4.50 g、21.69 mmol ) および tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 7.50 g、24.26 mmol ) の攪拌混合物に、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0.60 g、0.73 mmol ) および  $Na_2CO_3$  ( 6.80 g、64.16 mmol ) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加した。反応物を 80 で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を EA ( 80 mL ) および水 ( 50 mL ) に溶解した。水溶液を EA ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し ( 2 × 50 mL )、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA ( 3 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の固体 ( 5.00 g、74% ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{16}H_{20}ClNO_3$  [M + H - 56]<sup>+</sup> の計算値：254, 256 (3 : 1), 実測値 254, 256 (3 : 1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.36-3.98 (m, 2H), 3.94-3.37 (m, 2H), 2.56-2.25 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

20

30

【 0 6 4 6 】

ステップ b :

tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート ( 4.00 g、12.91 mmol ) の EtOH ( 200 mL ) および AcOH ( 20 mL ) 中攪拌溶液に、 $PtO_2$  ( 0.30 g、1.32 mmol ) を添加した。反応混合物を水素で 3 回脱気し、水素雰囲気下 ( 1.5 atm )、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 70% ACN ( + 0.05% TFA ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体 ( 1.50 g、37% ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{16}H_{22}ClNO_3$  [M + H - 15]<sup>+</sup> の計算値：297, 299 (3 : 1), 実測値 297, 299 (3 : 1);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 6.96 (t, J = 8.1 Hz,

40

50

1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.54-2.36 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 11H).

【0647】

ステップc:

tert - ブチル 4 - ( 2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 40 mg、0.13 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中 攪拌 溶液 に、Br<sub>2</sub> ( 20 mg、0.13 mmol ) を 0 で 10 分間にわたり、窒素雰囲気下で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 ( 0.5 mL ) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 19 mm × 250 mm、10 μm; 移動相 A: 水 ( + 0.05 % TFA )、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 6 分で 20 % B から 45 % B; 検出器: UV 210 / 254 nm; 保持時間: 5.16 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 81 ( 4 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 3.8 mg、10 % ): LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrClNO [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 290, 292, 294 (2 : 3 : 1), 実測値 290, 292, 294 (2 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H).

10

20

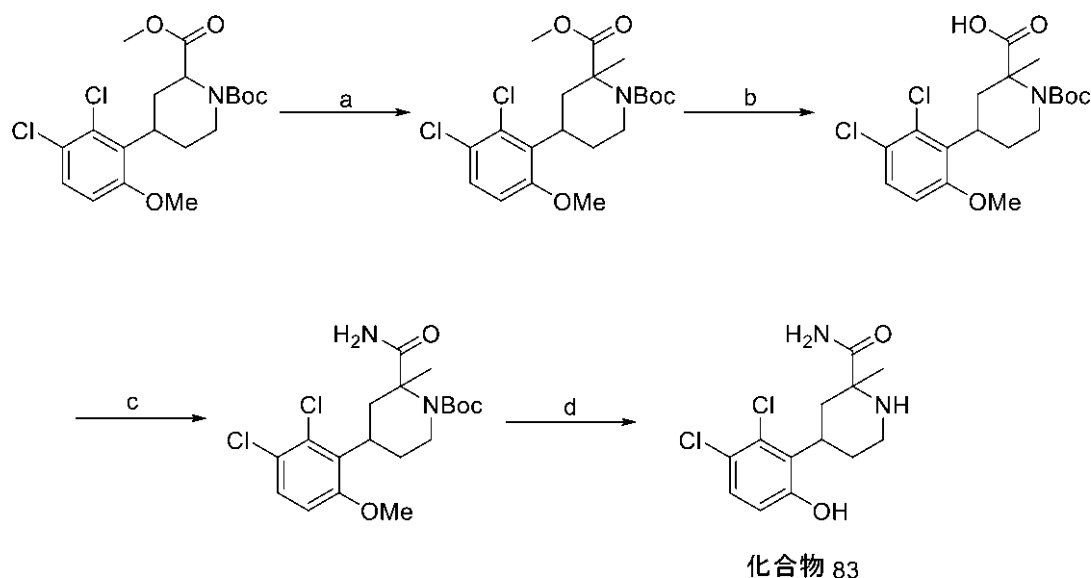
【0648】

[実施例 60]

化合物 83 ( 4 - ( 2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 2 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド )

【0649】

【化 146】



30

40

【0650】

ステップa:

ジイソプロピルアミン ( 97 mg、0.96 mmol ) の THF ( 2 mL ) 中 攪拌 溶液 に、n - BuLi ( 0.38 mL、0.96 mmol、ヘキサン中 2.5 M ) を - 78 で、アルゴン雰囲気下で添加した。溶液を - 78 で 20 分間攪拌した。次いで、1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ( 2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート ( 実施例 61、ステップ c ) ( 0.20 g、0.48 mmol ) の THF ( 2 mL ) 中 溶液 を 上記 溶液 に 添加 した。反応物を - 78 ~ - 65 で

50

40 分間撹拌した。 $\text{CH}_3\text{I}$  (0.14 g、0.96 mmol) の THF (1 mL) 中溶液を添加した。得られた溶液を -65 で 2 時間撹拌した。反応物を水 (1 mL) で、-65 でクエンチし、水 (30 mL) で希釈した。単離した水層を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残渣を、水中 79% ACN (+0.1% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、1-tert-ブチル 2-メチル 4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-メチルピペリジン-1,2-ジカルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.15 g、72%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：432, 434 (3 : 2), 実測値 432, 434 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.80 (d, J = 9.9 Hz, 6H), 3.51 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

10

## 【0651】

## ステップ b :

1-tert-ブチル 2-メチル 4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-メチルピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (0.14 g、0.32 mmol) の 1,4-ジオキサン (3 mL) および水 (0.5 mL) 中撹拌溶液に、NaOH (0.13 g、3.24 mmol) を室温で添加した。反応物を 90 で 16 時間撹拌した。クエン酸を用いて、反応物を pH 4 に酸性化した。溶液を EA (20 mL) および水 (20 mL) で希釈した。水層を EA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した (3 × 20 mL) および減圧下で蒸発させた。残渣を、水中 67% ACN (+0.1% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-メチルピペリジン-2-カルボン酸がオフホワイト色の固体 (60 mg、44%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：418, 420 (3 : 2), 実測値 418, 420 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

20

## 【0652】

## ステップ c :

1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-メチルピペリジン-2-カルボン酸 (45 mg、0.11 mmol) および HATU (61 mg、0.16 mmol) の DMF (2 mL) 中撹拌溶液に、Et<sub>3</sub>N (22 mg、0.22 mmol) および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (58 mg、1.08 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチし、EA (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。分配した水溶液を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残渣を、水中 60% ACN と 5 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、tert-ブチル 2-カルバモイル-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の油状物 (30 mg、67%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：417, 419 (3 : 2), 実測値 417, 419 (3 : 2).

40

## 【0653】

## ステップ d :

tert-ブチル 2-カルバモイル-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.12 mmol) の DCM (2 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{BBr}_3$  (0.18 g、0.72 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBr i

50

d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；  
 移動相 A：10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：25  
 mL / 分；勾配：6 分で 31 % B から 49 % B；検出器：210 nm；保持時間：5.4  
 3 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 83 (4 - (2,  
 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミ  
 ド) がオフホワイト色の固体として得た (7.8 mg、27 %)：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：303, 305 (3 : 2), 実測値 303, 305 (3 : 2)；<sup>1</sup>H N  
 MR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1  
 H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.86 (td, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.31  
 (s, 3H).

10

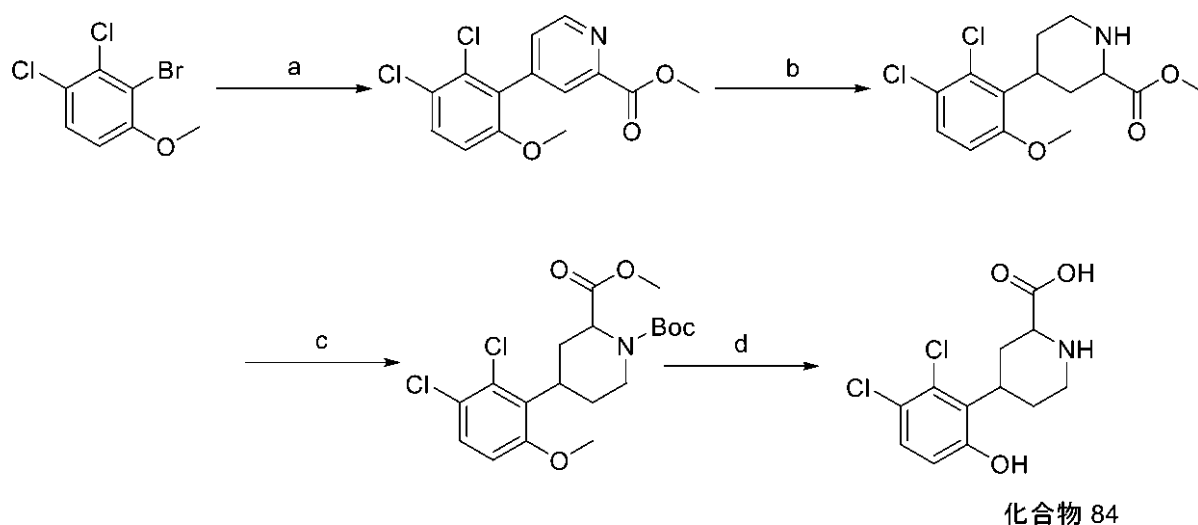
【0654】

[実施例 61]

化合物 84 (4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カル  
 ボン酸)

【0655】

【化 147】



20

30

【0656】

ステップ a：

2 - ブロモ - 3, 4 - ジクロロ - 1 - メトキシベンゼン (5 g、0.02 mmol、1  
 当量) およびメチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラ  
 ン - 2 - イル) ピリジン - 2 - カルボキシレート (6.2 g、0.02 mmol、1.2  
 当量) のジオキサンおよび水中溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.2 g、0.06 mmol、3  
 当量) および Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.2 g、0.2 当量) を添加し  
 た。80 で 3 時間、窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。  
 残渣を、PE / EtOAc (3 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
 よって精製すると、メチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン -  
 2 - カルボキシレートが淡黄色の固体 (1 g、16.4 %) として得られた。LCMS (E  
 SI) C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：312, 314 (3 : 2), 実測値 312, 314 (3 :  
 2)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H),  
 7.66-7.57 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

40

【0657】

ステップ b：

PtO<sub>2</sub> (65.5 mg、0.29 mmol、0.3 当量) およびメチル 4 - (2, 3

50

- ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボキシレート (300 mg、0.96 mmol、1 当量) の MeOH 中溶液に、HCl (6 M、1 mL) を室温で小分けにして添加した。得られた混合物を 30 で 4 日間、水素雰囲気下で撹拌した。固体を濾過して除き、MeOH (3 × 10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキシレートを黄色の油状物として得た (200 mg、52.32%)。LCMS (ESI)  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 318, 320 (3 : 2), 実測値 318, 320 (3 : 2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.76 (td, J = 12.4, 2.9 Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

10

## 【0658】

## ステップ c :

メチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキシレート (100.00 mg、0.314 mmol、1.00 当量) および Et<sub>3</sub>N (95.41 mg、0.943 mmol、3.00 e 当量) の DCM (1.00 mL) 中撹拌溶液に、Boc<sub>2</sub>O (102.89 mg、0.471 mmol、1.50 当量) を室温で、空気雰囲気下で滴加した。得られた溶液を室温で 1 時間、空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 TLC (PE / EtOAc 5 : 1) によって精製すると、1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (100 mg、68.46%) がオフホワイト色の固体として得られた。LCMS (ESI)  $C_{19}H_{25}Cl_2NO_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 418, 420 (3 : 2), 実測値 418, 420 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 10H).

20

## 【0659】

## ステップ d :

DCM (3 mL) 中の 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (38 mg、0.09 mmol) および BBr<sub>3</sub> (0.16 g、0.64 mmol) の混合物を 1 時間室温で、窒素雰囲気下で撹拌した。反応物を MeOH で、室温でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 水 (+ 0.05 % TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 6 分で 10 % B から 50 % B; 検出器: UV 254 / 210 nm; 保持時間: 5.96 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 84 (4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボン酸) をオフホワイト色の固体として得た (10.6 mg、40%) : LCMS (ESI)  $C_{12}H_{13}Cl_2NO_3$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 290, 292 (3 : 2), 実測値 290, 292 (3 : 2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.9, 3.4 Hz, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.24 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H).

30

40

## 【0660】

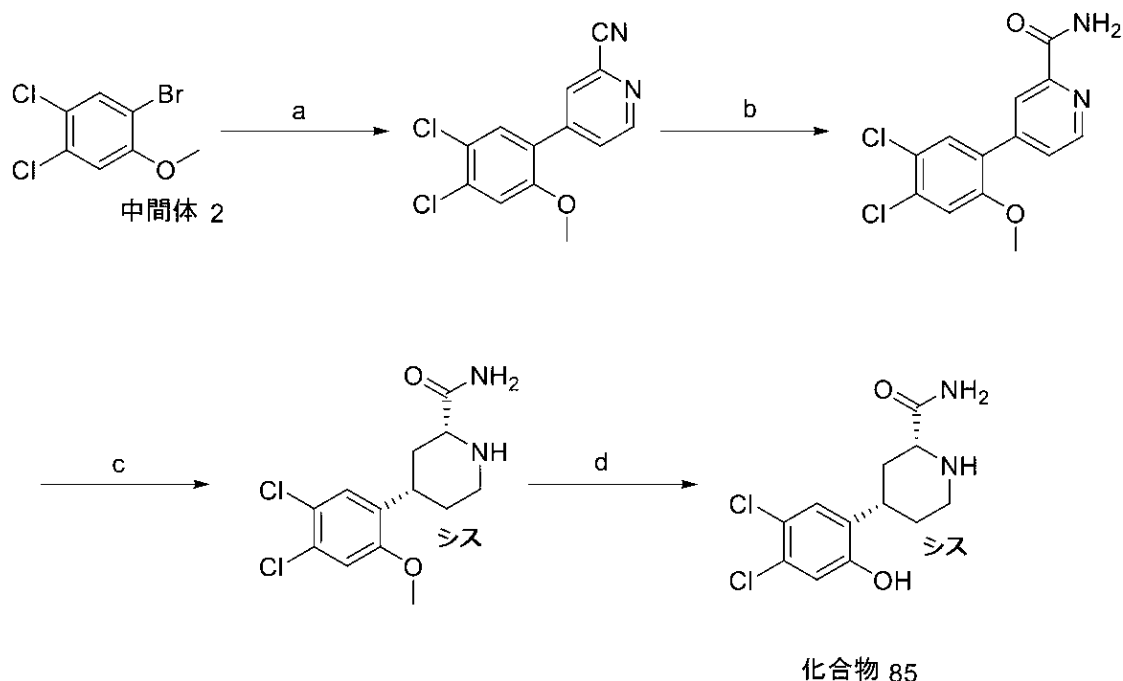
## [実施例 62]

化合物 85 ((2R, 4S) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド)

## 【0661】

50

## 【化 1 4 8】



10

20

## 【0 6 6 2】

## ステップ a :

中間体 2 (0.15 g、0.59 mmol) の 1,4-ジオキサン (4 mL) および  $H_2O$  (1 mL) 中搅拌溶液に、Pd(dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$  (96 mg、0.12 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.16 g、0.70 mmol) および  $Na_2CO_3$  (0.19 g、1.76 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 80 で 2 時間、窒素雰囲気下で搅拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (30 mL) で、室温でクエンチした。得られた混合物を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニトリルが黄色の固体 (0.16 g、89%) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{13}H_8Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$  の計算値：279, 281 (3 : 2), 実測値 279, 281 (3 : 2);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.74 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J = 5.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

30

## 【0 6 6 3】

## ステップ b :

4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニトリル (0.16 g、0.58 mmol) の MeOH (2 mL) および THF (2 mL) 中搅拌溶液に、 $H_2O_2$  (0.5 mL、水中 30%) を室温で、空気雰囲気下で滴加した。得られた混合物を室温で 3 時間、空気雰囲気下で搅拌した。反応物を飽和  $Na_2SO_3$  水溶液 (30 mL) で、室温でクエンチした。水層を EA (3 × 20 mL) で抽出した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドを黄色の固体として得た (0.15 g、69%)：LCMS (ESI)  $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$   $[M + H]^+$  の計算値：297, 299 (3 : 2), 実測値 418, 420 (3 : 2).

40

## 【0 6 6 4】

## ステップ c :

4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド (0

50

20 g、0.67 mmol) の MeOH (13 mL) 中撹拌溶液に、HCl 水溶液 (6 N、1.3 mL) および PtO<sub>2</sub> (20 mg、0.09 mmol) を室温で小分けにして添加した。得られた混合物を水素で3回脱気し、30 で6時間、水素雰囲気下 (1.5 atm) で撹拌した。濾過後、フィルターケーキを EA (3 × 10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (シス異性体) を黄色の固体として得た (0.15 g、59%) : LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値: 303, 305 (3 : 2), 実測値 303, 305 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.36-3.11 (m, 2H), 2.36 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.07-1.80 (m, 3H).

10

## 【0665】

ステップ d :

DCM (2 mL) 中の溶液 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (0.15 g、0.49 mmol) および BBr<sub>3</sub> (1.24 g、4.95 mmol) を室温で1時間、空気雰囲気下で撹拌した。室温での水 (5 mL) の添加により反応物をクエンチした。反応系の pH 値を、0 で、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で9に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C18 OBD Prep カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 6分で22% B から27% B; 検出器: UV 254/210 nm; 保持時間: 5.05分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 85 ((2R, 4S) - rel - 4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - カルボキサミド (シス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (47 mg、22%) : LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値: 289, 291 (3 : 2), 実測値 289, 291 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.25 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.21 (td, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 3H).

20

## 【0666】

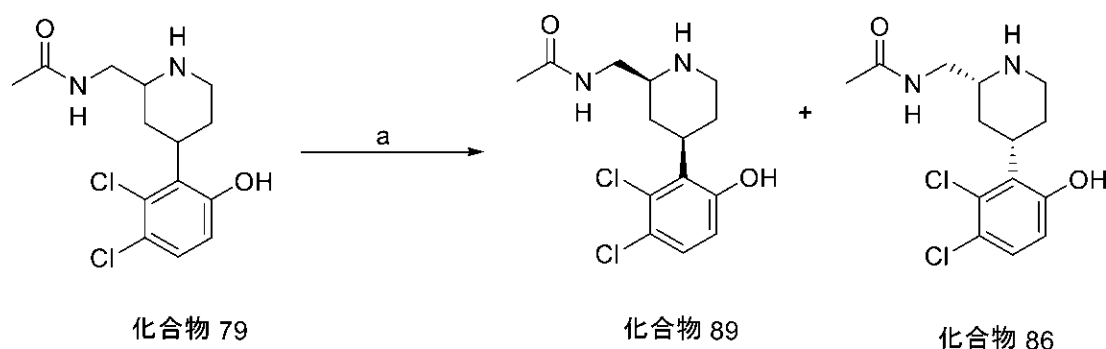
[実施例 63]

化合物 86 (N - [[ (2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] アセトアミド異性体 1) および化合物 89 (N - [[ (2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] アセトアミド異性体 2)

30

## 【0667】

【化 149】



40

## 【0668】

ステップ a :

N - [[ 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル ]

50

メチル]アセトアミド(化合物79、実施例57)(28mg、0.088mmol)を、以下の条件を用いたキラル分取HPLCによって分離した：カラム：Chiralpak IG、20×250mm、5μm；移動相A：Hex(0.1%IPA)、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：13分で10Bから10B；検出器：254/220nm；保持時間：RT<sub>1</sub>：7.478分、RT<sub>2</sub>：10.103分。

【0669】

より速く溶出するエナンチオマー、化合物89(N-[[ (2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル]メチル]アセトアミド異性体2)を、7.478分でオフホワイト色の固体として得た(5.6mg、20%)：LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：317, 319 (3 : 2), 実測値317, 319 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 12.1, 2.8 Hz, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.22 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.65-1.47 (m, 2H).

