(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511255
(P2025-511255A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

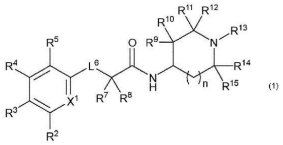
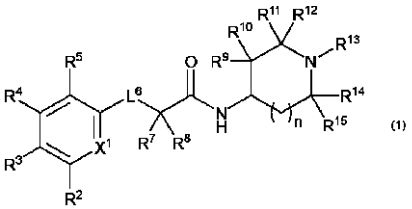
(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 207/14 (2006.01)		C07D	207/14	CSP　4C084
A61K 31/40 (2006.01)		A61K	31/40	4C086
A61K 31/4468(2006.01)		A61K	31/4468	
C07D 211/58 (2006.01)		C07D	211/58	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	137

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全108頁）　最終頁に続く

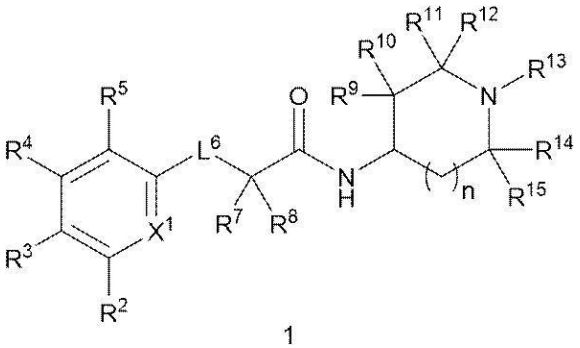
(21)出願番号　特願2024-558178(P2024-558178)
(86)(22)出願日　令和5年3月29日(2023.3.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月26日(2024.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/053132
(87)国際公開番号　WO2023/187677
(87)国際公開日　令和5年10月5日(2023.10.5)
(31)優先権主張番号　63/325,452
(32)優先日　令和4年3月30日(2022.3.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100136629
弁理士　鎌田 光宜
(74)代理人　100080791
弁理士　高島 一
(74)代理人　100125070
弁理士　土井 京子
(74)代理人　100121212
弁理士　田村 弥栄子
(74)代理人　100174296
弁理士　當麻 博文
(74)代理人　100137729
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｎ－（ピロリジン－３－イルまたはピペリジン－４－イル）アセトアミド誘導体

(57)【要約】
式１の化合物
【化１】


及びその医薬として許容される塩（式中、L^6、ｎ、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}及びX^1は、本明細書中に定義される）が開示される。本開示はまた、式１の化合物を調製するための材料及び方法、それらを含有する医薬組成物、ならびにＳＳＴＲ４に関連する疾患、障害、及び状態を治療するためのそれらの使用に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式１の化合物、
【化１】



1

または医薬として許容されるその塩（式中、
X^1は、N及びCR^1から選択され；
nは、０及び１から選択され；
R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
L^6は、$-CH_2-$、$-N(R^6)-$、$*-N(R^6)CH_2-$及び$-O-$から選択され（R^6は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され、＊は、芳香族環炭素原子の結合点を表す）；
R^7及びR^8はそれぞれ、ハロ及びC_{1-3}アルキルから独立して選択されるか（ただし、R^7及びR^8の両方がメチルではない）、またはR^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピリデンを形成し；
R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択されるか、または
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し；
R^{11}及びR^{12}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{11}及びR^{12}の１つ以下がメチルである）から選択され；
（ａ）R^{13}は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され；
R^{14}及びR^{15}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{14}及びR^{15}の１つ以下がメチルである）から選択されるか；または
（ｂ）R^{13}及びR^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し；
R^{15}は、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
ただし、
（ｉ）X^1がCR^1であり、L^6が$-CH_2-$であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成する場合、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；
（ｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が$-CH_2-$であり、nが０であり、R^1、R^2、

R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^9、R^{10}及びR^{13}がそれぞれメチルである場合、R^3は、フルオロまたはヒドロキシではなく；

（ｉｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが０であり、R^1がフルオロであり、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成する場合、R^9、R^{10}及びR^{13}はすべてが水素ではなく、すべてがメチルでもなく；

（ｉｖ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8がシクロプロピリデンを形成する場合、R^9はメチルではなく；

（ｖ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成する場合、R^{11}はメチルではなく；

（ｖｉ）X^1がCR^1であり、ｎが０であり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^9及びR^{10}がそれぞれ、メチルであり、R^{13}がエチルである場合、L^6は－Ｏ－または－ＮＨ－ではなく；

（ｖｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが０であり、R^1、R^2、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8がシクロプロピリデンを形成し、R^9及びR^{10}が共にメチルであり、R^{13}がエチルである場合、R^3はヒドロキシではなく；

（ｖｉｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^7及びR^8がシクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成する場合、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；

（ｉｘ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^1は、フルオロではなく；

（ｘ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し、R^1、R^2、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^3は、フルオロではない）。

【請求項２】

X^1は、CR^1である、請求項１に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項３】

R^1は、

（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに

（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択される、請求項１から２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項４】

R^1は、水素、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ及びシクロプロピルから選択される、請求項１から２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項５】

X^1は、Ｎである、請求項１に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項６】
R^2は、
（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択される、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項７】
R^2は、水素、ハロ、メチル及びメトキシから選択される、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項８】
R^3は、
（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択される、請求項１から７のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項９】
R^3は、水素、ハロ及びメチルから選択される、請求項１から７のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１０】
R^4は、水素、ハロ、メチル及びメトキシから選択される、請求項１から９のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１１】
R^4は、水素及びフルオロから選択される、請求項１から９のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１２】
R^5は、水素、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ及びシクロプロピルから選択される、請求項１から１１のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１３】
R^5は、水素である、請求項１から１１のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１４】
L^6は、－CH_2－及び－Ｏ－から選択される、請求項１から１３のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１５】
R^7及びR^8はそれぞれ、独立してフルオロ及びC_{1-3}アルキルから選択される（ただし、R^7及びR^8の両方がメチルではない）、請求項１から１４のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１６】
R^7及びR^8は共に、フルオロである、請求項１から１４のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１７】
R^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成する、請求項１から１４のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１８】
R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して水素、ハロ、C_{1-3}アルキル及びフェニルから選択される、請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項１９】
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピリデンを形成する、請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項２０】
Ｒ^{11}及びＲ^{12}はそれぞれ、独立して水素、ハロ及びメチルから選択される、請求項１から１９のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２１】
Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択される、請求項１から２０のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２２】
Ｒ^{13}は、水素及びメチルから選択される、請求項１から２０のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２３】
Ｒ^{14}及びＲ^{15}は共に、水素である、請求項２１及び２２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２４】
Ｒ^{13}及びＲ^{14}は、一緒にそれらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成する、請求項１から２０のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２５】
Ｒ^{15}は、水素である、請求項２４に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２６】
ｎは０である、請求項１から２５のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２７】
ｎは１である、請求項１から２５のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。
【請求項２８】
以下の化合物：
（Ｒ）－１－（３－メチルベンジル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（１－メチル－４－フェニルピロリジン－３－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－４－イソプロピル－１－メチルピロリジン－３－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（トランス－３－エチル－１－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－１－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（４－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド；
１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（２－クロロベンジル）－Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（３－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－３－エチル－１－メチルピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－３－フェニルプロパンアミド；
１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
１－（４－フルオロ－２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピペ

リジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド；
１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－７－イル）アセトアミド；
１－（２－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－ベンジル－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（３－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（２－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－８－イル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（シス－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド；
２，２－ジフルオロ－２－（２－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｏ－トリルオキシ）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｍ－トリルオキシ）アセトアミド；
２，２－ジフルオロ－２－（４－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；
１－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
１－（２－シクロプロピルフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２－（３－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２－（４－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド；

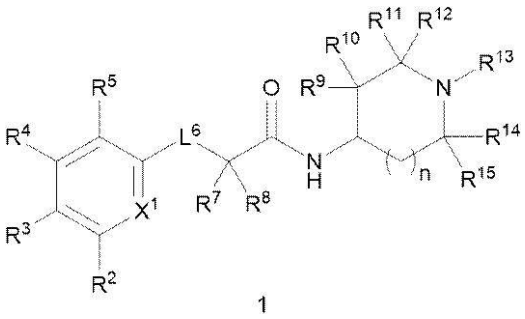
１－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド；
２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド；
２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アセトアミド；及び
前述の化合物のいずれか１つの医薬として許容される塩から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２９】
以下の化合物：
３－（４－クロロフェニル）－２，２－ジメチル－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
２－（２，３－ジクロロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
２－（２－シクロプロピルフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）プロパンアミド；
２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド；及び
前述の化合物のいずれか１つの医薬として許容される塩から選択される、化合物。

【請求項３０】
薬剤として使用するための、請求項１から２９のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項３１】
薬剤として使用するための、式１の化合物、

【化２】



1

または医薬として許容されるその塩（式中、
X^1は、Ｎ及びＣR^1から選択され；
ｎは、０及び１から選択され；
R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
L^6は、－CH_2－、－Ｎ（R^6）－、＊－Ｎ（R^6）CH_2－及び－Ｏ－から選択され（R^6は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され、＊は、芳香族環炭素原子の結合点を表す）；
R^7及びR^8はそれぞれ、独立して、水素、ハロ及びC_{1-3}アルキルから選択され、

R^7及びR^8の少なくとも１つは水素ではないか、またはR^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒にC_{3-6}シクロアルキリデンを形成し；
R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択されるか、または
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し；
R^{11}及びR^{12}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{11}及びR^{12}の１つ以下がメチルである）から選択され；
（ａ）R^{13}は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され；
R^{14}及びR^{15}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{14}及びR^{15}の１つ以下がメチルである）から選択されるか；または
（ｂ）R^{13}及びR^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し；
R^{15}は、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
ただし、
（ｉ）ＸがCR^1であり、ｎが１であり、L^6が－Ｏ－であり、R^7がメチルであり、R^8が水素である場合、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}またはR^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；
（ｉｉ）ＸがCR^1であり、ｎが１であり、L^6が－Ｏ－であり、R^7及びR^8が共にメチルであり、R^1、R^2、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^3は、クロロではなく；
（ｉｉｉ）ＸがCR^1であり、ｎが１であり、L^6が－Ｏ－であり、R^7がメチルまたはエチルであり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^8、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ水素である場合、R^9は、非置換フェニルではない）。