【0670】

より遅く溶出するエナンチオマー、化合物86(N-[[ (2R, 4S) - rel - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル]メチル]アセトアミド異性体1)を、10.103分でオフホワイト色の固体として得た(7.2mg、26%)：LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：317, 319 (3 : 2), 実測値317, 319 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.74 (dd, J = 14.2, 11.5 Hz, 2H), 2.58-2.41 (m, 1H), 2.21 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 23.1, 13.0 Hz, 2H).

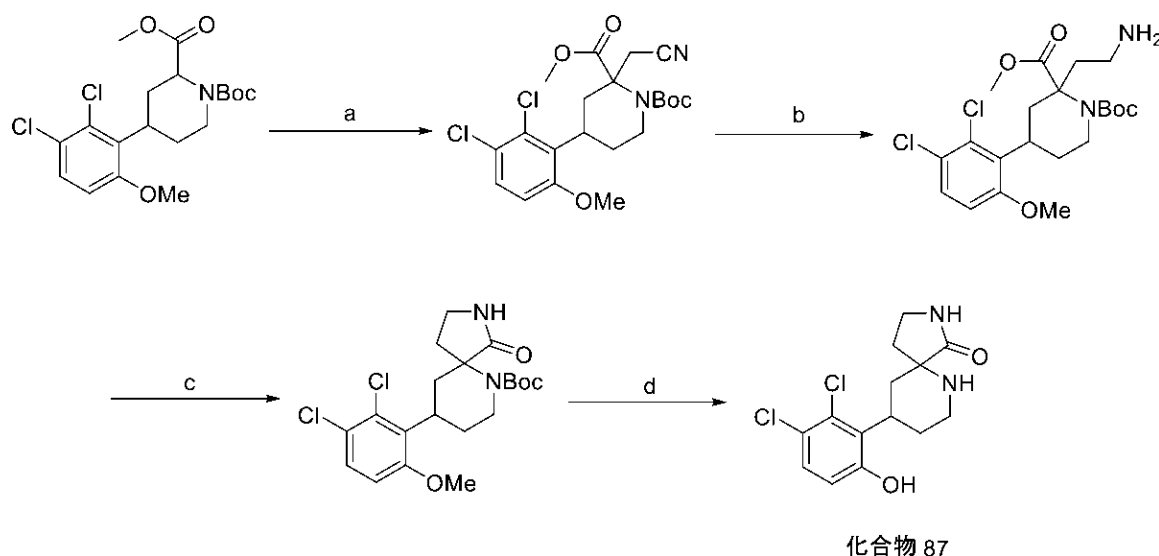
【0671】

[実施例64]

化合物87(9 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 1 - オン)

【0672】

【化150】



【0673】

ステップ a：

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート(実施例61、ステップc)(0.28g、0.67mmol)のTHF(3mL)中撹拌溶液に、LiHMDS(0.8mL、0.80



mmol、THF中1M)を-78℃で、アルゴン雰囲気下で添加した。反応物を-78℃で0.5時間撹拌した。次いで、2-ブロモアセトニトリル(0.12g、1.00mmol)のTHF(2mL)中溶液を添加した。反応溶液を-78℃で1時間撹拌した。次いで反応物を室温に温め、1時間撹拌した。反応物を水(20mL)で、室温でクエンチし、EA(3×20mL)で抽出した。次いで合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製して：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prepカラム100、10μm、19mm×250mm；移動相A：20mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>を含む水、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：6分で75%Bから95%B；210nm；保持時間：4.98分、1-tert-ブチル2-メチル2-(シアノメチル)-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.10g、33%)；LCMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>[M + Na]<sup>+</sup>の計算値479, 481 (3:2), 実測値479, 481 (3:2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 3H), 3.01 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

#### 【0674】

##### ステップb:

1-tert-ブチル2-メチル2-(シアノメチル)-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.10g、0.22mmol)のMeOH(2mL)およびHOAc(2mL)中撹拌溶液に、PtO<sub>2</sub>(50mg、0.22mmol)を室温で添加した。反応物を水素で3回脱気し、室温で3時間、水素雰囲気下(1.5atm)で撹拌した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、1-tert-ブチル2-メチル2-(2-アミノエチル)-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレートをオフホワイト色の半固体として得た(0.10g、99%)。LCMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値461, 463 (3:2), 実測値461, 463 (3:2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.76-3.370 (m, 5H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.0-1.95 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

#### 【0675】

##### ステップc:

1-tert-ブチル2-メチル2-(2-アミノエチル)-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(80mg、0.17mmol)のトルエン(3mL)中撹拌溶液に、TEA(0.18g、1.74mmol)を室温で添加した。反応物を110℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、EAで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert-ブチル9-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-1-オキソ-2,6-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-カルボキシレートが淡黄色の油状物(30mg、40%)として得られた；LCMS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値429, 431 (3:2), 実測値429, 431 (3:2).

#### 【0676】

##### ステップd:

tert-ブチル9-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-1-オキソ-2,6-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-カルボキシレート(30mg、0.07mmol)のDCM(1mL)中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub>(0.11g、0.42mmol)を室温で添加した。反応物を室温で1時間撹拌した。反応物を水(1mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム

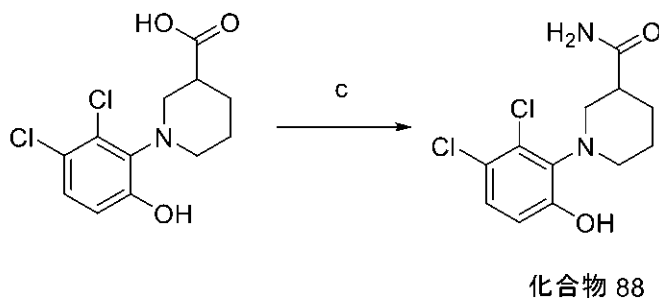
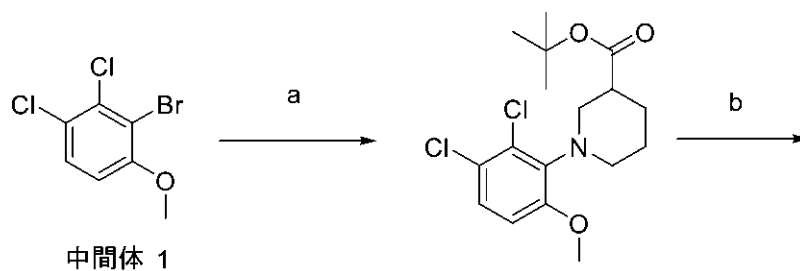
: X B r i d g e C<sub>18</sub> O B D P r e p カラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm; 移動相 A: 水 (+ 0.05% TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 6 分で 21% B から 30% B; 検出器: UV 254 / 220 nm; 保持時間: 5.91 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 87 (9 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 1 - オン) をオフホワイト色の固体として得た (4 mg、13%); LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 315, 317 (3 : 2), 実測値 315, 317 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.58-3.41 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H). 【0677】

#### [実施例 65]

化合物 88 (1 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド)

【0678】

【化151】



【0679】

ステップ a:

中間体 1 (0.30 g、1.17 mmol) および tert - ブチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (0.26 g、1.41 mmol) の 1、4 - ジオキサン (4 mL) 中攪拌溶液に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub> (0.11 g、0.12 mmol) およびキサントホス (0.14 g、0.23 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15 g、3.52 mmol) を室温で小分けにして添加した。得られた混合物を 90 °C で 12 時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (30 mL) で希釈し、EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (10 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 1 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 3 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.20 g、47%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>[M + H - 56]<sup>+</sup> の計算値: 304, 306 (3 : 2), 実測値 304, 306 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.06 (m, 3H), 3.03-2.89 (m,

1H), 2.73-2.57 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

【0680】

ステップb:

tert-ブチル1-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキシレート(0.20g、0.56mmol)のDCM(1mL)中撹拌溶液に、 $\text{BBr}_3$ (1.33g、5.31mmol)を室温で添加した。得られた混合物を40で2時間撹拌した。反応物を水(1mL)で、0でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中20%ACN(+0.05%TFA)で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸が淡黄色の油状物(80mg、50%)として得られた； LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 290, 292 (3:2), 実測値290, 292 (3:2);

10

【0681】

ステップc:

1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸(80mg、0.28mmol)およびCDI(47mg、0.29mmol)のDMF(2mL)中撹拌溶液に、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (30mg、0.56mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で5時間撹拌した。反応溶液を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した: カラム: XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prepカラム100、 $10\mu\text{m}$ 、 $19\text{mm} \times 250\text{mm}$ ; 移動相A: 水(+0.05%TFA)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 6分で55%Bから56%B; 検出器: UV254/220nm; 保持時間: 5.30分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物88(1-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド)を淡黄色の固体として得た(32mg、29%); LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 289, 291 (3:2), 実測値289, 291 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ ) 7.21 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.26-2.98 (m, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 1.83-1.48 (m, 4H).

20

【0682】

[実施例66]

化合物90((2R)-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-2-カルボキサミド)

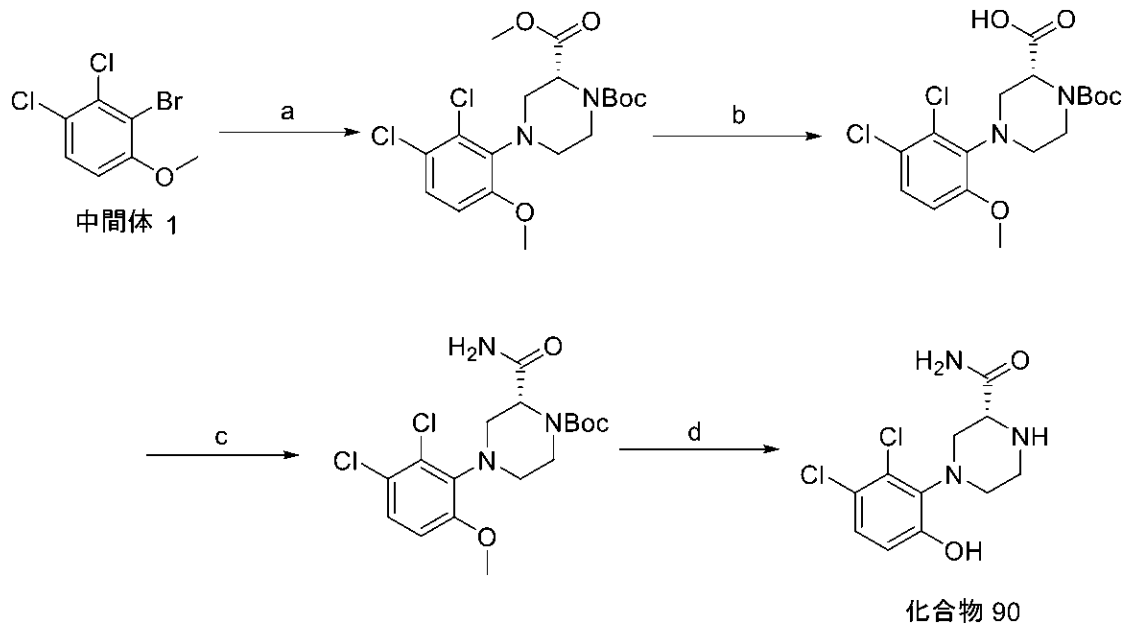
30

【0683】

40

50

## 【化 1 5 2】



10

## 【0 6 8 4】

20

## ステップ a :

中間体 1 (0.40 g、1.56 mmol) および 1-tert-ブチル 2-メチル(2R)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート (0.46 g、1.88 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (0.14 g、0.16 mmol)、キサントホス (0.18 g、0.31 mmol) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.53 g、4.69 mmol) を室温で添加した。得られた混合物をアルゴンで 3 回脱気し、90 で 16 時間、アルゴン雰囲気下で撹拌した。反応物を水 (30 mL) で希釈した。水溶液を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (5/1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1-tert-ブチル 2-メチル(2R)-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.15 g、18%) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：419, 421 (3 : 2), 実測値 419, 421 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.52-3.16 (m, 3H), 2.93-2.73 (m, 1H), 1.49 (d, J = 12.8 Hz, 9H).

30

## 【0 6 8 5】

40

## ステップ b :

1-tert-ブチル 2-メチル(2R)-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート (0.15 g、0.36 mmol) の MeOH (3 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) 中撹拌溶液に、NaOH (0.14 g、3.58 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を、飽和クエン酸水溶液で pH 4 に酸性化した。得られた混合物を EA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、(2R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペラジン-2-カルボン酸を黄色の油状物として得 (0.15 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI)  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：

50

405, 407 (3 : 2), 実測値405, 407 (3 : 2);

【0686】

ステップc:

(2R)-1-[(tert-ブチル)カルボニル]-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペラジン-2-カルボン酸(0.15g、0.37mmol)およびHATU(0.28g、0.74mmol)のDMF(2mL)中攪拌溶液に、NH<sub>4</sub>Cl(40mg、0.74mmol)を室温で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を水(30mL)で希釈した。混合物をEA(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA(5/1)で溶出する分取TLCによって精製すると、tert-ブチル(2R)-2-カルバモイル-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートが黄色の固体(80mg、2ステップ全体で53%)として得られた:LCMS(ESI)C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値:404, 406(3:2), 実測値404, 406(3:2);<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.70(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.75(d, J=53.4 Hz, 1H), 3.87-3.72(m, 4H), 3.69-3.57(m, 1H), 3.52-3.37(m, 2H), 3.34-3.17(m, 1H), 3.00-2.75(m, 1H), 1.48(d, J=5.1 Hz, 9H).

10

【0687】

ステップd:

tert-ブチル(2R)-2-カルバモイル-4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(80mg、0.20mmol)のDCM(1mL)中攪拌溶液に、BBr<sub>3</sub>(0.50g、2.00mmol)を室温で添加した。得られた混合物を40℃で8時間攪拌した。反応物を水(1mL)で、0℃でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって、以下の条件を用いて精製した:カラム:XBridge C<sub>18</sub> OBD Prepカラム100、10μm、19mm×250mm;移動相A:水(+0.05% TFA)、移動相B:ACN;流量:25mL/分;勾配:6分で25%Bから30%B;検出器:UV254/220nm;保持時間:5.12分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物90((2R)-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-2-カルボキサミド)(15mg、18%)をオフホワイト色の固体として得た;LCMS(ESI)C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>の計算値:290, 292(3:2), 実測値290, 292(3:2);<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.35-7.14(m, 1H), 6.91-6.66(m, 1H), 4.30-4.00(m, 1H), 3.76(t, J=12.2 Hz, 1H), 3.64(t, J=13.2 Hz, 1H), 3.57-3.35(m, 3H), 3.18-3.07(m, 1H).

20

30

【0688】

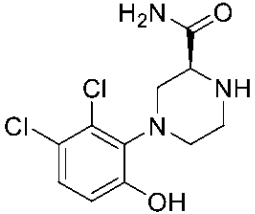
以下の表1Eに記載の化合物を、化合物90に関して記載されたものに類似した様式で、中間体1および市販の1-tert-ブチル2-メチル(2S)-ピペラジン-1,2-ジカルボキシレートから開始して調製した。

【0689】

40

50

【表 6】

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
92		表 1E  (2 <i>S</i> )-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-2-カルボキサミド	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR  [M + H] <sup>+</sup> : 290, 292 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.32-7.09 (m, 1H), 6.90-6.72 (m, 1H), 4.30-4.03 (m, 1H), 3.76 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.18-3.04 (m, 1H).

10

【0690】

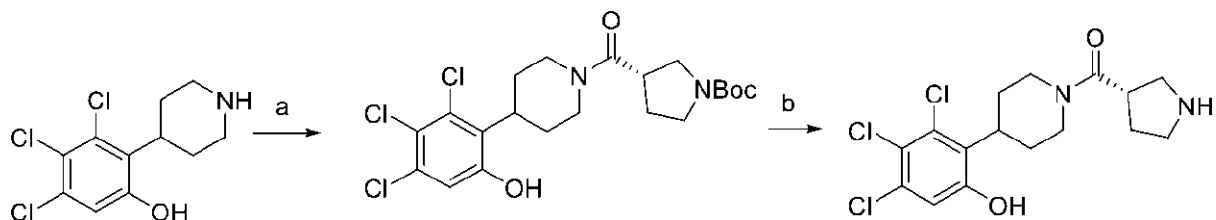
[実施例 67]

化合物 91 (3, 4, 5-トリクロロ-2-[1-[(3*S*)-ピロリジン-3-カルボニル]ピペリジン-4-イル]フェノール)

【0691】

20

【化 153】



化合物 91

30

【0692】

ステップ a:

(*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-カルボン酸 (46 mg、0.21 mmol) および EDCI (55 mg、0.29 mmol) の DMF (1 mL) 中撹拌溶液に、3, 4, 5-トリクロロ-2-(ピペリジン-4-イル)フェノール (実施例 31、化合物 44 の遊離塩基) (40 mg、0.14 mmol) および Et<sub>3</sub>N (29 mg、0.29 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を EA (20 mL) および水 (20 mL) で希釈した。溶液を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル (3*S*)-3-(4-(2, 3, 4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート を黄色の油状物として得 (40 mg、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した: LCMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 477, 479, 481 (3 : 3 : 1), 実測値 477, 479, 481 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.09 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.47-3.28 (m, 2H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H);

40

【0693】

50

## ステップ b :

tert - ブチル ( 3 S ) - 3 - [ 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボニル ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 40 mg 、 0 . 08 mmol ) の DCM ( 1 mL ) 中撹拌溶液に、TFA ( 1 mL ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge C<sub>18</sub> OBD Prep カラム 100 、 10 μm 、 19 mm × 250 mm ; 移動相 A : 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 25 mL / 分 ; 勾配 : 5 . 5 分で 40 % B から 90 % B ; 検出器 : UV 254 / 210 nm ; 保持時間 : 3 . 92 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 91 ( 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - [ 1 - [ ( 3 S ) - ピロリジン - 3 - カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル ] フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 18 . 7 mg 、 2 ステップ全体で 35 % ) ; LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 377 , 379 , 381 ( 3 : 3 : 1 ) , 実測値 377 , 379 , 381 ( 3 : 3 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) 6.89 ( s , 1 H ) , 4.67 ( d , J = 13.0 Hz , 1 H ) , 4.20 ( d , J = 13.2 Hz , 1 H ) , 3.86-3.51 ( m , 1 H ) , 3.48-3.34 ( m , 1 H ) , 3.27-2.91 ( m , 5 H ) , 2.80-2.60 ( m , 1 H ) , 2.59-2.32 ( m , 2 H ) , 2.23-1.89 ( m , 2 H ) , 1.73-1.53 ( m , 2 H ) .

10

## 【 0694 】

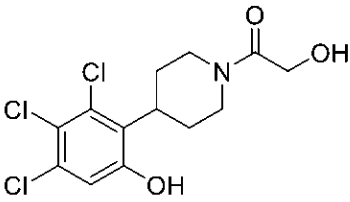
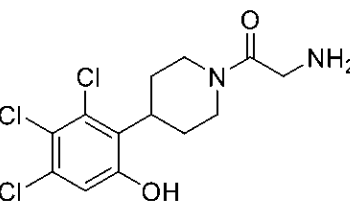
以下の表 1 F に記載の化合物を、化合物 91 に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な化合物 44 の遊離塩基 ( 実施例 31 ) および対応するカルボン酸から開始して調製した。

20

## 【 0695 】

## 【 表 7 】

表 1F

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H NMR
93		2-ヒドロキシ-1-[4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン	[M + H] <sup>+</sup> : 338, 340, 342 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.92 (s, 1H), 4.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.34-4.15 (m, 2H), 3.85 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.69-3.49 (m, 1H), 3.14 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.60-2.33 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 2H).
98		2-アミノ-1-[4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン	[M + H] <sup>+</sup> : 337, 339, 341 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.94 (s, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 2H), 1.66 (t, J = 13.2 Hz, 2H).