【請求項３２】
R^7及びR^8はそれぞれ、独立してハロ及びC_{1-3}アルキルから選択され、ただし、R^7及びR^8は、両方がメチルではない、薬剤として使用するための、請求項３１に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項３３】
請求項１から３２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩と、医薬として許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項３４】
アルツハイマー病、うつ病、不安症、統合失調症、双極性障害、自閉症、てんかん、疼痛、及び多動性障害から選択される疾患、障害または状態を治療する際に使用するための、請求項１から３２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩。

【請求項３５】
対象における疾患、障害、または状態を治療する方法であって、前記方法は、請求項１から３２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩を前記対象に投与することを含み、前記疾患、障害、または状態は、アルツハイマー病、うつ病、不安症、統合失調症、双極性障害、自閉症、てんかん、疼痛、及び多動性障害から選択される、前記方法。

【請求項３６】
請求項１から３２のいずれか１項に記載の化合物または医薬として許容される塩と、少なくとも１つの追加の薬理学的に活性な薬剤とを含む、組み合わせ。

【請求項３７】

前記追加の薬理学的に活性な薬剤は、ベータセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、ビタミンＥ、抗アミロイド抗体、抗うつ薬、統合失調症治療薬、抗不安薬、及び抗けいれん薬から選択される、請求項３６に記載の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ソマトスタチン受容体４（ＳＳＴＲ４）のモジュレーターであるＮ－（ピロリジン－３－イルまたはピペリジン－４－イル）アセトアミド誘導体、それらを含有する医薬組成物、ならびにアルツハイマー病を含めたＳＳＴＲ４に関連する疾患、障害、及び状態を治療するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

ソマトスタチン受容体４（ＳＳＴＲ４）は、ペプチドであるソマトスタチンのＧタンパク質共役受容体である。ＳＳＴＲ４は、サイクリックＡＭＰの産生を阻害する抑制性Ｇタンパク質のＧｉと共役する。ＳＳＴＲ４は、中枢神経系（ＣＮＳ）に豊富に発現し、それほどではないが後根神経節及び腸にも発現する。Ｍ．Ａ．Ｍｅｙｅｒ，“Ｈｉｇｈｌｙ Ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ Ｇｅｎｅｓ ｗｉｔｈｉｎ Ｈｉｐｐｏｃａｍｐａｌ Ｓｅｃｔｏｒ ＣＡ１：Ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｅｍｏｒｙ，” Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ６（２）：５３８８（２０１４）を参照されたい。ＳＳＴＲ４は、異なる種間で高度に保存されている。例えば、ヒト、マウス、及びラットのＳＳＴＲ４タンパク質配列は、アミノ酸レベルで８７％超の同一性を共有している。これらの要因（脳での優勢な発現及び異なる種間での高度な配列相同性）から、ＳＳＴＲ４が生理機能に重要な役割を有していることが示唆される。

【０００３】

ｂａｃＴＲＡＰ技術を使用する実験から、ＳＳＴＲ４が皮質中の錐体神経細胞及び海馬中のＣＡ１領域において最も強い発現を有することが示されている。このＣＮＳの発現は、ヒト、非ヒト霊長類、及びマウスで保存されている。海馬は、学習及び記憶に重要である。Ｌ．Ｒ．Ｓｑｕｉｒｅ ａｎｄ Ａ．Ｊ．Ｄｅｄｅ，“Ｃｏｎｓｃｉｏｕｓ ａｎｄ Ｕｎｃｏｎｓｃｉｏｕｓ Ｍｅｍｏｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，” Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ ７：ａ０２１６６７（２０１５）を参照されたい。実際、海馬のＣＡ１領域は、学習を司る三シナプス回路の最後の拠点である。この回路は、嗅内皮質（これもＳＳＴＲ４を含有する）から始まり、海馬の歯状回、次いでＣＡ３に及び、最後にＣＡ１領域に到達する。ＣＡ１は、海馬支脚を介して海馬の外へ投射する。この回路は、記憶を生成し、新たな知識を学習するために外界からのあらゆるタイプの情報をコード化する。

【０００４】

アルツハイマー病は、主に嗅内皮質及び海馬のＣＡ１領域における、この回路内の神経細胞の変性によって特徴付けられる。Ａ．Ｓｅｒｒａｎｏ－Ｐｏｚｏ ｅｔ ａｌ．，“Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｌｔｅｒａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ Ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １：ａ００６１８９（２０１１）を参照されたい。加えて、海馬のｓｓｔ４は、海馬ベースの複数の関連付けから単純な線条体ベースの行動反応に切り替えることによって、認知戦略の使用を選択的に制御していると思われる。Ｆ．Ｇａｓｔａｍｂｉｄｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｈｉｐｐｏｃａｍｐａｌ ＳＳＴＲ４ Ｓｏｍａｔｏｓｔａｔｉｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ Ｃｏｎｔｒｏｌ ｔｈｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｍｅｍｏｒｙ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ，” Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（Ｂｅｒｌ）２０２（１－３）：１５３－６３（２００９）を参照されたい。この所見は、線条体ベースの学習を改善する薬理学的アプローチとしてのＳＳＴＲ４アゴニストの

使用についての強力な根拠を提供する。同上。

【０００５】

さらに、最近の研究から、海馬の過活性が、アルツハイマー病患者における認知能力不全だけでなく疾患進行の主な促進要因であることも指摘されている。Ｍ．Ａ．Ｂｕｓｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｄｅｃｒｅａｓｅｄ Ａｍｙｌｏｉｄ－β ａｎｄ Ｉｎｃｒｅａｓｅｄ Ｎｅｕｒｏｎａｌ Ｈｙｐｅｒａｃｔｉｖｉｔｙ ｂｙ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｍｏｄｅｌｓ，” Ｎａｔｕｒｅ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ １８（１２）：１７２５－２７（２０１５）を参照されたい；また、Ｋ．Ｙａｍａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，“Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｏｐｔｏｇｅｎｅｔｉｃ Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ Ａｕｇｍｅｎｔｓ Ａβ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ ｉｎ ａ Ｍｏｕｓｅ Ｍｏｄｅｌ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ Ｄｉｓｅａｓｅ，” Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ １１（６）：８５９－６５（２０１５）も参照されたい。ＳＳＴＲ４受容体の活性化は、神経活動の制御に役割を果たすことが示されている。Ｃ．Ｑｉｕ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｏｍａｔｏｓｔａｔｉｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｓｕｂｔｙｐｅ ４ Ｃｏｕｐｌｅｓ ｔｏ ｔｈｅ Ｍ－Ｃｕｒｒｅｎｔ ｔｏ Ｒｅｇｕｌａｔｅ Ｓｅｉｚｕｒｅｓ，” Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ ２８（１４）：３５６７－７６（２００８）を参照されたい。よって、受容体のアゴニストは、おそらく皮質及び海馬における神経活動を阻害及び制御するための良好な薬理学的ツールとなるであろう。

【０００６】

ＳＳＴＲ４アゴニストは、アルツハイマー病、ならびにてんかん及びうつ病などの他のＣＮＳ障害の治療に有用であることが期待される。

【発明の概要】

【０００７】

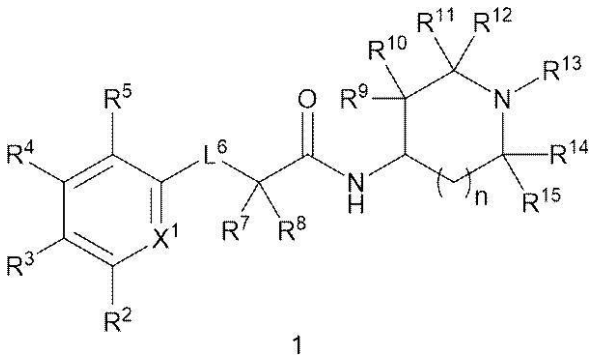
本発明は、Ｎ－（ピロリジン－３－イルまたはピペリジン－４－イル）アセトアミド誘導体及び医薬として許容されるその塩を提供する。本発明はまた、Ｎ－（ピロリジン－３－イルまたはピペリジン－４－イル）アセトアミド誘導体を含有する医薬組成物を提供し、アルツハイマー病及び他のＣＮＳ障害を含めた、ＳＳＴＲ４に関連する疾患、障害、及び状態を治療するためのそれらの使用を提供する。

【０００８】

本発明の一態様は、式１の化合物：

【０００９】

【化１】



1

【００１０】

または医薬として許容されるその塩（式中、

Ｘ^{1}は、Ｎ及びＣＲ^{1}から選択され；

ｎは、０及び１から選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}はそれぞれ、独立して、

（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；ならびに

（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、及びＣ$_{3-6}$シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されて

いる）から選択され；
L^6は、－CH_2－、－N（R^6）－、＊－N（R^6）CH_2－及び－O－から選択され（R^6は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され、＊は、芳香族環炭素原子の結合点を表す）；
R^7及びR^8はそれぞれ、ハロ及びC_{1-3}アルキルから独立して選択されるか（ただし、R^7及びR^8の両方がメチルではない）、またはR^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピリデンを形成し；
R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択されるか、または
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し；
R^{11}及びR^{12}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{11}及びR^{12}の１つ以下がメチルである）から選択され；
（ａ）R^{13}は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され；
R^{14}及びR^{15}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{14}及びR^{15}の１つ以下がメチルである）から選択されるか；または
（ｂ）R^{13}及びR^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し；
R^{15}は、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
ただし、
（ｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成する場合、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；
（ｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが０であり、R^1、R^2、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^9、R^{10}及びR^{13}がそれぞれメチルである場合、R^3は、フルオロまたはヒドロキシではなく；
（ｉｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが０であり、R^1がフルオロであり、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成する場合、R^9、R^{10}及びR^{13}はすべてが水素ではなく、すべてがメチルでもなく；
（ｉｖ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8がシクロプロピリデンを形成する場合、R^9はメチルではなく；
（ｖ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成する場合、R^{11}はメチルではなく；
（ｖｉ）X^1がCR^1であり、ｎが０であり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^9及びR^{10}がそれぞれ、メチルであり、R^{13}がエチルである場合、L^6は－O－または－NH－ではなく；
（ｖｉｉ）X^1がCR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが０であり、R^1、R^2、R^4、R^5、R^{11}、R^{12}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素であり、R^7及びR^8がシクロプロピリデンを形成し、R^9及びR^{10}が共にメチルであり、R^{13}がエチルである場合、R^3はヒドロキシではなく；

（ｖｉｉｉ）X^1がＣR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^7及びR^8がシクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成する場合、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；