30

40

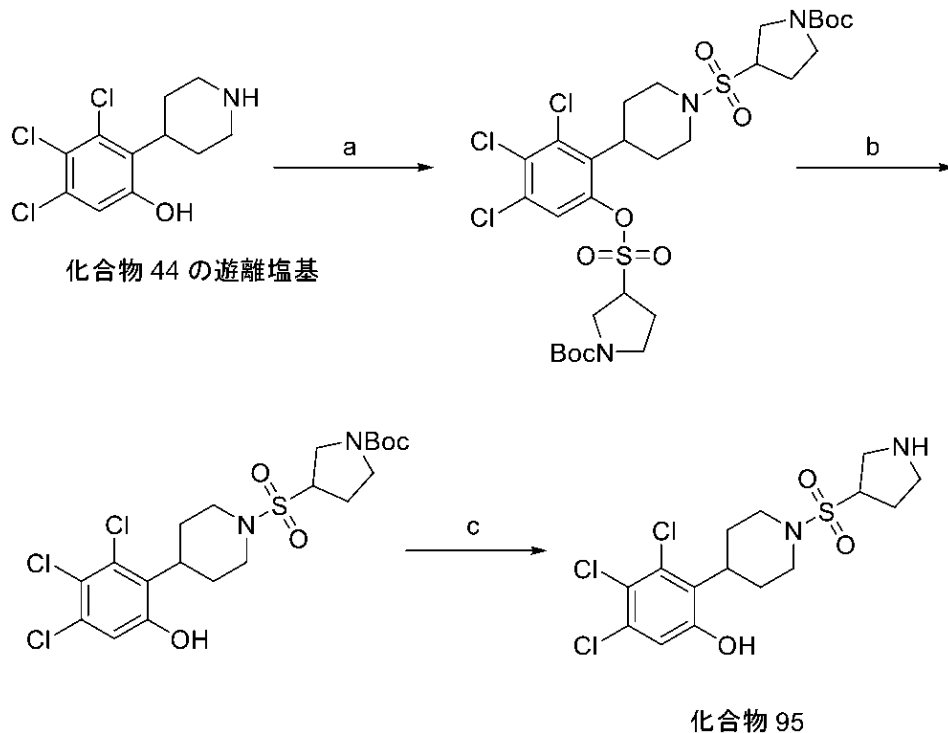
【 0 6 9 6 】

[ 実施例 6 8 ]

化合物 9 5 ( 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - [ 1 - ( ピロリジン - 3 - スルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] フェノール )

【 0 6 9 7 】

【 化 1 5 4 】



10

20

【 0 6 9 8 】

ステップ a :

3 , 4 , 5 - トリクロロ - 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェノール ( 実施例 3 1 、 化合物 4 4 の遊離塩基 ) ( 0 . 1 1 g 、 0 . 3 9 m m o l ) および tert - ブチル 3 - ( クロロスルホニル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 3 g 、 0 . 4 7 m m o l ) の D C M ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、 E t <sub>3</sub> N ( 7 9 m g 、 0 . 7 8 m m o l ) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 3 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応物を水 ( 2 0 m L ) で希釈した。得られた混合物を E A ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 P E / E A ( 2 / 1 ) で溶出する分取 T L C によって精製すると、 tert - ブチル 3 - ( [ 2 - [ 1 - ( [ 1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] ピロリジン - 3 - イル ] スルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 , 4 , 5 - トリクロロフェノキシ ] スルホニル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体 ( 0 . 1 0 g 、 3 4 % ) として得られた : L C M S ( E S I ) C <sub>29</sub>H <sub>42</sub>Cl <sub>3</sub>N <sub>3</sub>O <sub>9</sub>S <sub>2</sub>[ M + H ] <sup>+</sup> の計算値 : 7 4 6 , 7 4 8 , 7 5 0 ( 3 : 3 : 1 ) , 実測値 7 4 6 , 7 4 8 , 7 5 0 ( 3 : 3 : 1 ) ;

30

40

【 0 6 9 9 】

ステップ b :

tert - ブチル 3 - ( [ 2 - [ 1 - ( [ 1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] ピロリジン - 3 - イル ] スルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3 , 4 , 5 - トリクロロフェノキシ ] スルホニル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 0 g 、 0 . 1 3 m m o l ) の M e O H ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 5 6 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を室温で添加した。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水 ( 2 0 m L ) で希釈した。得られた混合物を E A ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライ

50



ン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-[[4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]ピロリジン-1-カルボキシレート (90 mg、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H} - 56]^+$  の計算値：457, 459, 461 (3 : 3 : 1), 実測値 457, 459, 461 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.92 (s, 1H), 4.06-.80 (m, 2H), 3.71-.56 (m, 4H), 3.54-3.32 (m, 2H), 3.07-.83 (m, 2H), 2.65-.14 (m, 4H), 1.70-.54 (m, 2H), 1.47 (d,  $J = 2.9$  Hz, 9H).

【0700】

10

ステップ c :

tert-ブチル 3-[[4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]ピロリジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.18 mmol) の DCM (1 mL) 中撹拌溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD Prep カラム 100、10  $\mu\text{m}$ 、19 mm × 250 mm; 移動相 A : 10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  を含む水、移動相 B : ACN; 流量：25 mL/分; 勾配：5.5 分で 25% B から 70% B; 検出器：UV 254 / 210 nm; 保持時間：5.30 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 95 (3,4,5-トリクロロ-2-[1-(ピロリジン-3-スルホニル)ピペリジン-4-イル]フェノール) をオフホワイト色の固体として得た (30 mg、2 ステップ全体で 55%) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  の計算値：413, 415, 417 (3 : 3 : 1), 実測値 413, 415, 417 (3 : 3 : 1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 6.92 (s, 1H), 4.00-.86 (m, 2H), 3.86-.74 (m, 1H), 3.58-.44 (m, 1H), 3.26-.19 (m, 2H), 3.11-.86 (m, 4H), 2.65-.51 (m, 2H), 2.27-.10 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H).

20

【0701】

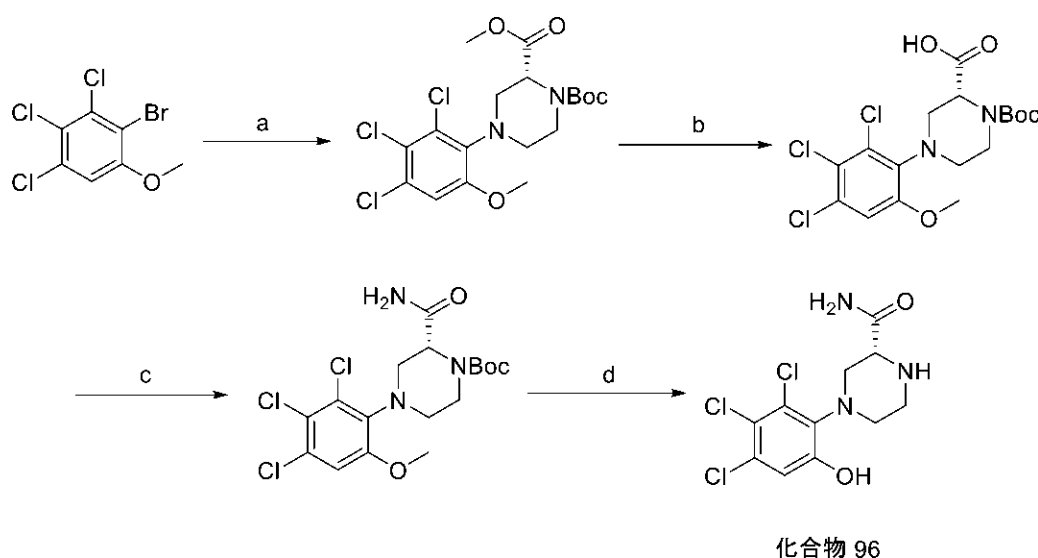
[実施例 69]

化合物 96 ((2R)-4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-2-カルボキサミド)

30

【0702】

【化 155】



40

【0703】

ステップ a :

50

2 - ブロモ - 3 , 4 , 5 - トリクロロ - 1 - メトキシベンゼン ( 実施例 3 1 、 ステップ c ) ( 0 . 5 5 g 、 1 . 8 9 m m o l ) および 1 - t e r t - ブチル 2 - メチル ( 2 R ) - ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 0 . 5 6 g 、 2 . 2 7 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 6 m L ) 中撹拌溶液に、  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  ( 0 . 2 0 g 、 0 . 1 9 m m o l ) 、 キサントホス ( 0 . 2 2 g 、 0 . 3 8 m m o l ) および  $Cs_2CO_3$  ( 1 . 8 5 g 、 5 . 6 8 m m o l ) を室温で添加した。得られた混合物を 9 0 で 3 時間、アルゴン雰囲気下で撹拌した。室温に冷却した後、反応物を E A ( 3 0 m L ) および水 ( 3 0 m L ) で希釈した。水溶液を E A ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 3 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、P E / E A ( 3 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1 - t e r t - ブチル 2 - メチル ( 2 R ) - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレートが黄色の油状物 ( 0 . 3 0 g 、 3 1 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{18}H_{23}Cl_3N_2O_5[M + H]^+$  の計算値：453, 455, 457 (3 : 3 : 1), 実測値453, 455, 457 (3 : 3 : 1);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 6.89 (s, 1H), 4.70 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 1H), 2.91-2.68 (m, 1H), 1.48 (d, J = 12.5 Hz, 9H).

10

#### 【0704】

ステップ b:

20

1 - t e r t - ブチル 2 - メチル ( 2 R ) - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 0 . 3 0 g 、 0 . 6 6 m m o l ) の MeOH ( 3 m L ) および  $H_2O$  ( 0 . 5 m L ) 中撹拌溶液に、NaOH ( 0 . 2 6 g 、 6 . 6 1 m m o l ) を室温で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を、飽和クエン酸水溶液で pH = 3 に酸性化した。得られた混合物を E A ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、( 2 R ) - 1 - [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 2 - カルボン酸を黄色の油状物として得 ( 0 . 1 5 g 、 粗製物 ) 、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した：LCMS (ESI)  $C_{17}H_{21}Cl_3N_2O_5[M + H]^+$  の計算値：439, 441, 443 (3 : 3 : 1), 実測値439, 441, 443 (3 : 3 : 1);

30

#### 【0705】

ステップ c:

( 2 R ) - 1 - [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 1 5 g 、 0 . 3 4 m m o l ) および HATU ( 0 . 2 6 g 、 0 . 6 8 m m o l ) の DMF ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、 $NH_4Cl$  ( 3 7 m g 、 0 . 6 8 m m o l ) を室温で添加した。反応物を室温で 3 時間撹拌した。得られた混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈した。混合物を E A ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 5 0 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、t e r t - ブチル ( 2 R ) - 2 - カルバモイル - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートがオフホワイト色の固体 ( 0 . 1 0 g 、 2 ステップ全体で 3 4 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{17}H_{22}Cl_3N_3O_4[M + H]^+$  の計算値：438, 440, 442 (3 : 3 : 1), 実測値438, 440, 442 (3 : 3 : 1);

40

#### 【0706】

ステップ d:

t e r t - ブチル ( 2 R ) - 2 - カルバモイル - 4 - ( 2 , 3 , 4 - トリクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 0 g 、 0 . 2 3 m m o l ) の DCM ( 1 m L ) 中撹拌溶液に、 $BBr_3$  ( 0 . 5 7 g 、 2 . 2 8 m m o l ) を室温

50

で添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応物を水(1 mL)で、0 でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：X Bridge C<sub>18</sub> OBD Prepカラム 100、10 μm、19 mm × 250 mm；移動相A：水(+0.05% TFA)、移動相B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：10分で25% Bから28% B；検出器：UV 254/210 nm；保持時間：8.21分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物96((2R)-4-(2,3,4-トリクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-2-カルボキサミド)をオフホワイト色の固体として得た(7.2 mg、7%)；LCMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値：324, 326, 328 (3 : 3 : 1), 実測値324, 326, 328 (3 : 3 : 1)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.00 (s, 1H), 4.31-4.08 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H).

10

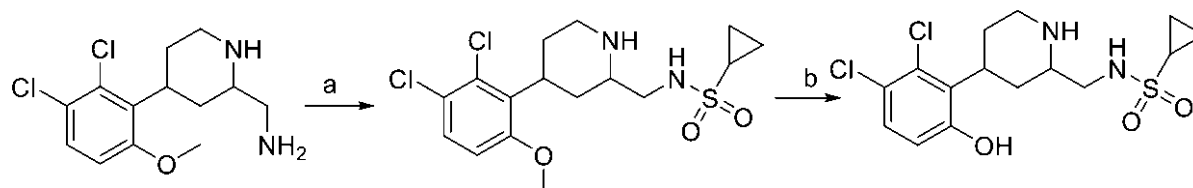
【0707】

【実施例70】

化合物97(N-(2R,4S)-rel-[[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]シクロプロパンスルホンアミド)

【0708】

【化156】



化合物97

20

【0709】

ステップa：

1-[4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メタンアミンシス異性体(実施例72、ステップb、遊離塩基化合物)(0.20 g、0.69 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.56 g、3.46 mmol)のDCM(1 mL)中撹拌溶液に、シクロプロパンスルホニルクロリド(49 mg、0.35 mmol)のDCM(1 mL)中溶液を0 で滴加した。溶液を0 で3時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中50% ACN(+0.05% TFA)で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、N-[[4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]シクロプロパンスルホンアミドシス異性体がオフホワイト色の固体(0.12 g、44%)として得られた：LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S[M + H]<sup>+</sup>の計算値：393, 395 (3 : 2), 実測値393, 395 (3 : 2).

30

【0710】

ステップb：

N-[[4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]シクロプロパンスルホンアミドシス異性体(0.10 g、0.25 mmol)のDCM(3 mL)中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub>(0.32 g、1.27 mmol)を室温で添加した。反応物を、室温で3時間撹拌した。反応物を、MeOH(3 mL)でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって、以下の条件を用いて精製した：カラム：X select CSH OBDカラム 30 × 150 mm、5 μm；移動相A：水(+0.1% FA)、移動相B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：7分で5% Bから28% B；検出器：UV 254/220 nm；保持時間：6.90分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物97(N-(2R,4S)-rel-[[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メ

40

50

チル]シクロプロパンスルホンアミド(シス異性体))をオフホワイト色の固体として得た(16mg、15%):LCMS(ESI)  $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3S[M+H]^+$ の計算値:379, 381(3:2), 実測値379, 381(3:2);  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.54(s, 1H), 7.25(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.76(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.83-3.69(m, 1H), 3.54-3.39(m, 2H), 3.31-3.24(m, 1H), 3.19-3.06(m, 1H), 2.86-2.71(m, 1H), 2.68-2.53(m, 2H), 1.91-1.74(m, 2H), 1.16-0.98(m, 5H).

## 【0711】

以下の表1Gに記載の化合物を、化合物97に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な1-[4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メタンアミンシス異性体(実施例72、ステップb、遊離塩基化合物)および対応する塩化スルホンから開始して調製した。

## 【0712】

## 【表8】

表1G

化合物 番号	構造	化学名	MS: $(M+H)^+$ & $^1H$ NMR
6		<i>N</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-rel-[[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]ピリジン-3-スルホンアミド	$[M+H]^+$ : 416, 418(3:2); $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 9.05(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.83(dd, $J=4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.31(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.68(dd, $J=8.1, 4.9$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.86-3.65(m, 1H), 3.62-3.48(m, 1H), 3.43-3.34(m, 1H), 3.23-3.06(m, 3H), 2.89-2.74(m, 1H), 2.69-2.52(m, 1H), 1.91-1.73(m, 2H).
94		<i>N</i> -(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-rel-[[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]ベンゼンスルホンアミド	$[M+H]^+$ : 415, 417(3:2); $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.95-7.89(m, 2H), 7.72-7.65(m, 1H), 7.65-7.57(m, 2H), 7.25(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.75(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.80-3.67(m, 1H), 3.57-3.48(m, 1H), 3.38-3.34(m, 1H), 3.22-3.00(m, 3H), 2.89-2.74(m, 1H), 2.59(q, $J=12.6$ Hz, 1H), 1.80(t, $J=14.6$ Hz, 2H).

## 【0713】

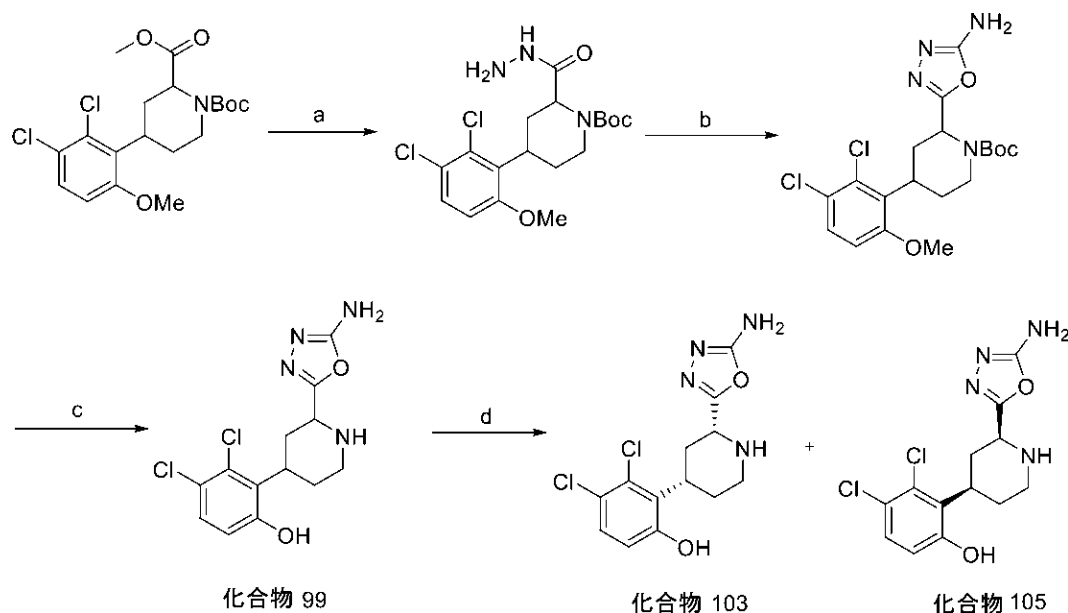
## 【実施例71】

化合物99((2-(2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3,4-ジクロロフェノール)、化合物103(2-((2*R*,4*S*)-rel-2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3,4-ジクロロフェノール異性体1)、および化合物105(2-((2*R*,4*S*)-rel-2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イ

ル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジクロロフェノール異性体 2 )

【 0 7 1 4 】

【 化 1 5 7 】



10

20

【 0 7 1 5 】

ステップ a :

MeOH (4 mL) 中の 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 実施例 6 1 、 ステップ c ) ( 0 . 1 5 g 、 0 . 3 6 mmol ) および  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 0 . 3 6 g 、 7 . 1 9 mmol ) の混合物を 75 で 4 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。室温に冷却した後、反応物を EA ( 30 mL ) および水 ( 30 mL ) で希釈した。水溶液を EA ( 3 × 30 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 30 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 70 % ACN ( + 0 . 0 5 % TFA ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( ヒドラジンカルボニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の油状物 ( 0 . 1 1 g 、 7 3 % ) として得られた : LCMS (ESI)  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 418 , 420 ( 3 : 2 ) , 実測値 418 , 420 ( 3 : 2 ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 7.39 ( d , J = 8.9 Hz , 1 H ) , 6.98 ( d , J = 9.0 Hz , 1 H ) , 4.16 ( dd , J = 12.5 , 5.5 Hz , 1 H ) , 3.93-3.84 ( m , 4 H ) , 3.76-3.55 ( m , 2 H ) , 2.70-2.54 ( m , 1 H ) , 2.03-1.93 ( m , 2 H ) , 1.80-1.71 ( m , 1 H ) , 1.49 ( s , 9 H ) .