（ｉｘ）X^1がＣR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し、R^2、R^3、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^1は、フルオロではなく；

（ｘ）X^1がＣR^1であり、L^6が－CH_2－であり、ｎが１であり、R^7及びR^8が、シクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し、R^1、R^2、R^4、R^5、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^3は、フルオロではない）。

【００１１】

本発明の別の態様は、実施例に記載される化合物の群から選択される化合物及びそれらの医薬として許容される塩を提供する。

【００１２】

本発明のさらなる態様は、薬剤として使用するための先行段落で定義される化合物または医薬として許容される塩を提供する。

【００１３】

本発明のさらなる態様は、薬剤として使用するための式１の化合物または医薬として許容されるその塩を提供する

（X^1は、Ｎ及びＣR^1から選択され；

ｎは、０及び１から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5はそれぞれ、独立して、

（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；ならびに

（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；

L^6は、－CH_2－、－Ｎ（R^6）－、＊－Ｎ（R^6）CH_2－及び－Ｏ－から選択され（R^6は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され、＊は、芳香族環炭素原子の結合点を表す）；

R^7及びR^8はそれぞれ、独立して、水素、ハロ及びC_{1-3}アルキルから選択され、R^7及びR^8の少なくとも１つは水素ではないか、またはR^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒にC_{3-6}シクロアルキリデンを形成し；

R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して、

（ｉ）水素及びハロ；ならびに

（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択されるか、または

R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し；

R^{11}及びR^{12}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{11}及びR^{12}の１つ以下がメチルである）から選択され；

（ａ）R^{13}は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され；

R^{14}及びR^{15}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{14}及びR^{15}の１つ以下がメチルである）から選択されるか；または

（ｂ）R^{13}及びR^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し；
R^{15}は、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
ただし、
（ｉ）ＸがCR^{1}であり、ｎが１であり、L^{6}が－Ｏ－であり、R^{7}がメチルであり、R^{8}が水素である場合、R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}またはR^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；
（ｉｉ）ＸがCR^{1}であり、ｎが１であり、L^{6}が－Ｏ－であり、R^{7}及びR^{8}が共にメチルであり、R^{1}、R^{2}、R^{4}、R^{5}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^{3}は、クロロではなく；
（ｉｉｉ）ＸがCR^{1}であり、ｎが１であり、L^{6}が－Ｏ－であり、R^{7}がメチルまたはエチルであり、R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{8}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ水素である場合、R^{9}は、非置換フェニルではない）。

【００１４】

本発明の別の態様は、式１の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または先行段落で定義される化合物もしくは医薬として許容される塩のいずれか１つと、医薬として許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【００１５】

本発明のさらなる態様は、ＳＳＴＲ４に関連する疾患、障害、または状態を治療するための、式１の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または先行段落で定義される化合物もしくは医薬として許容される塩のいずれか１つを提供する。

【００１６】

本発明の追加の態様は、ＳＳＴＲ４に関連する疾患、障害、または状態を治療するための薬剤の製造のための、式１の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または先行段落で定義される化合物もしくは医薬として許容される塩のいずれか１つの使用を提供する。

【００１７】

本発明の別の態様は、有効量の、式１の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または先行段落で定義される化合物もしくは医薬として許容される塩のいずれか１つを対象に投与することを含む、ＳＳＴＲ４に関連する疾患、障害、または状態を治療する方法を提供する。

【００１８】

本発明のさらなる態様は、対象における疾患、障害、または状態を治療する方法であって、本方法は、有効量の式１の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または先行段落で定義される化合物もしくは医薬として許容される塩のいずれか１つを対象に投与することを含み、疾患、障害、または状態は、アルツハイマー病、うつ病、不安症、統合失調症、双極性障害、自閉症、てんかん、疼痛、及び多動性障害から選択される、方法を提供する。

【００１９】

本発明のさらなる態様は、有効量の式１の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または先行段落で定義される化合物もしくは医薬として許容される塩のいずれか１つと、少なくとも１つの追加の薬理学的に活性な薬剤を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

別段の指示がない限り、本開示は以下に提供する定義を使用する。

【００２１】

「置換されている」とは、化学的な置換基または部分（例えば、C_{1-6}アルキル基）に関連して使用されている場合、原子価の要件が満たされており、かつ置換から化学的に安定な化合物が生じることを条件として、その置換基または部分の１個以上の水素原子が