30

【 0 7 1 6 】

ステップ b :

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( ヒドラジンカルボニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 1 g 、 0 . 2 6 mmol ) および BrCN ( 56 mg 、 0 . 5 3 mmol ) の MeOH ( 3 mL ) 中溶液を、室温で 4 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 3 mL ) を用いて、反応物を室温でクエンチした。沈殿した固体を濾過し、MeOH ( 3 × 8 mL ) で洗浄し、真空下で乾燥させて、tert - ブチル 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄色の固体として得た ( 90 mg 、 7 7 % ) : LCMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 443 , 445 ( 3 : 2 ) , 実測値 443 , 445 ( 3 : 2 ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.32 ( d , J = 9.2 Hz , 1 H ) , 6.76 ( d , J = 8.9 Hz , 1 H ) , 5.0

40

50

9-4.95 (m, 2H), 4.95-4.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.64 (m, 4H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0717】

ステップc:

DCM (3 mL) 中の tert - ブチル 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 90 mg、0.20 mmol ) の攪拌混合物に、BBr<sub>3</sub> ( 0.25 g、1.00 mmol ) を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 ( 1 mL ) で、室温でクエンチした。得られた混合物を、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって、以下の条件を用いて精製した：カラム：Xselect CSH OBD カラム 30 × 150 mm 5 μm；移動相 A：水 ( + 0.05 % TFA )、移動相 B：ACN；流量：60 mL / 分；勾配：7 分で 7 % B から 30 % B；検出器：UV 254 / 210 nm；保持時間：6.82 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 99 ( ( 2R , 4S ) - rel - 2 - ( 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジクロロフェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 56.9 mg、50 % )：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：329, 331 (3 : 2), 実測値 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.90 (d, J = 14.4 Hz, 1H).

【0718】

ステップd:

2 - ( 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジクロロフェノール ( 56.9 mg、0.17 mmol ) を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって分離した：カラム：CHIRALPAK IE、2 × 25 cm、5 μm；移動相 A：Hex ( + 0.2 % IPA )、移動相 B：EtOH；流量：20 mL / 分；勾配：23 分で 10 % B から 10 % B；検出器：UV 210 / 254 nm；保持時間：RT<sub>1</sub>：15.49 分；RT<sub>2</sub>：18.69 分；注入量：0.5 mL；ラン回数：8。

【0719】

より速く溶出するエナンチオマーを 15.49 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 ( + 0.05 % TFA )、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：7 分で 13 % B から 40 % B；検出器：UV 220 / 254 nm；保持時間：5.78 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 103 ( 2 - ( ( 2R , 4S ) - rel - 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 3 , 4 - ジクロロフェノール異性体 1 ) をオフホワイト色の固体として得た ( 14.4 mg、25 % )：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：329, 331 (3 : 2), 実測値 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H).

【0720】

より遅く溶出するエナンチオマーを 18.69 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 ( + 0.05 % TFA )、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：7 分で 13 % B から 40 % B；検出器：UV 220 / 254 nm；保持時間：5.78 分。所望の生成物を含有する

画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 105 (2 - ((2R, 4S) - rel - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジクロロフェノール異性体 2) をオフホワイト色の固体として得た (13.4 mg、24%) : LCMS (ESI)  $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_2$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 329, 331 (3 : 2), 実測値 329, 331 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.89 (d, J = 14.3 Hz, 1H).

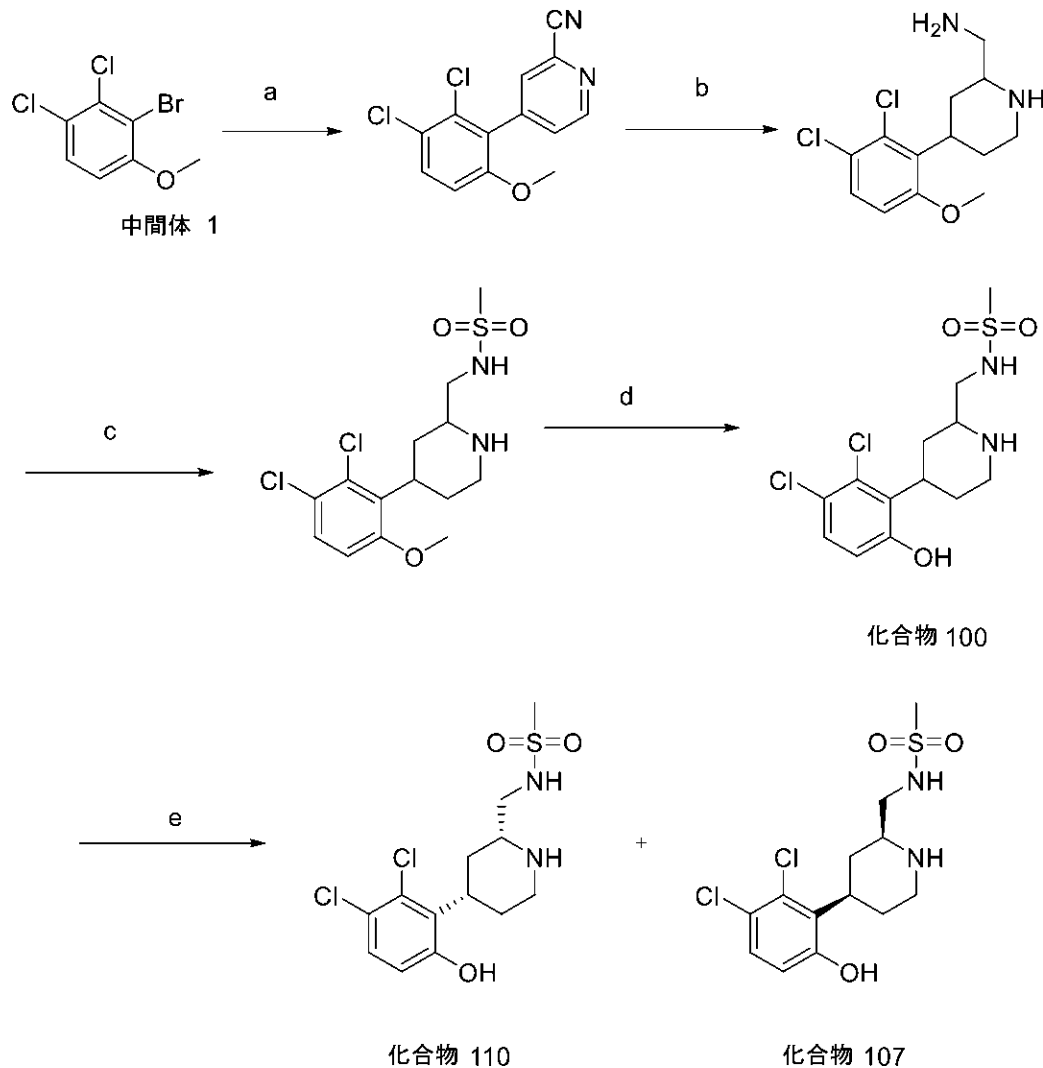
【0721】

[実施例 72]

化合物 100 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド)、化合物 110 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド異性体 1)、および化合物 107 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド異性体 2)

【0722】

【化 158】



【0723】

ステップ a :

中間体 1 ( 5 . 0 0 g、1 6 . 5 1 m m o l ) および 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - カルボニトリル ( 3 . 8 0 g、1 6 . 5 1 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 8 0 m L ) および  $H_2O$  ( 2 0 m L ) 中溶液に、 $Na_2CO_3$  ( 5 . 2 5 g、4 9 . 5 3 m m o l ) および  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 6 7 g、0 . 8 3 m m o l ) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 8 0 で 3 時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を水 ( 5 0 m L ) の中に注ぎ入れ、 $EA$  ( 3  $\times$  5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2  $\times$  5 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、 $PE/EA$  ( 3 / 1 ) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - カルボニトリルがオフホワイト色の固体 ( 3 . 0 0 g、6 5 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{13}H_8Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$  の計算値：279, 281 (3 : 2), 実測値 279, 281 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.80 (dd,  $J = 5.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

10

## 【 0 7 2 4 】

## ステップ b :

4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピリジン - 2 - カルボニトリル ( 3 . 0 0 g、1 0 . 7 5 m m o l ) の  $MeOH$  ( 4 0 0 m L ) および濃  $HCl$  ( 1 2 M、4 0 . 0 0 m L ) 中撹拌溶液に、 $PtO_2$  ( 0 . 5 0 g、2 . 1 6 m m o l ) を室温で小分けにして添加した。反応混合物を脱気し、3 0 で 4 8 時間、水素雰囲気下 ( 5 0 a t m ) で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 4 0 %  $ACN$  ( + 0 . 0 5 %  $TFA$  ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、1 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メタンアミンがオフホワイト色の固体 ( 2 . 8 g、5 0 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$   $[M + H]^+$  の計算値：289, 291 (3 : 2), 実測値 289, 291 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.36 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 3H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.58 (dd,  $J = 31.4, 12.8$  Hz, 2H).

20

30

## 【 0 7 2 5 】

## ステップ c :

1 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メタンアミン ( 0 . 2 0 g、0 . 3 9 m m o l ) の  $DCM$  ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、 $MscI$  ( 4 4 m g、0 . 3 9 m m o l ) および  $Et_3N$  ( 5 9 g、0 . 5 8 m m o l ) を - 4 0 で添加した。得られた混合物を - 4 0 で 2 時間撹拌した。反応物を水 ( 2 0 m L ) で、0 でクエンチした。得られた混合物を  $EA$  ( 3  $\times$  2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3  $\times$  2 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 5 0 %  $ACN$  ( + 0 . 0 5 %  $TFA$  ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、N - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メチル ] メタンスルホンアミドが淡黄色の油状物 ( 0 . 1 2 g、8 5 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$  の計算値：367, 369 (3 : 2), 実測値 367, 369 (3 : 2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 8.60 (br, 2H), 7.50 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H) 7.08-7.02 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.36 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 2H).

40

## 【 0 7 2 6 】

## ステップ d :

4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メタンスルホニルメチル )

50



ピペリジン (0.12 g、0.34 mmol) の DCM (2 mL) 中撈拌溶液に、BBr<sub>3</sub> (0.51 g、2.04 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 10 時間撈拌した。反応物を MeOH (1 mL) でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Xselect CSH OBD カラム 30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (+0.05% TFA)、移動相 B：MeOH；流量：60 mL / 分；勾配：7 分で 10% B から 50% B；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：5.57 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 100 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド (シス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (67.8 mg、42%)：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> の計算値：353, 355 (3 : 2), 実測値 353, 355 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.71-3.47 (m, 1H), 3.44-3.21 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.76 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 13.8 Hz, 1H).

10

## 【0727】

ステップ e：

N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド (60 mg、0.13 mmol) を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって分離した：カラム：CHIRALPAK IE、2 × 25 cm、5 μm；移動相 A：Hex (+0.2% DEA)、移動相 B：EtOH；流量：18 mL / 分；勾配：10 分で 20% B から 20% B；検出器：UV 220 / 254 nm；保持時間：RT<sub>1</sub>：6.22 分；RT<sub>2</sub>：7.86 分。

20

## 【0728】

より速く溶出するエナンチオマーを 6.22 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm；移動相 A：10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：7 分で 15% B から 52% B；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：6.58 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 110 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド異性体 1) をオフホワイト色の固体として得た (11.2 mg、25%)：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> の計算値：353, 355 (3 : 2), 実測値 353, 355 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.36-3.21 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 5H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H)；

30

## 【0729】

より遅く溶出するエナンチオマーを 7.86 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm；移動相 A：10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：7 分で 15% B から 55% B；検出器：UV 220 / 254 nm；保持時間：6.42 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 107 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] メタンスルホンアミド異性体 2) をオフホワイト色の固体として得た (11.0 mg、24%)：LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> の計算値：353, 355 (3 : 2), 実測値 353, 355 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 1H), 3.07-2.98 (m,

40

50

1H), 2.91-2.84 (m, 5H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 40.4, 12.3 Hz, 2H).

【0730】

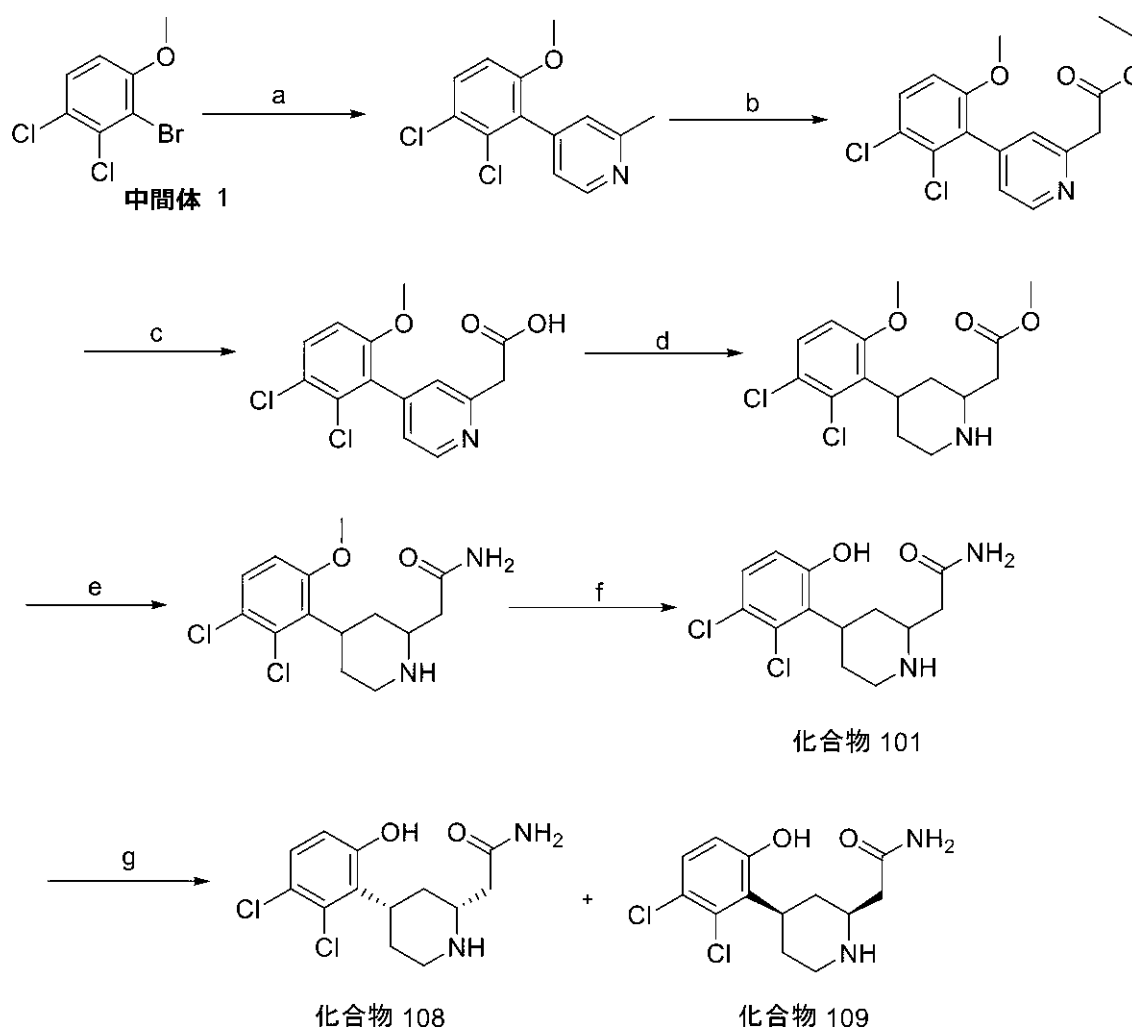
【実施例73】

化合物101 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]アセトアミド)、化合物108 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]アセトアミド異性体1) および化合物109 (2-[(2R,4S)-rel-4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]アセトアミド異性体2)

10

【0731】

【化159】



20

30

40

【0732】

ステップ a :

中間体 1 (4.00 g、15.63 mmol) および 2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (4.10 g、18.76 mmol) のジオキサン (20 mL) 中撹拌溶液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2.29 g、3.13 mmol) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.97 g、46.89 mmol) を室温で、アルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を水 (50 mL) で希釈した。水層を EA (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (6/1) で溶

50

出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピリジンが淡黄色の油状物 (3.50 g、84%) として得られた: LCMS (ESI)  $C_{13}H_{11}Cl_2NO$   $[M + H]^+$  の計算値: 268, 270 (3:2), 実測値 268, 270 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.61 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 1H), 7.15-6.99 (m, 2H), 6.88 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

#### 【0733】

ステップ b:

DIPA (0.94 g、9.32 mmol) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に、n-Buli (3.7 mL、9.32 mmol、ヘキサンの 2.5 M) を -78 で、アルゴン雰囲気下で滴加した。反応物を -78 で 15 分間攪拌した。上記溶液に、4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピリジン (1.00 g、3.73 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を -78 で 10 分間、アルゴン雰囲気下で滴加した。反応物を -78 で 1 時間攪拌した。次いで炭酸ジエチル (0.66 g、5.59 mmol) を添加した。反応物を -78 ~ -65 で 1 時間攪拌した。反応物を水 (3 mL) で、-65 でクエンチし、水 (50 mL) で希釈した。水溶液を EA (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 30 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (3/2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、エチル 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 (0.87 g、72%) として得られた: LCMS (ESI)  $C_{16}H_{15}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  の計算値 340, 342 (3:2), 実測値 340, 342 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.65 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

#### 【0734】

ステップ c:

エチル 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] アセテート (0.87 g、2.56 mmol) の MeOH (10 mL) 中攪拌溶液に、水 (1 mL) 中の NaOH (0.51 g、12.79 mmol) を室温で添加した。反応物を 30 で 1 時間攪拌した。反応物を、HCl 水溶液 (2 M) で pH 3 に調整した。次いで、溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 25% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、2 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] 酢酸が淡黄色の半固体 (0.90 g、83%) として得られた: LCMS (ESI)  $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  の計算値: 312, 313 (3:2), 実測値 312, 313 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.70 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J = 5.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

#### 【0735】

ステップ d:

2 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] 酢酸 (0.50 g、1.17 mmol) の MeOH (10 mL) および HCl 水溶液 (6 N、1 mL) 中溶液に、 $PtO_2$  (0.18 g、0.80 mmol) を室温で添加した。反応物を水素で 3 回脱気し、30 で 48 時間、水素雰囲気下 (50 atm) で攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、37% ACN (+0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、メチル 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] アセテートが淡黄色の油状物 (0.30 g、57%) として得られた: LCMS (ESI)  $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$   $[M + H]^+$  の計算値 332, 334 (3:2), 実測値 332, 334 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.43 (dd,  $J = 9.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)

), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.71-2.43 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H).

#### 【0736】

##### ステップ e :

封管内で、メチル 2 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセテート ( 0 . 30 g、0 . 67 mmol ) の、MeOH ( 5 mL ) 中の NH<sub>3</sub> ( g ) 中溶液を添加し、70 で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧下で濃縮して、2 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセトアミドをオフホワイト色の固体として得た ( 0 . 26 g、87% ) : LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値317, 319 (3 : 2), 実測値317, 319 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 1H), 2.73-2.43 (m, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H).

10

#### 【0737】

##### ステップ f :

2 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセトアミド ( 0 . 26 g、0 . 82 mmol ) のDCM ( 5 mL ) 中撹拌溶液に、BBr<sub>3</sub> ( 1 . 23 g、4 . 92 mmol ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 ( 1 mL ) でクエンチし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 ~ 8 に中和した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : Xselect CSH OBD カラム 30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 10 分で 18% B から 28% B ; 検出器 : UV 254 / 220 nm ; 保持時間 : 9 . 27 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 101 ( 2 - [ ( 2 R , 4 S ) - rel - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセトアミド ( シス異性体 ) ) をオフホワイト色の固体として得た ( 84 . 7 mg、34% ) : LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値 : 303, 305 (3 : 2), 実測値303, 305 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69-3.50 (m, 1H), 3.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.86 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.65-2.44 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H).

20

30

#### 【0738】

##### ステップ g :

2 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセトアミド ( 80 mg、0 . 26 mmol ) を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって分離した : カラム : CHIRALPAK IG UL001、20 × 250 mm、5 μm ; 移動相 A : Hex - HPLC、移動相 B : EtOH - HPLC ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 9 分で 30% B から 30% B ; 検出器 : UV 210 / 254 nm ; 保持時間 : RT1 : 4 . 60 分 ; RT2 : 7 . 07 分 ; 注入量 : 0 . 7 mL ; ラン回数 : 19。

40

#### 【0739】

より速く溶出するエナンチオマーを 4 . 60 分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した : カラム : XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含む水、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 5% B から 45% B ; 検出器 : UV 220 / 254 nm ; 保持時間 : 6 . 40 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 108 ( 2 - [ ( 2 R , 4 S ) - rel - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセトアミド異性体 1 ) をオフホワイト色の固体として得た ( 22 mg、26% ) : LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup>の計算値303, 305 (3 : 2), 実測値303, 305 (3 :

50

2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.17 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.68-3.50 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.42-2.18 (m, 3H), 1.69-1.42 (m, 2H).

【0740】

より遅く溶出するエナンチオマーを7.07分で収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いた分取HPLCによって精製した：カラム：XBridge Prep C<sub>18</sub> OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相A：10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ を含む水、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分で5%Bから50%B；検出器：UV254/220nm；保持時間：6.55分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物109（2-[(2R, 4S)-rel-[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]アセトアミド異性体2)をオフホワイト色の固体として得た（27.5mg、33%）：LCMS (ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>の計算値303, 305 (3:2), 実測値303, 305 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.21-7.13 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 3H), 1.66-1.51 (m).

10

【0741】

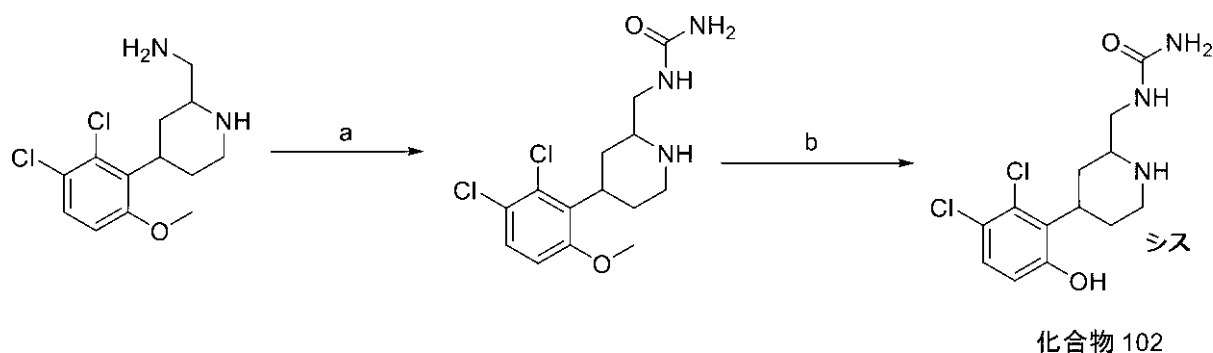
[実施例74]

化合物102（(2R, 4S)-rel-[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチルウレア）

20

【0742】

【化160】



30

【0743】

ステップ a :

1-[4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチルアミンシス異性体（実施例72、ステップb、遊離塩基化合物）（0.15g、0.50mmol）および $\text{Et}_3\text{N}$ （0.15g、1.50mmol）のDCM（2mL）中撹拌溶液に、イソシアナトトリメチルシラン（58mg、0.50mmol）を-40で、窒素雰囲気下で小分けにして添加した。得られた混合物を-40で1時間、窒素雰囲気下で撹拌した。反応物を水（20mL）で、室温でクエンチした。得られた混合物をEA（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2×20mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をPE/EA（1/1）で溶出する分取TLCによって精製すると、(2R, 4S)-rel-[4-(2,3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]ウレア（シス異性体）が黄色の油状物（60mg、32%）として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>の計算値：332, 334 (3:2), 実測値332, 334 (3:2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.80-2.57 (m, 2H), 1.99 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.84 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H).

40

50

## 【0744】

## ステップ b :

[ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メチル ] ウレアシス異性体 ( 50 mg、0.15 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中攪拌溶液に、 $\text{BBr}_3$  ( 0.30 g、1.20 mmol ) を室温で添加した。反応物を室温で 10 時間攪拌した。反応物を水 ( 1 mL ) でクエンチした。混合物を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で pH 9 に中和した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって、以下の条件を用いて精製した：カラム：Xselect CSH OBD カラム  $30 \times 150 \text{ mm}$   $5 \mu\text{m}$ ；移動相 A：水 ( + 0.05 % TFA )、移動相 B：ACN；流量：60 mL / 分；勾配：7 分で 5 % B から 33 % B；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：6.40 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 102 ( ( 2 R , 4 S ) - rel - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メチルウレア ( シス異性体 ) ) をオフホワイト色の固体として得た ( 19.1 mg、28 % )：LCMS (ESI)  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：318, 320 (3 : 2), 実測値 318, 320 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04-3.80 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 2H).

10

## 【0745】

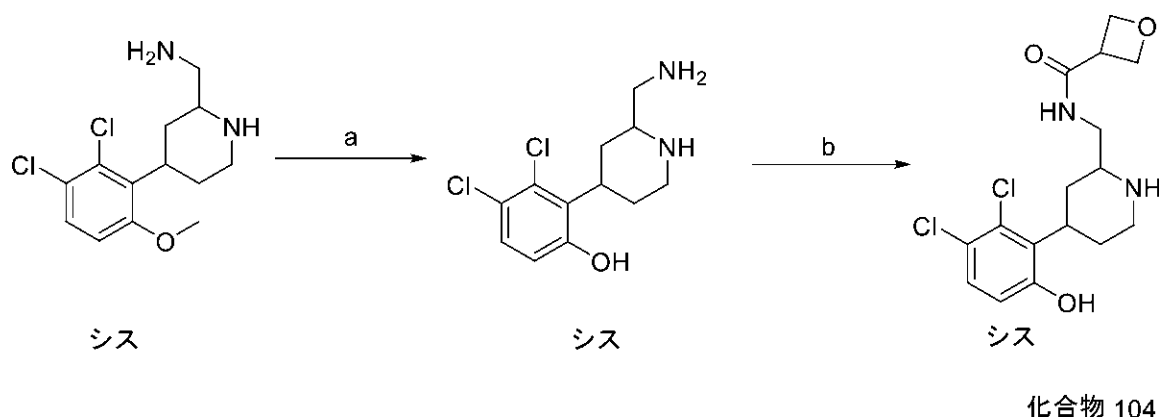
## [ 実施例 75 ]

化合物 104 ( ( 2 R , 4 S ) - rel - N - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メチル ] オキセタン - 3 - カルボキサミド )

20

## 【0746】

## 【化 161】



30

## 【0747】

## ステップ a :

DCM ( 5 mL ) 中の 1 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] メタンアミンシス異性体 ( 実施例 72、ステップ b、遊離塩基化合物 ) ( 0.20 g、0.69 mmol ) の混合物に、 $\text{BBr}_3$  ( 1.04 g、4.15 mmol ) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を MeOH ( 2 mL ) で、0 でクエンチした。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 20 % ACN ( + 0.05 % TFA ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、2 - [ 2 - ( アミノメチル ) ピペリジン - 4 - イル ] - 3,4 - ジクロロフェノールシス異性体が無色の油状物 ( 0.20 g、57 % ) として得られた：LCMS (ESI)  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  [M + H]<sup>+</sup> の計算値：275, 277 (3 : 2), 実測値 275, 277 (3 : 2)；

40

## 【0748】

## ステップ b :

50

DMF (1 mL) 中のオキセタン - 3 - カルボン酸 (41 mg、0.40 mmol) および HATU (0.23 g、0.61 mmol) の攪拌混合物に、2 - [2 - (アミノメチル) ピペリジン - 4 - イル] - 3, 4 - ジクロロフェノールシス異性体 (0.20 g、0.40 mmol) および Et<sub>3</sub>N (81 mg、0.80 mmol) を -30 で添加した。反応混合物を 0 に温め、2 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Xselect CSH OBD カラム 30 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (+0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：60 mL / 分；勾配：7 分で 5% B から 35% B；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：6.42 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 104 ((2R, 4S) - rel - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] メチル] オキセタン - 3 - カルボキサミド (シス異性体)) をオフホワイト色の固体として得た (5 mg、3%)：LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値：359, 361 (3 : 2), 実測値 359, 361 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.33 (s, 1H), 8.77-8.60 (m, 1H), 8.53-8.34 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 4H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.17-2.97 (m, 1H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 28.1, 13.6 Hz, 2H).

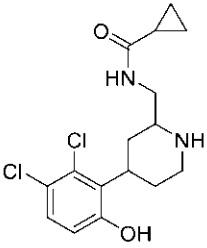
【0749】

以下の表 1H に記載の化合物は、化合物 104 に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な対応する酸を利用して調製した。

【0750】

【表 9】

表 1H

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H NMR
106		(2R,4S)-rel-N-[[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]シクロプロパンカルボキサミド	[M + H] <sup>+</sup> : 343, 345 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.36 (s, 1H), 8.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.50-8.36 (m, 1H), 8.36-8.20 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 1.68 (dd, J = 30.4, 13.6 Hz, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 0.77-0.62 (m, 4H).

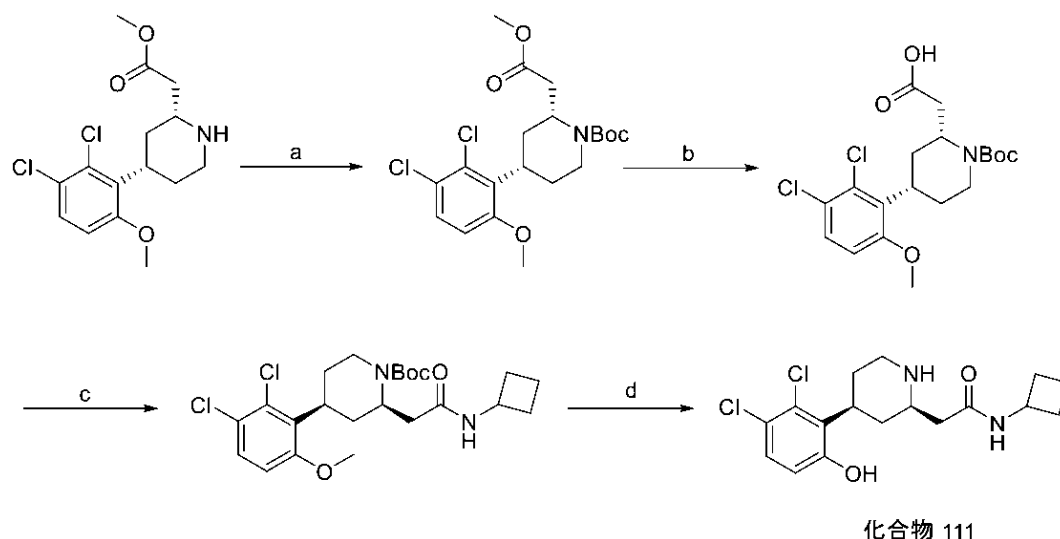
【0751】

[実施例 76]

化合物 111 (N - シクロブチル - (2R, 4S) - rel - 2 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピペリジン - 2 - イル] アセトアミド)

【0752】

## 【化 1 6 2】



10

## 【0 7 5 3】

## ステップ a :

メチル 2 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセテート ( 実施例 7 3 、 ステップ d ) ( 2 . 0 0 g 、 6 . 0 2 m m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 . 2 2 g 、 1 2 . 0 8 m m o l ) の D C M ( 1 5 m L ) 中攪拌溶液に、B o c <sub>2</sub> O ( 1 . 9 7 g 、 9 . 0 4 m m o l ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 3 0 m L ) で希釈した。得られた混合物を D C M ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、P E / E A 2 / 1 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 ( 1 . 6 5 g 、 6 1 % ) として得られた : L C M S ( E S I ) C <sub>20</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>[ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 4 3 2 , 4 3 4 ( 3 : 2 ) , 実測値 4 3 2 , 4 3 4 ( 3 : 2 ) .

20

30

## 【0 7 5 4】

## ステップ b :

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 6 5 g 、 3 . 8 3 m m o l ) および N a O H ( 0 . 3 8 g 、 9 . 5 0 m m o l ) の水 ( 3 m L ) および M e O H ( 1 0 m L ) 中溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応溶液の p H を、飽和クエン酸水溶液で 4 に調整した。次いで得られた混合物を E A ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、2 - [ 1 - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] 酢酸を淡黄色の固体として得た ( 1 . 3 0 g 、 8 2 % ) : L C M S ( E S I ) C <sub>19</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>[ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 4 1 8 , 4 2 0 ( 3 : 2 ) , 実測値 4 1 8 , 4 2 0 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 1 6 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( d , J = 8 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 0 5 ( d , J = 9 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 8 8 ( m , 1 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 8 1 - 3 . 7 1 ( m , 1 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 5 4 ( m , 1 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 4 3 ( m , 1 H ) , 3 . 4 1 - 3 . 3 3 ( m , 1 H ) , 2 . 6 4 ( d d , J = 1 5 . 2 , 4 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 3 9 - 2 . 1 9 ( m , 1 H ) , 1 . 9 3 - 1 . 7 9 ( m , 1 H ) , 1 . 7 9 - 1 . 6 9 ( m , 1 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 5 3 ( m , 1 H ) , 1 . 4 3 ( s , 9 H ) .

40

## 【0 7 5 5】

## ステップ c :

50



2 - [ 1 - [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] 酢酸 ( 0 . 3 5 g 、 0 . 8 4 m m o l ) および H A T U ( 0 . 4 8 g 、 1 . 2 6 m m o l ) の溶液に、シクロブタンアミン ( 7 1 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 0 . 1 7 g 、 1 . 6 7 m m o l ) を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を水 ( 2 0 m L ) で、室温でクエンチした。得られた混合物を E A ( 2 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 4 5 % A C N ( + 0 . 0 5 % T F A ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、t e r t - ブチル 2 - [ ( シクロブチルカルバモイル ) メチル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートシス異性体が淡黄色の固体 ( 0 . 3 6 g 、 7 2 % ) として得られた : LCMS ( ESI ) C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 471 , 473 ( 3 : 2 ) , 実測値 471 , 473 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) 7.31-7.29 ( m , 1 H ) , 6.74 ( d , J = 8.9 Hz , 1 H ) , 4.45-4.32 ( m , 1 H ) , 4.11-4.00 ( m , 1 H ) , 3.83 ( s , 3 H ) , 3.65-3.53 ( m , 1 H ) , 3.46-3.36 ( m , 1 H ) , 2.82 ( dd , J = 14.6 , 7.7 Hz , 1 H ) , 2.44-2.26 ( m , 4 H ) , 1.96-1.80 ( m , 5 H ) , 1.77-1.63 ( m , 3 H ) , 1.54 ( s , 9 H ) .

10

【 0 7 5 6 】

ステップ d :

t e r t - ブチル 2 - [ ( シクロブチルカルバモイル ) メチル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートシス異性体 ( 0 . 3 6 g 、 0 . 7 5 m m o l ) の D C M ( 5 m L ) 中撹拌溶液に、B B r <sub>3</sub> ( 1 . 1 3 g 、 4 . 5 2 m m o l ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水 ( 1 m L ) でクエンチした。混合物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で p H 9 に中和した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C によって、以下の条件を用いて精製した : S u n F i r e P r e p C 1 8 O B D カラム 1 9 × 1 5 0 m m 5 μ m 1 0 n m ; 移動相 A : 水 ( + 0 . 0 5 % T F A ) 、移動相 B : A C N ; 流量 : 2 5 m L / 分 ; 勾配 : 2 0 分で 1 5 % B から 3 0 % B ; 検出器 : U V 2 5 4 / 2 2 0 n m ; 保持時間 : 1 8 . 3 3 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 1 1 1 ( N - シクロブチル - ( 2 R , 4 S ) - r e l - 2 - [ 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] アセトアミド ( シス異性体 ) ) をオフホワイト色の固体として得た ( 8 2 m g 、 2 3 % ) : LCMS ( ESI ) C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[M + H]<sup>+</sup> の計算値 : 357 , 359 ( 3 : 2 ) , 実測値 357 , 359 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D <sub>3</sub> O D ) 7.25 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 6.76 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 4.38-4.27 ( m , 1 H ) , 3.84-3.69 ( m , 1 H ) , 3.65-3.56 ( m , 1 H ) , 3.56-3.48 ( m , 1 H ) , 3.24-3.12 ( m , 1 H ) , 2.81-2.68 ( m , 1 H ) , 2.68-2.58 ( m , 1 H ) , 2.58-2.48 ( m , 2 H ) , 2.34-2.23 ( m , 2 H ) , 2.03-1.89 ( m , 2 H ) , 1.87-1.69 ( m , 4 H ) .

20

30

【 0 7 5 7 】

以下の表 1 I の実施例を、化合物 1 1 1 に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な 2 - [ 1 - [ ( t e r t - ブトキシ ) カルボニル ] - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 2 - イル ] 酢酸 ( 実施例 7 6 、

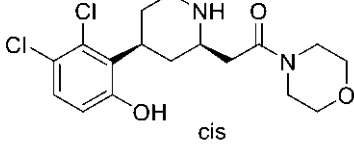
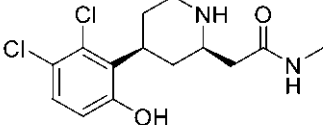
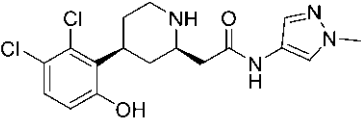
40

ステップ b ) および対応するアミンから開始して調製した。

【 0 7 5 8 】

【表 10】

表 II

化合物 番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
113		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-rel-2-[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]-1-(モルホリン-4-イル)エタン-1-オン	[M + H] <sup>+</sup> : 373, 375 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.71 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 7H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 1.87 (t, <i>J</i> = 13.4 Hz, 2H).
115		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-rel-2-[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]- <i>N</i> -メチルアセトアミド	[M + H] <sup>+</sup> : 317, 319 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.66-2.50 (m, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H).
114		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-rel-2-[4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]- <i>N</i> -(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アセトアミド	[M + H] <sup>+</sup> : 383, 385 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.84-2.62 (m, 4H), 1.93-1.76 (m, 2H).

10

20

30

40

【0759】

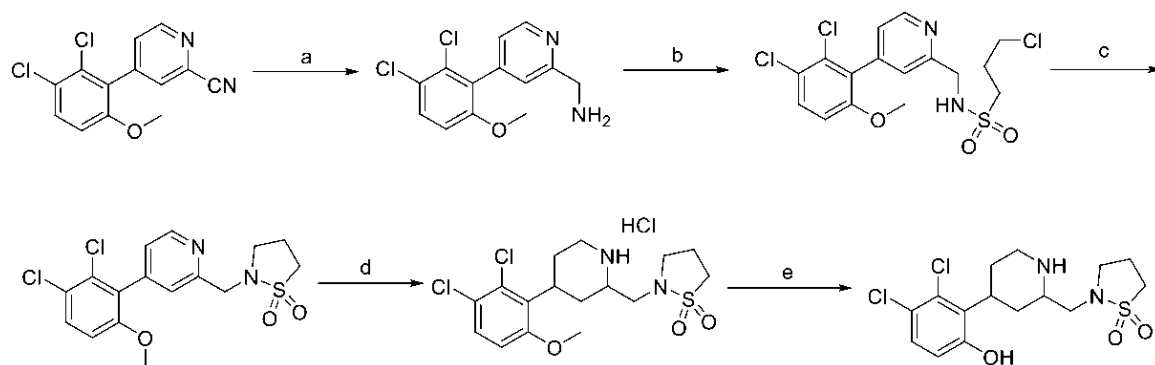
【実施例77】

化合物112 (2-[ [4-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]-1,2-チアゾリジン-1,1-ジオンシス異性体)

【0760】

50

## 【化 1 6 3】



10

化合物 112

## 【0 7 6 1】

## ステップ a :

MeOH (20 mL) および HCl 水溶液 (12 M、1 mL) 中の 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - カルボニトリル (実施例 51、ステップ a) (2.20 g、7.91 mmol) の攪拌混合物に、PtO<sub>2</sub> (0.50 g、2.16 mmol) を室温で小分けにして添加した。反応混合物を 30 で 24 時間、水素雰囲気下 (50 atm) で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 に中和した。混合物を EA (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。水溶液を EA (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、1 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] メタンアミンを黄色の油状物として得た (1.8 g、81%) : LCMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 283, 285 (3 : 2), 実測値 283, 285 (3 : 2);

20

## 【0 7 6 2】

## ステップ b :

1 - [4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] メタンアミン (0.40 g、1.41 mmol) および 3 - クロロプロパン - 1 - 塩化スルホニル (0.30 g、1.70 mmol) の DCM (4 mL) 中攪拌溶液に、Et<sub>3</sub>N (0.29 g、2.83 mmol) を室温で添加した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (1 / 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3 - クロロ - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] メチル] プロパン - 1 - スルホンアミドが淡黄色の固体 (0.20 g、33%) として得られた : LCMS (ESI) C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> S [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 423, 425, 427 (3 : 3 : 1), 実測値 423, 425, 427 (3 : 3 : 1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.66 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 2H).