１個以上の非水素原子または基で置き換えられていることを意味する。
【００２２】
「約」または「およそ」は、測定可能な数値変数に関連して使用される場合、その変数の指示値、及び指示値の実験誤差以内または指示値の±１０パーセント以内のどちらか大きい方のすべての変数の値を指す。
【００２３】
「アルキル」は、指定された数の炭素原子を一般に有する直鎖及び分岐の飽和炭化水素基を指す（例えば、C_{1-4}アルキルは、１～４個（すなわち、１、２、３、または４個）の炭素原子を有するアルキル基を指し、C_{1-6}アルキルは、１～６個の炭素原子を有するアルキル基を指す、など）。アルキル基の例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンタ－１－イル、ペンタ－２－イル、ペンタ－３－イル、３－メチルブタ－１－イル、３－メチルブタ－２－イル、２－メチルブタ－２－イル、２，２，２－トリメチルエタ－１－イル、ｎ－ヘキシルなどが挙げられる。
【００２４】
「アルカンジイル」は、指定された数の炭素原子を一般に有する二価のアルキル基（アルキルは上で定義されている）を指す（例えば、C_{1-4}アルカンジイルは、１～４個（すなわち、１、２、３、または４個）の炭素原子を有するアルカンジイル基を指し、C_{1-6}アルカンジイルは、１～６個の炭素原子を有するアルカンジイル基を指す、など）。アルカンジイル基として、メチレン、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－ジイル、ブタン－１，１－ジイル、イソブタン－１，３－ジイル、イソブタン－１，１－ジイル、イソブタン－１，２－ジイルなどが挙げられる。
【００２５】
「アルケニル」は、１個以上の炭素－炭素二重結合を有し、指定された数の炭素原子を一般に有する直鎖及び分岐の飽和炭化水素基を指す。アルケニル基の例として、エテニル、１－プロペン－１－イル、１－プロペン－２－イル、２－プロペン－１－イル、１－ブテン－１－イル、１－ブテン－２－イル、３－ブテン－１－イル、３－ブテン－２－イル、２－ブテン－１－イル、２－ブテン－２－イル、２－メチル－１－プロペン－１－イル、２－メチル－２－プロペン－１－イル、１，３－ブタジエン－１－イル、１，３－ブタジエン－２－イルなどが挙げられる。
【００２６】
「アルキニル」は、１個以上の炭素－炭素三重結合を有し、指定された数の炭素原子を一般に有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基を指す。アルキニル基の例として、エチニル、１－プロピン－１－イル、２－プロピン－１－イル、１－ブチン－１－イル、３－ブチン－１－イル、３－ブチン－２－イル、２－ブチン－１－イルなどが挙げられる。
【００２７】
「アルコキシ」は、一般に指定された数の炭素原子を有する酸素原子を介して結合した直鎖及び分岐の飽和炭化水素基を指す（例えば、C_{1-4}アルコキシは、１～４個（すなわち、１、２、３、または４個）の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、C_{1-6}アルコキシは、１～６個の炭素原子を有するアルコキシ基を指す、など）。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペンタ－１－イルオキシ、ペンタ－２－イルオキシ、ペンタ－３－イルオキシ、３－メチルブタ－１－イルオキシ、３－メチルブタ－２－イルオキシ、２－メチルブタ－２－イルオキシ、２，２，２－トリメチルエタ－１－イルオキシ、ｎ－ヘキソキシなどが挙げられる。
【００２８】
「ハロ」、「ハロゲン」、及び「ハロゲノ」は相互に交換可能に使用することができ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【００２９】
「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルキニル」はそれぞれ、１個以上のハロゲン原子で置換されており、指定された数の炭素原子を一般に有する、アルキル、アルケニル、及びアルキニル基（アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、上で定義されている）を指す。ハロアルキル基の例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、１－フルオロエチル、１，１－ジフルオロエチル、１－クロロエチル、１，１－ジクロロエチル、１－フルオロ－１－メチルエチル、１－クロロ－１－メチルエチルなどが挙げられる。
【００３０】
「シクロアルキル」は、環（１つまたは複数）を構成する指定された数の炭素原子を一般に有する、飽和単環式及び二環式炭化水素基を指す（例えば、C_{3-8}シクロアルキルは、環員として３～８個の炭素原子を有するシクロアルキル基を指す）。二環式炭化水素基には、分離した環（炭素原子を共有しない２個の環）、スピロ環（１個の炭素原子を共有する２個の環）、縮合環（２個の炭素原子及び２個の共通する炭素原子環の結合を共有する２個の環）、及び架橋環（２個の炭素原子を共有するが、共通の結合を共有しない２個の環）が含まれてもよい。シクロアルキル基は、そのような結合が原子価の要件に反しなければ、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような置換が原子価の要件に反しない場合に限られる。
【００３１】
単環式シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。縮合二環式シクロアルキル基の例として、ビシクロ［２．１．０］ペンタニル（すなわち、ビシクロ［２．１．０］ペンタン－１－イル、ビシクロ［２．１．０］ペンタン－２－イル、及びビシクロ［２．１．０］ペンタン－５－イル）、ビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、ビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、ビシクロ［３．３．０］オクタニル、ビシクロ［４．２．０］オクタニル、ビシクロ［４．３．０］ノナニル、ビシクロ［４．４．０］デカニルなどが挙げられる。架橋シクロアルキル基の例として、ビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、ビシクロ［３．２．１］オクタニル、ビシクロ［４．１．１］オクタニル、ビシクロ［３．３．１］ノナニル、ビシクロ［４．２．１］ノナニル、ビシクロ［３．３．２］デカニル、ビシクロ［４．２．２］デカニル、ビシクロ［４．３．１］デカニル、ビシクロ［３．３．３］ウンデカニル、ビシクロ［４．３．２］ウンデカニル、ビシクロ［４．３．３］ドデカニルなどが挙げられる。スピロシクロアルキル基の例として、スピロ［３．３］ヘプタニル、スピロ［２．４］ヘプタニル、スピロ［３．４］オクタニル、スピロ［２．５］オクタニル、スピロ［３．５］ノナニルなどが挙げられる。分離した二環式シクロアルキル基の例として、ビ（シクロブタン）、シクロブタンシクロペンタン、ビ（シクロペンタン）、シクロブタンシクロヘキサン、シクロペンタンシクロヘキサン、ビ（シクロヘキサン）などから誘導されたものが挙げられる。
【００３２】
「シクロアルカンジイル」は、一般に指定された数の炭素原子を有する二価のシクロアルキル基（シクロアルキルは上で定義されている）を指す（例えば、C_{3-5}シクロアルカンジイルは、３～５個（すなわち、３、４、または５個の）炭素原子を有するシクロアルカンジイル基を指し、C_{3-6}シクロアルカンジイルは、３～６個の炭素原子を有するシクロアルカンジイル基を指す、など）。シクロアルカンジイル基の例として、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロブタン－１，１－ジイル、シクロブタン－１，２－ジイルなどが挙げられる。
【００３３】
「シクロアルキリデン」は、基の単一の炭素原子を通して結合され、環を構成する指定された数の炭素原子を一般に有する二価の単環式シクロアルキル基（シクロアルキルは上