30

40

## 【0 7 6 3】

## ステップ c :

3 - クロロ - N - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル] メチル] プロパン - 1 - スルホンアミド (0.18 g、0.43 mmol) および NaOMe (69 mg、1.27 mmol、MeOH 中 30%) の EtOH (10 mL) 中溶液を 80 で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、PE / EA (3 / 7) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - [[4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジン - 2

50

-イル]メチル]-1, 2-チアゾリジン-1, 1-ジオンが淡黄色の固体(0.13g、79%)として得られた: LCMS (ESI)  $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ の計算値: 387, 389 (3:2), 実測値387, 389 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 8.66 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 2H).

【0764】

ステップd:

MeOH (10 mL) および HCl 水溶液 (6 N、0.5 mL) 中の 2-[[4-(2, 3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル]-1, 2-チアゾリジン-1, 1-ジオン (0.10 g、0.26 mmol) および  $PtO_2$  (59 mg、0.26 mmol) の脱気混合物を 30 で 15 時間、水素雰囲気下 (50 atm) で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-[[4-(2, 3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]-1, 2-チアゾリジン-1, 1-ジオンシス異性体塩酸塩を白色の固体として得た (80 mg、72%): LCMS (ESI)  $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ の計算値: 393, 395 (3:2), 実測値393, 395 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.34 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.64-3.46 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 6H).

【0765】

ステップe:

2-[[4-(2, 3-ジクロロ-6-メトキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]-1, 2-チアゾリジン-1, 1-ジオンシス異性体 (80 mg、0.20 mmol) の DCM (5 mL) 中攪拌溶液に、 $BBr_3$  (0.25 g、1.02 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (1 mL) でクエンチした。混合物を、飽和  $NaHCO_3$  水溶液で pH 9 に中和した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した: カラム: Sunfire Prep  $C_{18}$  OBD カラム、10  $\mu m$ 、19  $\times$  250 mm; 移動相 A: 水 (+0.1 % TFA)、移動相 B: ACN; 流量: 25 mL/分; 勾配: 7 分で 50 % B から 85 % B; 検出器: UV 254 / 220 nm; 保持時間: 6.52 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 112 (2-[[4-(2, 3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-2-イル]メチル]-1, 2-チアゾリジン-1, 1-ジオンシス異性体) をオフホワイト色の固体として得た (28 mg、27%): LCMS (ESI)  $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3S$   $[M + H]^+$ の計算値: 379, 381 (3:2), 実測値379, 381 (3:2);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.30-3.23 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H).

【0766】

[実施例 78]

化合物 116 (3, 4-ジクロロ-2-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-4-イル]フェノール)

【0767】

10

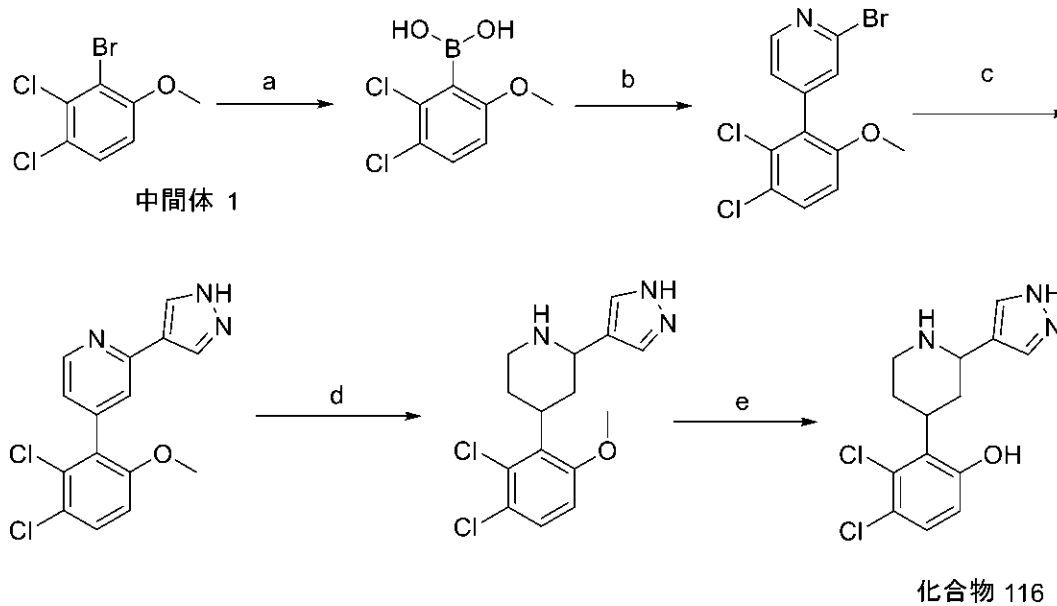
20

30

40

50

## 【化 1 6 4】



10

## 【0 7 6 8】

20

## ステップ a :

中間体 1 (200 mg、0.78 mmol、1 当量) の THF (3 mL) 中攪拌溶液に、*n*-BuLi (0.09 mL、1.379 mmol、1.2 当量) を -78 で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を -78 で 30 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。上記混合物に、トリエチルボレート (136.9 mg、0.94 mmol、1.20 当量) を -78 で 10 分間にわたり添加した。得られた混合物を室温で追加の 2 時間攪拌した。反応物を水で、室温でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を (2 × 10 mL) ブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィー (reverse flash chromatography) によって精製すると

: カラム、C18 シリカゲル; 移動相、水中 CAN、35% ~ 60% 勾配で 15 分間; 検出器、UV 254 nm、2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニルボロン酸 (70 mg、40.56%) がオフホワイト色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

30

## 【0 7 6 9】

## ステップ b :

トルエン (6 mL)、EtOH (3 mL) および H<sub>2</sub>O (3 mL) 中の 2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニルボロン酸 (0.60 g、2.72 mmol)、2 - プロモ - 4 - ヨードピリジン (0.93 g、3.26 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.13 g、8.15 mmol) の攪拌混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.20 g、0.27 mmol) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を 80 で 12 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を室温に冷却させた。反応物を、室温で、水で希釈した。得られた混合物を EA (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE/EA (1/1) で溶出する分取 TLC によって精製すると、2 - プロモ - 4 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル) ピリジンが黄色の油状物 (0.47 g、47%) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 332, 334, 336 (3 : 3 : 2), 実測値 332, 334, 336 (3 : 3 : 2);

40

## 【0 7 7 0】

## ステップ c :

50

1, 4 - ジオキサン ( 8 m L ) および  $H_2O$  ( 2 m L ) 中の 2 - ブロモ - 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピリジン ( 0 . 5 8 g 、 1 . 7 4 m m o l ) 、 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 0 . 4 1 g 、 2 . 0 9 m m o l ) および  $Na_2CO_3$  ( 0 . 5 5 g 、 5 . 2 3 m m o l ) の攪拌混合物に、  $Pd(PPh_3)_4$  ( 0 . 2 0 g 、 0 . 1 7 m m o l ) を室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を 8 0 で 1 2 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。混合物を室温に冷却させた。反応物を水で、室温で希釈した。得られた混合物を  $E A$  ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、  $PE/E A$  ( 1 / 1 ) で溶出する分取  $TLC$  によって精製すると、 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジンが淡黄色の固体 ( 0 . 3 0 g 、 4 8 % ) として得られた。  $LCMS$  (  $ESI$  )  $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O$   $[M + H]^+$  の計算値: 320, 322 ( 3 : 2 ), 実測値 320, 322 ( 3 : 2 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 8.72-8.60 ( m, 1H ), 8.23 ( s, 2H ), 7.56-7.40 ( m, 2H ), 7.15-7.04 ( m, 1H ), 6.91 ( d,  $J = 8.9$  Hz, 1H ), 3.77 ( s, 3H ).

10

## 【 0 7 7 1 】

ステップ d :

4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン ( 0 . 1 1 g 、 0 . 3 4 m m o l ) の  $MeOH$  ( 5 m L ) および  $HCl$  水溶液 ( 6 N, 0 . 5 m L ) 中攪拌溶液に、  $PtO_2$  ( 7 8 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) を室温で添加した。混合物を室温で 4 8 時間、水素雰囲気下 ( 1 . 5 a t m ) で攪拌した。セライトを介して、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取  $HPLC$  によって精製した: カラム:  $Xselect CSH OBD$  カラム 3 0 × 1 5 0 m m 、 5  $\mu m$  ; 移動相 A : 水 ( + 0 . 0 5 %  $TFA$  ) 、移動相 B :  $ACN$  ; 流量: 6 0 m L / 分 ; 勾配: 9 分で 1 0 % B から 3 3 % B ; 検出器:  $UV254/220$  n m ; 保持時間: 8 . 7 3 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、 4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピペリジンをオフホワイト色の固体として得た ( 2 5 m g 、 1 7 % ) :  $LCMS$  (  $ESI$  )  $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O$   $[M + H]^+$  の計算値: 326, 328 ( 3 : 2 ), 実測値 326, 328 ( 3 : 2 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.80 ( s, 2H ), 7.45 ( d,  $J = 8.9$  Hz, 1H ), 7.04 ( d,  $J = 9.0$  Hz, 1H ), 4.56-4.46 ( m, 1H ), 3.99-3.90 ( m, 4H ), 3.59-3.46 ( m, 1H ), 3.46-3.35 ( m, 1H ), 3.01-2.82 ( m, 1H ), 2.79-2.60 ( m, 1H ), 2.11 ( d,  $J = 14.1$  Hz, 1H ), 1.89 ( d,  $J = 14.3$  Hz, 1H ).

20

30

## 【 0 7 7 2 】

ステップ e :

4 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピペリジン ( 2 5 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) の  $DCM$  ( 1 m L ) 中攪拌溶液に、  $Br_3$  ( 0 . 1 4 g 、 0 . 5 7 m m o l ) を 0 で添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を  $MeOH$  ( 1 m L ) でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取  $HPLC$  で以下の条件を用いて精製した: カラム:  $Xselect CSH OBD$  カラム 3 0 × 1 5 0 m m 、 5  $\mu m$  ; 移動相 A : 水 ( + 0 . 0 5 %  $TFA$  ) 、移動相 B :  $ACN$  ; 流量: 6 0 m L / 分 ; 勾配: 7 分で 8 % B から 3 4 % B ; 検出器:  $UV254/220$  n m ; 保持時間: 6 . 7 7 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 1 1 6 ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - [ 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ] フェノール ) をオフホワイト色の固体として得た ( 1 3 . 5 m g 、 5 3 % ) :  $LCMS$  (  $ESI$  )  $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O$   $[M + H]^+$  の計算値: 312, 314 ( 3 : 2 ), 実測値 312, 314 ( 3 : 2 );  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.79 ( s, 2H ), 7.27 ( d,  $J = 8.7$  Hz, 1H ), 6.79 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 1H ), 4.58-4.45 ( m, 1H ), 3.96-3.77 ( m, 1H ), 3.59-3.47 ( m, 1H ), 3.31-3.27 ( m, 1H ), 3.17-2.99 ( m, 1H ), 2.95-2.78 ( m, 1H ), 2.10 ( d,  $J = 14.2$  Hz, 1H ), 1.89 ( d,  $J = 14.2$  Hz, 1H ).

40

50

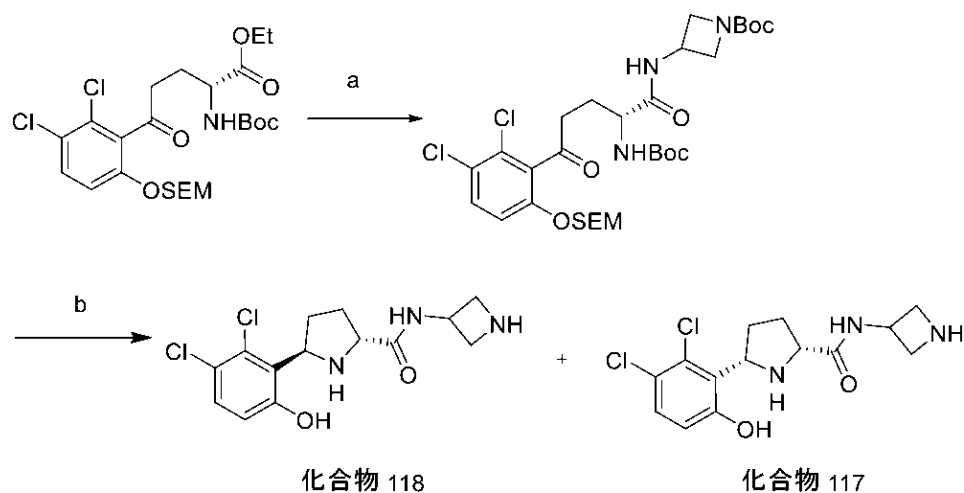
【 0 7 7 3 】

[実施例 7 9]

化合物 1 1 7 ( ( 2 R ) - N - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド異性体 1 ) および化合物 1 1 8 ( ( 2 R ) - N - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド異性体 2 )

【 0 7 7 4 】

【化 1 6 5 】



10

20

【 0 7 7 5 】

ステップ a :

MeOH ( 3 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 0 . 5 0 mL ) 中のエチル ( 2 R ) - 2 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) - 5 - オキソペンタノエート ( 中間体 7 、実施例 6 ) ( 0 . 2 2 0 g 、 0 . 4 0 mmol ) の攪拌混合物に、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 5 0 . 0 mg 、 1 . 2 0 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。DMF 中の生成した粗生成物 ( 3 . 0 0 mL ) に、HATU ( 0 . 2 3 0 g 、 0 . 6 0 mmol ) 、 tert - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 6 0 mmol ) 、および TEA ( 0 . 1 2 0 g 、 1 . 2 0 mmol ) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、水 ( 2 0 mL ) で希釈し、EA ( 3 × 2 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 6 5 % ACN ( + 0 . 0 5 % TFA ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 3 - [ ( 2 R ) - 2 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メトキシ ] フェニル ) - 5 - オキソペンタンアミド ] アゼチジン - 1 - カルボキシレートが淡黄色の油状物 ( 0 . 1 9 0 g 、 7 0 % ) として得られた : LCMS ( ESI ) C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si [ M + H ]<sup>+</sup> の計算値 : 676 , 678 ( 3 : 2 ) 実測値 676 , 678 ( 3 : 2 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.41 ( d , J = 8.9 Hz , 1H ) , 7.10 ( d , J = 9.0 Hz , 1H ) , 6.90 ( s , 1H ) , 5.21 ( s , 2H ) , 4.68-4.57 ( m , 1H ) , 4.27 ( t , J = 8.5 Hz , 2H ) , 4.20-4.11 ( m , 1H ) , 3.81-3.69 ( m , 4H ) , 3.05 ( dt , J = 19.0 , 6.9 Hz , 1H ) , 2.86 ( dt , J = 19.1 , 6.4 Hz , 1H ) , 2.33-2.21 ( m , 1H ) , 2.12-2.00 ( m , 1H ) , 1.47 ( d , J = 2.2 Hz , 18H ) , 0.97-0.89 ( m , 2H ) , 0.02 ( d , J = 1.3 Hz , 9H ) .

30

40

【 0 7 7 6 】

ステップ b :

tert - ブチル 3 - [ 2 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 5 - ( 2

50

、3-ジクロロ-6-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]フェニル)-5-オキソペンタンアミド]アゼチジン-1-カルボキシレート(0.190 g、0.28 mmol)のDCM(2 mL)中撹拌溶液に、TFA(2 mL)を室温で添加した。反応混合物を1時間撹拌し、減圧下で濃縮した。次いで、EA中の生成した粗生成物(3 mL)に、PtO<sub>2</sub>(64.0 mg、0.28 mmol)を添加した。反応混合物を1時間水素雰囲気下(1.5 atm)で撹拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLCで以下の条件を用いて精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、19×150 mm 5 μm 10 nm；移動相A：水(+0.05% TFA)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：4.3分で25% Bから35% B；検出器：UV254/210 nm；保持時間：4.23分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、所望の生成物をTFA塩(100 mg)として得た。生成物を、以下の条件を用いたキラル分取HPLCによって分離した：カラム：CHIRALPAK IG、3×25 cm、5 μm；移動相A：MTBE(+0.2% IPA)-HPLC、移動相B：EtOH-HPLC；流量：40 mL/分；勾配：22分で30% Bから30% B；検出器：UV220/254 nm；保持時間1：10.10分；保持時間2：20.70分。より速く溶出する異性体を、10.10分で、化合物117((2R)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド異性体1)として、褐色の固体として得た(2.80 mg、2.24%)：LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>の[M + H]<sup>+</sup>の計算値：330, 332 (3 : 2) 実測値330, 332 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.08 (dt, J = 12.0, 9.1 Hz, 1H)。より遅く溶出する異性体を、20.70分で、化合物118((2R)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド異性体2)として、オフホワイト色の固体として得た(22.7 mg、18.2%)：LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>の[M + H]<sup>+</sup>の計算値：330, 332 (3 : 2) 実測値330, 332 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 4H), 2.69-2.47 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H)。

#### 【0777】

以下の表1Jの実施例を、化合物117に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な置換エチル(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(2,3-ジクロロ-6-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メトキシ]フェニル)-5-オキソペンタノエートおよびtert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレートから開始して調製した。

#### 【0778】

10

20

30

40

50



【表 1 1】

表 1J

化合物 番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
119		(2S)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド異性体 1	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H).
120		(2S)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド異性体 2	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H).

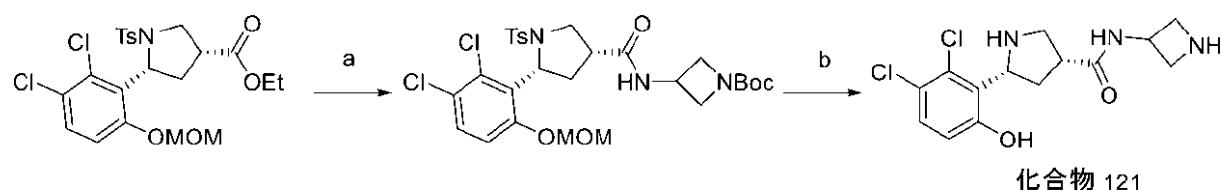
【 0 7 7 9 】

[実施例 8 0]

化合物 1 2 1 ( ( 5 R ) - N - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド異性体 1 )

【 0 7 8 0 】

【 化 1 6 6 】



【 0 7 8 1 】

ステップ a :

10

20

30

40

50

MeOH (1 mL) および H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中のエチル (5R) - 5 - [2, 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート異性体 1 (中間体 10、実施例 8) (0.150 g、0.30 mmol) の攪拌混合物に、LiOH・H<sub>2</sub>O (25.0 mg、0.60 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。次いで、DMF (2 mL) 中の粗生成物に、tert - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレート (78.0 mg、0.45 mmol)、HATU (0.170 g、0.45 mmol)、および TEA (61.0 mg、0.60 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、EA (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 60% ACN (+ 0.05% TFA) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 3 - [(5R) - 5 - [2, 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ピロリジン - 3 - アミド] アゼチジン - 1 - カルボキシレート異性体 1 が淡黄色の油状物 (0.190 g、89%) として得られた：LCMS (ESI) C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> の計算値：650, 652 (3 : 2) 実測値 650, 652 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.13-4.97 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.24 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

10

20

【0782】

ステップ b :

tert - ブチル 3 - [(5R) - 5 - [2, 3 - ジクロロ - 6 - (メトキシメトキシ) フェニル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ピロリジン - 3 - アミド] アゼチジン - 1 - カルボキシレート異性体 1 (0.190 g、0.30 mmol) の HBr (2.00 mL、AcOH 中 33%) 中溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm、10 nm; 移動相 A：水 (+ 0.05% TFA)、移動相 B：ACN; 流量：20 mL / 分; 勾配：4.30 分で 5% B から 30% B。検出器：UV 254 / 210 nm; 保持時間：4.20 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を得た。生成物 (40.0 mg) を、以下の条件を用いたキラル分取 HPLC によって精製した：カラム：CHIRALPAK IG、2 × 25 cm、5 μm; 移動相 A：Hex (+ 0.3% IPA) - HPLC、移動相 B：EtOH - HPLC; 流量：20 mL / 分; 勾配：27 分で 40% B から 40% B; 検出器：UV 220 / 254 nm; 保持時間：9.24 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を得た。次いで、生成物 (15 mg) を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm、10 nm; 移動相 A：水 (+ 0.05% TFA)、移動相 B：ACN; 流量：20 mL / 分; 勾配：4.30 分で 25% B から 50% B; 検出器：UV 254 / 210 nm; 保持時間：4.20 分。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 121 ((5R) - N - (アゼチジン - 3 - イル) - 5 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド異性体 1) を紫色の固体として得た (8.20 mg、8%) : LCMS (ESI) C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値：330, 332 (3 : 2) 実測値 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 11.4, 7.3 Hz, 1H), 4.75-4.61 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 11.2, 8.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 1H), 2.73-2.46 (m, 2H).

30

40

50

## 【 0 7 8 3 】

以下の表 1 K の実施例を、化合物 1 2 1 に関して記載されたものに類似した様式で、商業的な供給源から入手可能な対応するエチル 5 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ( メトキシメトキシ ) フェニル ) - 1 - トシルピロリジン - 3 - カルボキシレートおよび t e r t - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレートから開始して調製した。

## 【 0 7 8 4 】

## 【 表 1 2 】

表 1K

化合物番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H NMR
122		(5R)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド異性体 2	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 11.1, 8.2 Hz, 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H).
123		(5S)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド異性体 1	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 2H).
124		(5S)-N-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,3-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド異性体 2	[M + H] <sup>+</sup> : 330, 332 (3 : 1); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H).

## 【 0 7 8 5 】

## [ 実施例 8 1 ]

化合物 1 2 5 ( N - [ 2 - アミノ - 2 - ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェ

10

20

30

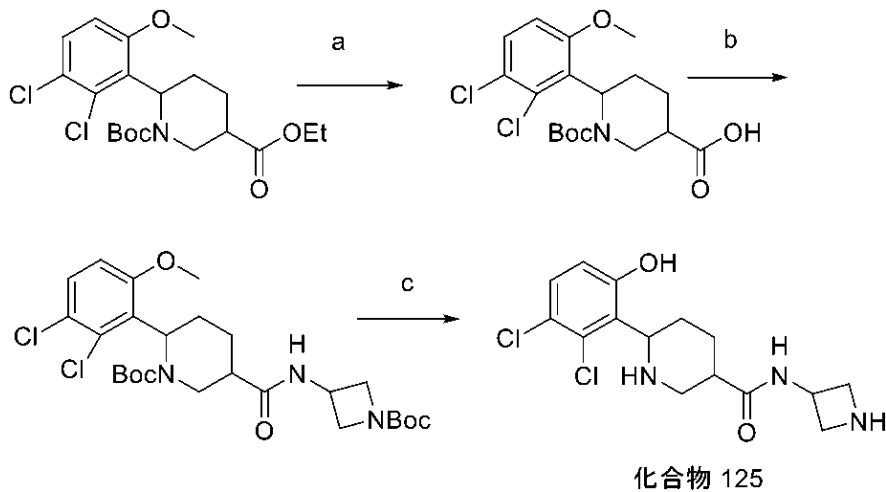
40

50

ニル) エチル] アゼチジン - 3 - カルボキサミド)

【 0 7 8 6 】

【 化 1 6 7 】



10

【 0 7 8 7 】

ステップ a:

1 - tert - ブチル 3 - エチル 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボキシレート ( 中間体 12、実施例 9 ) ( 0 . 2 6 0 g、0 . 6 0 m m o l ) の MeOH ( 2 m L ) 中撹拌溶液に、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 5 1 . 0 m g、1 . 2 0 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、水中 4 8 % ACN ( + 0 . 0 5 % TFA ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸が黄色の油状物 ( 0 . 1 2 0 g、4 9 % ) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 404, 406 (3 : 2) 実測値 404, 406 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.21 (s, 9H).

20

30

【 0 7 8 8 】

ステップ b:

1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 0 . 1 2 0 g、0 . 2 8 m m o l ) および HATU ( 0 . 1 7 0 g、0 . 4 5 m m o l ) の DMF ( 1 . 5 0 m L ) 中撹拌溶液に、TEA ( 9 0 . 0 m g、0 . 8 9 m m o l ) および tert - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 7 7 . 0 m g、0 . 4 5 m m o l ) を室温で添加した。反応溶液を 1 時間撹拌し、水 ( 3 0 m L ) で希釈し、EA ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン ( 3 × 5 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過の後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中 6 0 % ACN ( + 0 . 0 5 % TFA ) で溶出する逆相クロマトグラフィーによって精製すると、tert - ブチル 5 - [ [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アゼチジン - 3 - イル ] カルバモイル ] - 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート が黄色の油状物 ( 0 . 1 2 0 g、7 2 % ) として得られた: LCMS (ESI) C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値: 558, 560 (3 : 2) 実測値 558, 560 (3 : 2); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 5H), 3.6

40

50

1-3.48 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

【0789】

ステップc:

tert - ブチル 5 - [ [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アゼチジン - 3 - イル ] カルバモイル ] - 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 100 g、0 . 03 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中攪拌溶液に、BBr<sub>3</sub> ( 90 . 0 mg、0 . 36 mmol ) を室温で添加した。反応混合物を 16 時間攪拌し、MeOH ( 2 mL ) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件を用いた分取 HPLC によって精製した：カラム：Atlantis Prep T3 OBD カラム、19 × 250 mm、10 μm；移動相 A：水 ( + 0 . 05 % TFA )、移動相 B：ACN；流量：20 mL / 分；勾配：6 . 5 分で 20 % ~ 30 %；検出器：UV 254 / 220 nm；保持時間：6 . 20 分。所望の生成物を含む画分を収集し、減圧下で濃縮して、化合物 125 ( N - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 , 3 - ジクロロ - 6 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ) を紫色の固体として得た ( 16 . 0 mg、19 % )：LCMS (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>の計算値：344, 346 (3 : 2) 実測値 344, 346 (3 : 2)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.44-2.17 (m, 3H), 1.97-1.82 (m, 1H).

10

20

【0790】

以下の表 1 L の実施例を、化合物 125 に関して記載されたものに類似した様式で、中間体 12 ( 実施例 9 ) に関して記載されたものに類似した様式で調製された対応する N - boc - エチル - 置換フェニル - ピペリジンカルボキシレートおよび商業的な供給源から入手可能な tert - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレートから開始して調製した。

【0791】

30

40

50

## 【表 1 3】

表 1L

化合物 番号	構造	化学名	MS: (M + H) <sup>+</sup> & <sup>1</sup> H MNR
126		N-(アゼチジン-3-イ ル)-2-(2,3-ジクロロ-6- ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-カルボ キサミド	[M + H] <sup>+</sup> : 344, 346 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.47 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.38- 4.23 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 3H). [M + H] <sup>+</sup> : 344, 346 (3 : 2); <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.42- 4.12 (m, 5H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.23-1.98 (m, 3H), 1.97-1.77 (m, 2H).
127		N-(アゼチジン-3-イ ル)-6-(2,3-ジクロロ-6- ヒドロキシフェニル) ピペリジン-2-カルボ キサミド	

10

20

30

## 【0792】

## [実施例 82]

Kv1.3 カリウムチャネル遮断薬活性の評価

このアッセイは、開示された化合物の Kv1.3 カリウムチャネル遮断薬としての活性を評価するために使用された。

## 【0793】

## 細胞培養

Kv1.3 を安定して発現する CHO-K1 細胞を、10% の熱不活性化 FBS、1 mM のビルビン酸ナトリウム、2 mM の L-グルタミンおよび G418 (500 μg/ml) を含有する DMEM 中で増殖させた。細胞を、5% CO<sub>2</sub> の加湿したインキュベーター中、37 °C で、培養フラスコ中で増殖させた。

40

## 【0794】

## 溶液

細胞を、140 mM の NaCl、4 mM の KCl、2 mM の CaCl<sub>2</sub>、1 mM の MgCl<sub>2</sub>、5 mM のグルコース、10 mM の HEPES を含有する細胞外の溶液に浸した；pH を、NaOH で 7.4 に調整した；295 ~ 305 mOsm。内部溶液は、50 mM の KCl、10 mM の NaCl、60 mM の KF、20 mM の EGTA、10 mM の HEPES を含有していた；pH を、KOH で 7.2 に調整した；285 mOsm。全ての化合物を、30 mM で DMSO に溶解した。化合物ストック溶液を、30 nM、100 nM、300 nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM および 100 μM の濃度に外部溶液

50

で新たに希釈した。100  $\mu$ M中にDMSOの最大含量(0.3%)が存在した。

【0795】

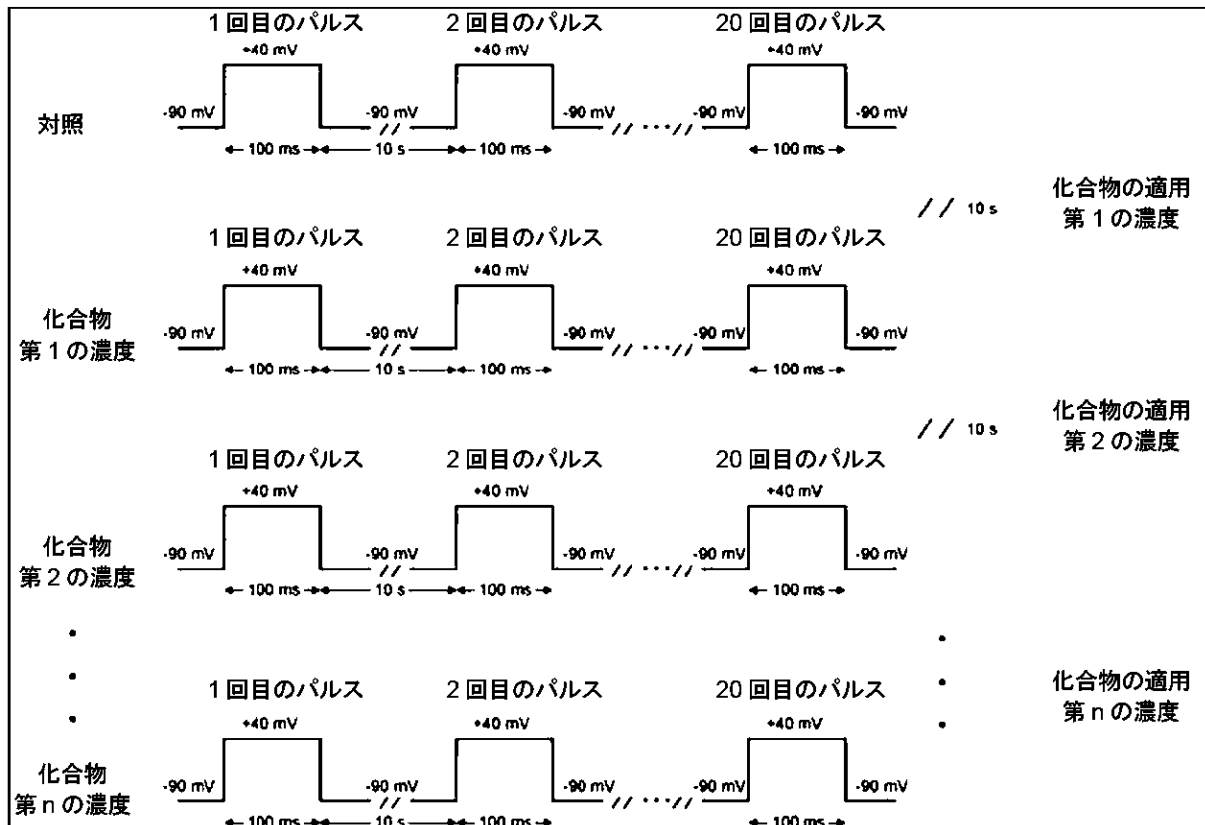
電圧プロトコール

0.1 Hzの周波数で-90 mV(保持電位)から+40 mVの100 msの脱分極パルスを適用することによって電流を起こした。各化合物濃度につき適用された対照(化合物非含有)および化合物のパルス列は、20パルスを含んでいた。パルス列間に10秒の中断を使用した(以下の表Aを参照)。

【0796】

【表14】

表A. 電圧プロトコール。



【0797】

パッチクランプの記録および化合物の適用

全細胞の電流の記録および化合物の適用を、自動パッチクランププラットフォームのPatchliner(Nanon Technologies GmbH)の手段によって可能にした。EPC10パッチクランプ増幅器(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)をPatchmasterソフトウェア(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)と共に、データ収集のために使用した。データを、フィルタリングせずに10 kHzでサンプリングした。P/4手順(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)を使用して受動的なリーク電流をオンラインで引いた。増加する化合物濃度を、間にウォッシュアウトを行わずに連続して同じ細胞に適用した。次のパルス列の前の化合物の総インキュベーション時間は、10秒より短かった。化合物の平衡化中に、ピーク電流の障害が観察された。

【0798】

データ分析

AUCおよびピーク値を、Patchmaster(HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH)を用いて得た。IC<sub>50</sub>を決定するために、所与の化

合物濃度に対応するパルス列における最後の単一のパルスを使用した。化合物の存在下における得られたAUCおよびピーク値を、化合物の非存在下における対照値に正規化した。Origin (Origin Lab) を使用して、 $IC_{50}$  を、ヒル式： $I_{compound} / I_{control} = (100 - A) / (1 + ([化合物] / IC_{50})^{nH}) + A$  (式中、 $IC_{50}$  値は、電流阻害が最大の半分になったときの濃度であり、 $[化合物]$  は、適用された化合物濃度であり、 $A$  は、ブロックされない電流の分数であり、 $nH$  は、ヒル係数である) へのデータフィッティングから導き出した。

【0799】

#### [実施例83]

hERG 活性の評価

10

このアッセイは、hERG チャンネルに対する開示された化合物の阻害活性を評価するために使用される。

【0800】

hERG の電気生理学

このアッセイは、hERG チャンネルに対する開示された化合物の阻害活性を評価するために使用される。

【0801】

細胞培養

hERG を安定して発現する CHO - K1 細胞を、10% の熱不活性化 FBS、1% のペニシリン / ストレプトマイシン、ハイグロマイシン ( $100 \mu g / ml$ ) および G418 ( $100 \mu g / ml$ ) を含有するグルタミンを含む Ham's - F12 培地中で増殖させた。細胞を、5%  $CO_2$  の加湿したインキュベーター中、37 °C で、培養フラスコ中で増殖させた。

20

【0802】

溶液

細胞を、140 mM の NaCl、4 mM の KCl、2 mM の  $CaCl_2$ 、1 mM の  $MgCl_2$ 、5 mM のグルコース、10 mM の HEPES を含有する細胞外の溶液に浸した；pH を、NaOH で 7.4 に調整した；295 ~ 305 mOsm。内部溶液は、50 mM の KCl、10 mM の NaCl、60 mM の KF、20 mM の EGTA、10 mM の HEPES を含有していた；pH を、KOH で 7.2 に調整した；285 mOsm。全ての化合物を、30 mM で DMSO に溶解した。化合物ストック溶液を、30 nM、100 nM、300 nM、1  $\mu M$ 、3  $\mu M$ 、10  $\mu M$ 、30  $\mu M$  および 100  $\mu M$  の濃度に外部溶液で新たに希釈した。100  $\mu M$  中に DMSO の最大含量 (0.3%) が存在した。

30

【0803】

電圧プロトコール

+20 mV まで 300 ms の脱分極 (心臓の活動電位のプラトー期に類似)、-50 mV まで 300 ms の再分極 (テール電流を誘導する) および -80 mV の保持電位まで最終ステップを有する心臓の活動電位中の電圧の変化をシミュレートするように、電圧プロトコール (表 B を参照) を設計した。パルス周波数は 0.3 Hz であった。各化合物濃度につき適用された対照 (化合物非含有) および化合物のパルス列は、70 パルスを含んでいた。

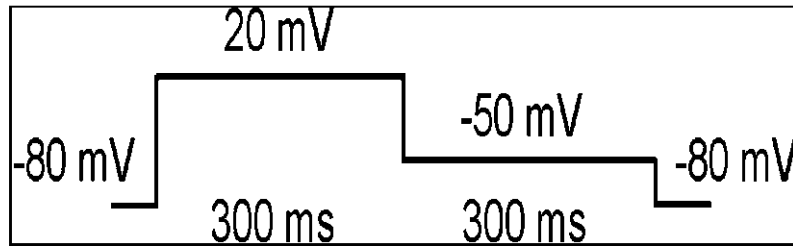
40

【0804】



## 【表 15】

表 B. hERG 電圧プロトコール。



10

## 【0805】

パッチクランプの記録および化合物の適用

全細胞の電流の記録および化合物の適用を、自動パッチクランププラットフォームのパッチライナー (Nanion) の手段によって可能にした。EPC10 パッチクランプ増幅器 (HEKA) を Patchmaster ソフトウェア (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) と共に、データ収集のために使用した。データを、フィルタリングせずに 10 kHz でサンプリングした。増加する化合物濃度を、間にウォッシュアウトを行わずに連続して同じ細胞に適用した。

20

## 【0806】

データ分析

AUC およびピーク値を、Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) を用いて得た。IC<sub>50</sub> を決定するために、所与の化合物濃度に対応するパルス列における最後の単一のパルスを使用した。化合物の存在下における得られた AUC およびピーク値を、化合物の非存在下における対照値に正規化した。Origin (OriginLab) を使用して、IC<sub>50</sub> を、ヒル式： $I_{\text{compound}} / I_{\text{control}} = (100 - A) / (1 + ([\text{化合物}] / IC_{50})^{nH}) + A$  (式中、IC<sub>50</sub> は、電流阻害が最大の半分になったときの濃度であり、[化合物] は、適用された化合物濃度であり、A は、ブロックされない電流の分数であり、nH は、ヒル係数である) へのデータフィッティングから導き出した。

30

## 【0807】

表 1 は、Kv1.3 カリウムチャネルおよび hERG チャネルに対する、本発明のある特定の選択された化合物の阻害活性の要約を提供する。

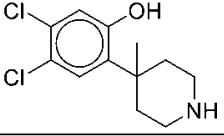
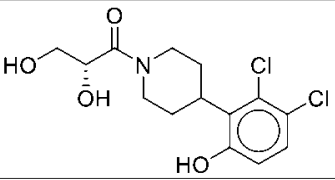
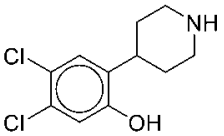
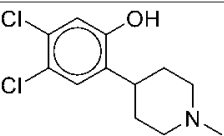
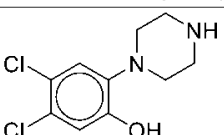
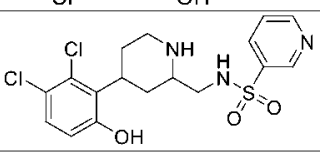
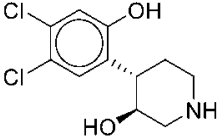
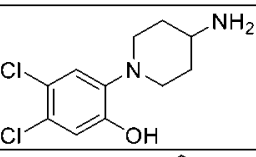
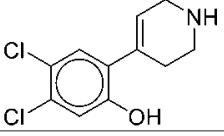
## 【0808】