で定義されている）を指す（例えば、C_{3-6}シクロアルキリデンは、環員として３～６個の炭素原子を有するシクロアルキリデン基を指す）。例として、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、及びシクロヘキシリデンが挙げられる。

【００３４】

「シクロアルケニル」は、環（１個または複数）を構成する指定された数の炭素原子を一般に有する、部分的に不飽和の単環式及び二環式炭化水素基を指す。シクロアルキル基と同様に、二環式シクロアルケニル基には、分離した環、スピロ環、縮合環、または架橋環が含まれ得る。同様に、シクロアルケニル基は、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しない場合に限られる。シクロアルケニル基の例として、上記のシクロアルキル基の部分的に不飽和の類似体、例えば、シクロブテニル（すなわち、シクロブテン－１－イル及びシクロブテン－３－イル）、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－エニルなどが挙げられる。

【００３５】

「アリール」は、完全に不飽和の単環式芳香族炭化水素及び少なくとも１個の芳香族環を有する多環式炭化水素であって、単環式及び多環式アリール基がいずれも、それらの環員を構成する指定された数の炭素原子を一般に有するものを指す（例えば、C_{6-14}アリールは、環員として６～１４個の炭素原子を有するアリール基を指す）。この基は、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しない場合に限られる。アリール基の例として、フェニル、ビフェニル、シクロブタベンゼニル、インデニル、ナフタレニル、ベンゾシクロヘプタニル、ビフェニレニル、フルオレニル、シクロヘプタトリエンカチオンから誘導される基などが挙げられる。

【００３６】

「アリーレン」は二価のアリール基（アリールは上で定義されている）を指す。アリーレン基の例として、ｏ－フェニレン（すなわち、ベンゼン－１，２－ジイル）が挙げられる。

【００３７】

「複素環」及び「ヘテロシクリル」は、相互に交換可能に使用することができ、炭素原子、ならびに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子からなる環原子を含む、飽和または部分的に不飽和の単環式または二環式基を指す。単環式及び二環式基はいずれも、それらの環（１つまたは複数）に指定された数の炭素原子を一般に有する（例えば、C_{2-6}ヘテロシクリルは、環員として２～６個の炭素原子及び１～４個のヘテロ原子を有するヘテロシクリル基を指す）。二環式シクロアルキル基と同様に、二環式ヘテロシクリル基には、分離した環、スピロ環、縮合環、及び架橋環が含まれ得る。ヘテロシクリル基は、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しないか、化学的に不安定な化合物が生じない場合に限られる。ヘテロシクリル基の例として、オキシラニル、チイラニル、アジリジニル（例えば、アジリジン－１－イル及びアジリジン－２－イル）、オキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、１，４－ジオキサニル、１，４－オキサチアニル、モルホリニル、１，４－ジチアニル、ピペラジニル、１，４－アザチアニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、１，４－ジオキセパニル、１，４－オキサチエパニル、１，４－オキサアゼパニル、１，４－ジチエパニル、１，４－チアゼパニル、１，４－ジアゼパニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、２Ｈ－ピラニル、１，２－ジヒドロピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリジニル、１，２，５，６－テトラヒドロピリジニル、１，６－ジヒドロピリミジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリミジニル、及び１，２－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，２，４］トリアジニルが挙げられる。

【００３８】
「複素環－ジイル」は、基の２個の環原子を介して結合しているヘテロシクリル基（ヘテロシクリルは上で定義されている）を指す。それらは、それらの環（１個または複数）に指定された数の炭素原子を一般に有する（例えば、C_{2-6}複素環－ジイルは、環員として２～６個の炭素原子及び１～４個のヘテロ原子を有する複素環－ジイル基を指す）。複素環－ジイル基の例として、上記の複素環基の多価類似体、例えば、モルホリン－３，４－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、１－ピロリジニル－２－イリデン、１－ピリジニル－２－イリデン、１－（４Ｈ）－ピラゾリル－５－イリデン、１－（３Ｈ）－イミダゾリル－２－イリデン、３－オキサゾリル－２－イリデン、１－ピペリジニル－２－イリデン、１－ピペラジニル－６－イリデンなどが挙げられる。