40

50

## 【表 1 6 - 1】

表 1. Kv1.3 カリウムチャネルおよび hERG チャネルに対する、本発明のある特定の例示された化合物の IC<sub>50</sub>(μM)値

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
1		<10	*
2		<1	>30
3		<1	<30
4		<1	<30
5		<10	<30
6		<1	>30
7		<10	*
8		<1	<30
9		<1	<30

【 0 8 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
10		<10	*
11		<10	*
12		<10	<30
13		<10	*
14		<1	>30
15		<10	*
16		<1	<30
17		<10	*
18		<1	<30

10

20

30

40

【 0 8 1 0 】

50

【表 1 6 - 3】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
19		<10	*
20		<10	*
21		<1	<30
22		<10	*
23		<1	<30
24		<1	<30
25		<1	<30
26		<10	*
27		<10	>30

10

20

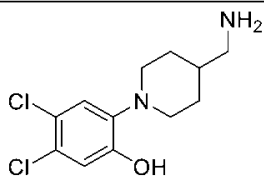
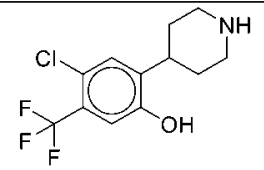
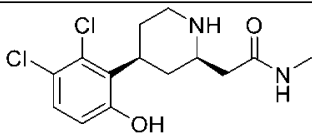
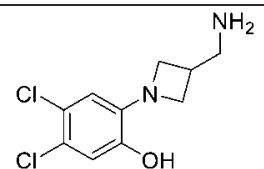
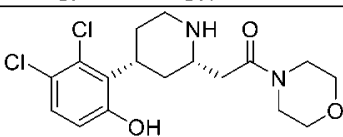
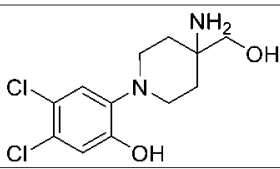
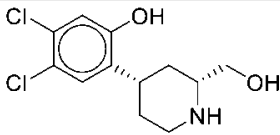
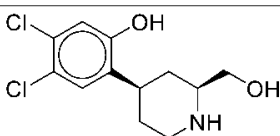
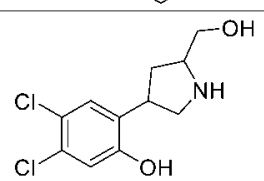
30

40

【 0 8 1 1 】

50

【表 1 6 - 4】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
28		<1	<30
29		<10	*
30		<1	>30
31		<1	<30
32		<1	>30
33		<10	*
34		<10	*
35		<10	*
36		<10	<30

10

20

30

40

【 0 8 1 2 】

50

【表 16 - 5】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
37		<10	*
38		<1	<30
39		<1	<30
40		<10	<30
41		<10	*
42		<1	>30
43		<1	<30
44		<1	<30
45		<10	*

【 0 8 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 16 - 6】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
46		<10	*
47		<30	*
48		<10	*
49		<10	*
50		<10	*
51		<10	*
52		<10	*
53		<10	*

【 0 8 1 4 】

10

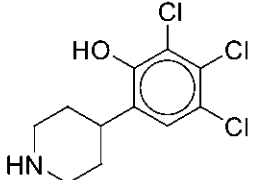
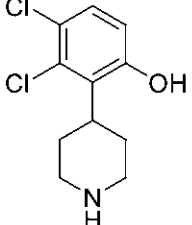
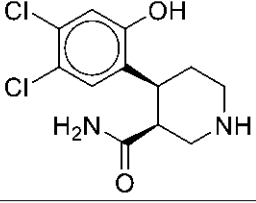
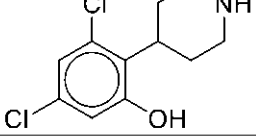
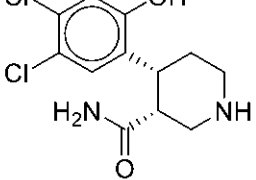
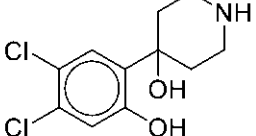
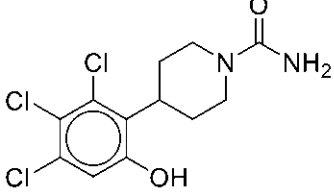
20

30

40

50

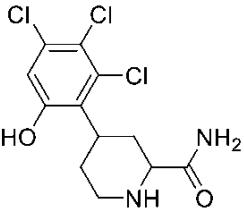
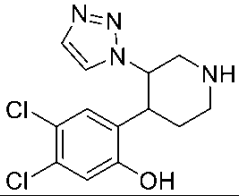
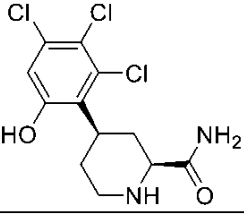
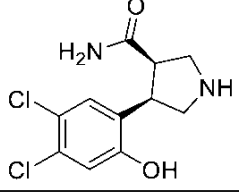
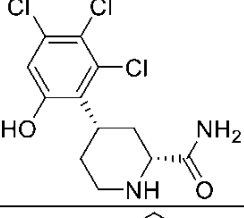
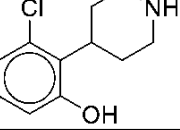
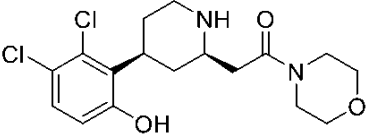
【表 16 - 7】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
54		<10	<30
55		<1	<30
56		<10	*
57		<1	<30
58		<1	*
59		<10	*
60		<1	<30

【 0 8 1 5 】



【表 1 6 - 8】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
61	 シス	<1	<30
62		<10	*
63		<1	<30
64		<10	*
65		<1	<30
66		<10	*
67		<1	>30

【 0 8 1 6 】

10

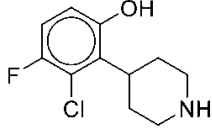
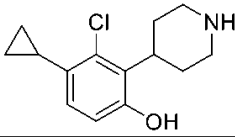
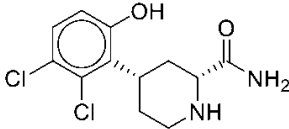
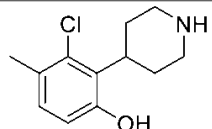
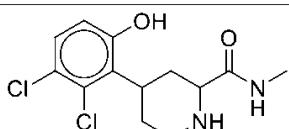
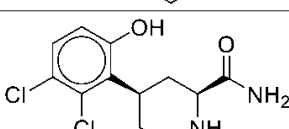
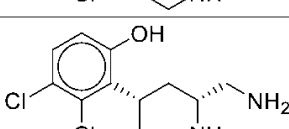
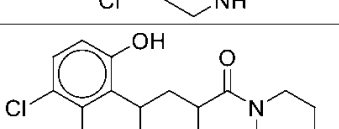
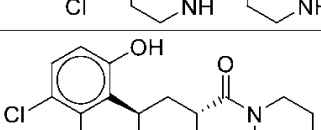
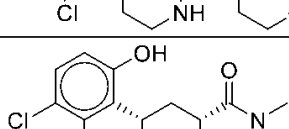
20

30

40

50

【表 16 - 9】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
68		<10	*
69		<30	*
70		<1	>30
71		<30	*
72		<1	>30
73		<1	>30
74		<1	>30
75		<10	*
76		<10	*
77		<10	*

【 0 8 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 16 - 10】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
78		<10	*
79		<1	>30
80		<10	*
81		<1	*
82		<10	*
83		<10	*
84		<10	*
85		<1	>30
86		<1	>30

10

20

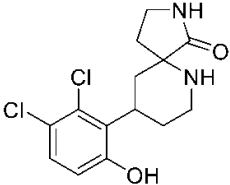
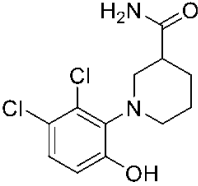
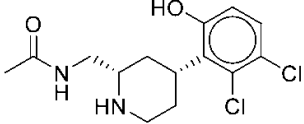
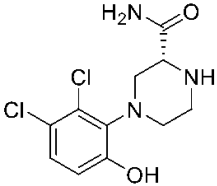
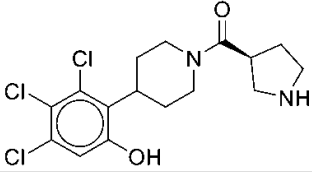
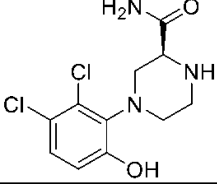
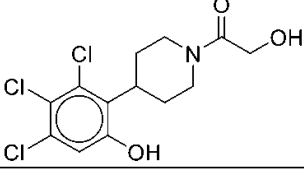
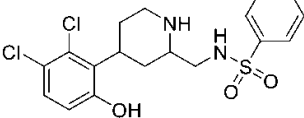
30

40

【 0 8 1 8 】

50

【表 16 - 11】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
87		<10	*
88		<10	*
89		<1	>30
90		<10	*
91		<1	<30
92		<10	*
93		<1	<30
94		<1	<30

10

20

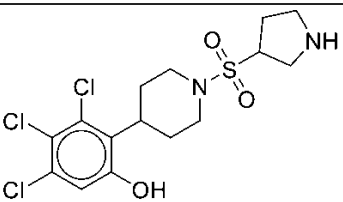
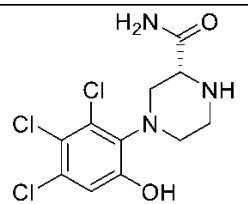
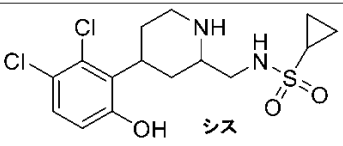
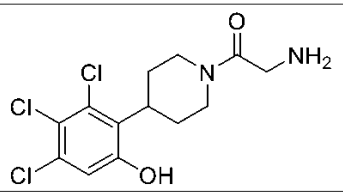
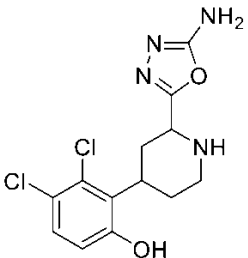
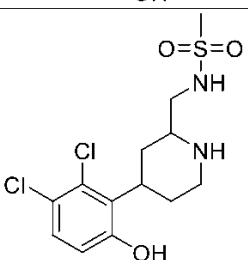
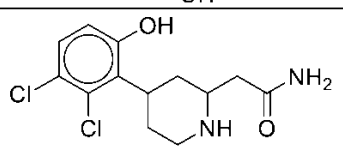
30

40

【0819】

50

【表 1 6 - 1 2】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
95		<10	*
96		<1	*
97		<1	>30
98		<1	<30
99		<1	>30
100		<1	>30
101		<1	>30

10

20

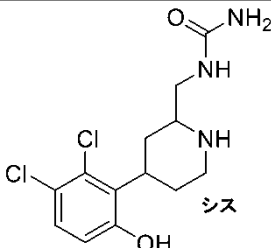
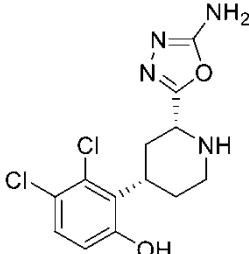
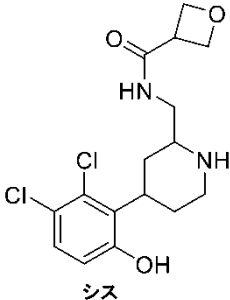
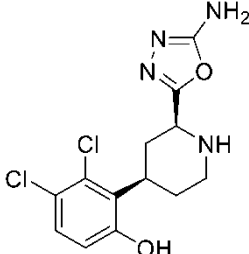
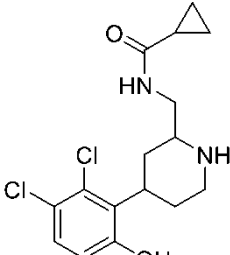
30

40

【 0 8 2 0 】

50

【表 1 6 - 1 3】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
102	 シス	<1	>30
103	 シス	<10	*
104	 シス	<1	>30
105	 シス	<1	>30
106		<1	>30

【 0 8 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1 4】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
107		<1	>30
108		<1	>30
109		<1	>30
110		<1	>30
111		<1	<30
112		<1	<30
113		<1	>30
114		<1	>30

【 0 8 2 2 】

10

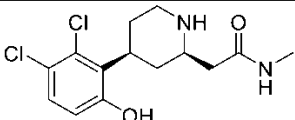
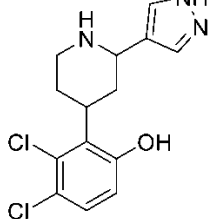
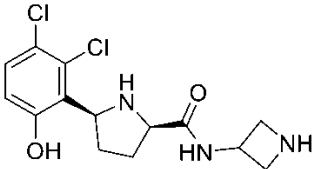
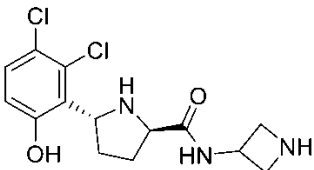
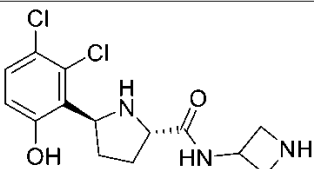
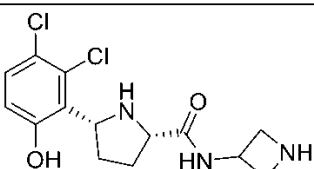
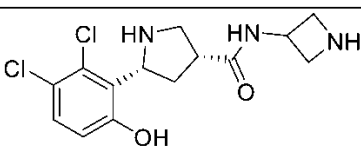
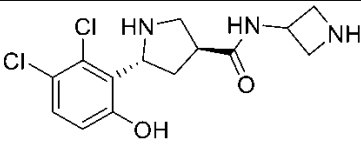
20

30

40

50

【表 1 6 - 1 5】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
115		<1	>30
116		<1	>30
117		<30	*
118		<1	>100
119		<10	*
120		<10	*
121		<1	*
122		<1	>100

10

20

30

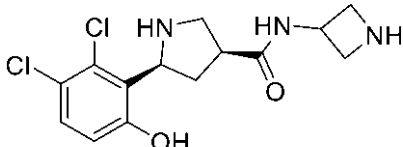
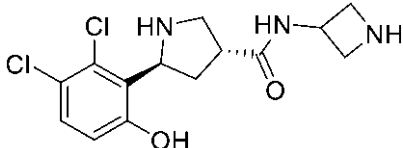
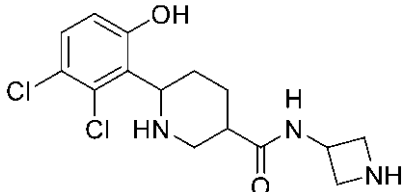
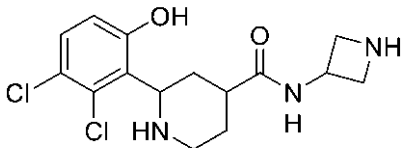
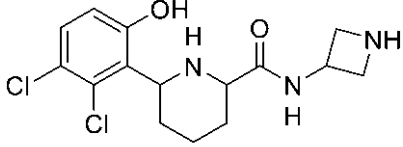
40

【 0 8 2 3 】

50



【表 16 - 16】

化合物 番号	構造	Kv1.3 IC <sub>50</sub>	hERG IC <sub>50</sub>
123		<10	*
124		<1	*
125		<10	>100
126		<10	>30
127		<10	>30

\*試験されなかった

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/54347

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-8, 13-28, 39-67, 69-82  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(see supplemental sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1 and 2

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/54347

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61P 35/00; C07D 213/75; C07D 401/12 (2020.01)

CPC - A61K 31/444; A61K 31/4545; A61K 31/496; A61K 31/506

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PubChem CID 11083932 Create Date: 26 October 2006 (26.10.2006), especially p. 2 formula	1 and 2
A	PubChem CID 80285 Create Date: 26 March 2005 (36.03.2005), especially p. 2 formula	1 and 2
A	WO 2011/085351 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 14 July 2011 (14.07.2011), entire document	1 and 2
A	US 2004/0220191 A1 (SCHWINK et al.) 04 November 2004 (04.11.2004), entire document	1 and 2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 December 2020

Date of mailing of the international search report

09 FEB 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/US 20/54347

**Box III (Observations where unity is lacking)**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-4, 9-12, 29-38 and 68, directed to a compound described by formula (I). The compound of Formula (I) will be searched to the extent that the compound encompasses the first species wherein the dashed line depicted in claim 1 refers to a single bond; X is C; Y is C(R4)2 where R4 is H; Z is ORa where Ra is H; X1 is H; X2 is H; X3 is H; n1 is 0; n4 is 0; and n5 is 0. It is believed that claims 1 and 2 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional method(s) wherein each additional method elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of Formula I wherein the dashed line depicted in claim 1 refers to a single bond; X is N; Y is C(R4)2 where R4 is H; Z is ORa where Ra is H; X1 is H; X2 is H; X3 is H; n1 is 0; n4 is 1; and n5 is 1 (i.e., claims 1, 2, 4, and 9).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

**Special Technical Features:**

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

**Common technical features:**

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of Formula (I). However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by the document entitled "PubChem CID 80285" (hereinafter PUBCHEM285). PUBCHEM285 discloses the compound of Formula I wherein the dashed line depicted in claim 1 refers to a single bond; X is C; Y is C(R4)2 where R4 is H; Z is ORa where Ra is H; X1 is H; X2 is H; X3 is H; n1 is 0; n4 is 1; and n5 is 1 (p.2, formula). As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Groups I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

**NOTE:**

Claims 5-8, 13-28, 39-67, 69-82 are determined unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード ( 参考 )

A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
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	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 K	31/451 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/451	
C 0 7 D	211/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
C 0 7 D	211/26 (2006.01)	C 0 7 D	211/58	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	C 0 7 D	211/26	
A 6 1 K	31/397 (2006.01)	C 0 7 D	205/04	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/397	
C 0 7 D	243/08 (2006.01)	A 6 1 K	31/551	
C 0 7 D	211/52 (2006.01)	C 0 7 D	243/08	5 0 5
C 0 7 D	207/08 (2006.01)	C 0 7 D	211/52	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	C 0 7 D	207/08	
C 0 7 D	471/08 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/439 (2006.01)	C 0 7 D	471/08	
C 0 7 D	211/64 (2006.01)	A 6 1 K	31/439	
C 0 7 D	223/02 (2006.01)	C 0 7 D	211/64	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	C 0 7 D	223/02	
C 0 7 D	211/60 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	211/56 (2006.01)	C 0 7 D	211/60	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	211/56	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	471/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 1
C 0 7 D	241/24 (2006.01)	A 6 1 K	31/438	
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	241/24	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	407/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	407/12	
		C 0 7 D	417/04	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

サーティーナインス フロア

## (72)発明者 イェンセン, モルテン エステルガールド

デンマーク国, 2 9 0 0 ヘルレブ, ストランドフェーイェン 4 4 , プライスウォーターハウス

---

ーパース内

(72)発明者 ジョギーニ, ピシュワナス  
インド国, ハイデラバード 5 0 0 0 3 4, バンジャラ ヒルズ, 8 - 2 - 1 2 0 / 1 1 3, ロード  
ナンバー 2, サナリ インフォパーク

(72)発明者 スノウ, ロジャー ジョン  
アメリカ合衆国, コネティカット州 0 6 8 1 1, ダンベリー, イースト ゲート ロード 2 9

F ターム ( 参考 )    4C063    AA01 BB02 BB04 BB08 BB09 CC03 CC10 CC22 CC42 CC58  
                                 CC61 CC72 DD02 DD03 DD10 EE01  
                                 4C065    AA09 AA14 BB04 BB09 CC01 DD01 DD02 EE02 HH01 KK02  
                                 LL01 PP03  
                                 4C086    AA01 AA02 AA03 BC03 BC07 BC21 BC31 BC50 BC54 BC60  
                                 BC73 CB05 GA07 GA12 GA16 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA16 ZA36  
                                 ZA66 ZA67 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15  
                                 ZB26 ZC21 ZC35