【００３９】
「複素環式芳香族」及び「ヘテロアリール」は、相互に交換可能に使用することができ、基の各々が炭素原子ならびに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１～４個のヘテロ原子からなる環原子を有する、不飽和単環式芳香族基、及び少なくとも１個の芳香族環を有する多環式基を指す。単環式基及び多環式基はいずれも、環員として指定された数の炭素原子を一般に有し（例えば、C_{1-9}ヘテロアリールは、環員として１～９個の炭素原子及び１～４個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基を指す）、上に列挙された単環式複素環のいずれかがベンゼン環に縮合された任意の二環式基が含まれてもよい。ヘテロアリール基は、任意の環原子（または縮合環の環原子）を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しないか、化学的に不安定な化合物が生じない場合に限られる。ヘテロアリール基の例として、単環式基、例えばピロリル（例えば、ピロール－１－イル、ピロール－２－イル、及びピロール－３－イル）、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、１－オキサ－２，３－ジアゾリル、１－オキサ－２，４－ジアゾリル、１－オキサ－２，５－ジアゾリル、１－オキサ－３，４－ジアゾリル、１－チア－２，３－ジアゾリル、１－チア－２，４－ジアゾリル、１－チア－２，５－ジアゾリル、１－チア－３，４－ジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられる。

【００４０】
ヘテロアリール基の例としてまた、二環式基、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾ［ｃ］チエニル、１Ｈ－インドリル、３Ｈ－インドリル、イソインドリル、１Ｈ－インドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、７Ｈ－プリニル、インドリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ピロロ［１，２－ｂ］ピリダジニル、イミダゾ［１，２－ｃ］ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、１，６－ナフチリジニル、１，７－ナフチリジニル、１，８－ナフチリジニル、１，５－ナフチリジニル、２，６－ナフチリジニル、２，７－ナフチリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピリド［２，３－ｂ］ピラジニル、ピリド［３，４－ｂ］ピラジニル、ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジノ［２，３－ｂ］ピラジニル、ピリミド［４，５－ｄ］ピリミジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１

，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリニル、５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピラジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、及び４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニルが挙げられる。

【００４１】

「ヘテロアリーレン」は、基の２つの環原子を介して結合しているヘテロアリール基（ヘテロアリールは上で定義されている）を指す。それらは一般に、それらの環（１個または複数）に指定された数の炭素原子を有する（例えば、C_{3-5}ヘテロアリーレンは、環員として３～５個の炭素原子及び１～４個のヘテロ原子を有するヘテロアリーレン基を指す）。ヘテロアリーレン基の例として、上記のヘテロアリール基の多価類似体、例えば、ピリジン－２，３－ジイル、ピリジン－３，４－ジイル、ピラゾール－４，５－ジイル、ピラゾール－３，４－ジイルなどが挙げられる。

【００４２】

「オキソ」は、二重結合した酸素を指す（＝Ｏ）。

【００４３】

「脱離基」は、置換反応、脱離反応、及び付加脱離反応を含めた断片化プロセスの間に分子を離脱する任意の基を指す。脱離基は、核脱離性（ｎｕｃｌｅｏｆｕｇａｌ）（脱離基が、元は脱離基と分子の間の結合に機能していた電子対と共に脱離する）である場合も、または電子脱離性（ｅｌｅｃｔｒｏｆｕｇａｌ）（脱離基が電子対を伴わずに脱離する）である場合もある。核脱離性の脱離基が脱離する能力は、その塩基の強さに依存し、最も強い塩基は最も弱い脱離基である。一般的な核脱離性の脱離基として、窒素（例えば、ジアゾニウム塩からのもの）；アルキルスルホネート（例えば、メシレート）、フルオロアルキルスルホネート（例えば、トリフレート、ヘキサフレート、ノナフレート、及びトレシレート）、及びアリールスルホネート（例えば、トシレート、ブロシレート、クロシレート、及びノシレート）を含めたスルホネートが挙げられる。その他として、カーボネート、ハロゲン化物イオン、カルボン酸塩陰イオン、フェノレートイオン、及びアルコキシドが挙げられる。いくつかのより強い塩基、例えば、NH_2^-及びOH^-は、酸で処理することによってより良い脱離基にすることができる。一般的な電子脱離性の脱離基として、プロトン、CO_2、及び金属が挙げられる。

【００４４】

「反対の鏡像異性体」は、参照分子の、重ね合わせることができない鏡像である分子を指し、参照分子のすべての不斉中心を反転させることによって得ることができる。例えば、参照分子がＳ絶対立体化学配置を有するならば、反対の鏡像異性体はＲ絶対立体化学配置を有する。同様に、参照分子がＳ，Ｓ絶対立体化学配置を有するならば、反対の鏡像異性体はＲ，Ｒ立体化学配置を有する、などである。

【００４５】

所与の立体化学配置を有する化合物の「立体異性体（１つまたは複数）」は、その化合物の反対の鏡像異性体、及びその化合物の幾何異性体（Ｚ／Ｅ）を含めた任意のジアステレオ異性体を指す。例えば、化合物がＳ，Ｒ，Ｚ立体化学配置を有するならば、その立体異性体には、Ｒ，Ｓ，Ｚ配置を有するその反対の鏡像異性体、ならびにＳ，Ｓ，Ｚ配置、Ｒ，Ｒ，Ｚ配置、Ｓ，Ｒ，Ｅ配置、Ｒ，Ｓ，Ｅ配置、Ｓ，Ｓ，Ｅ配置、及びＲ，Ｒ，Ｅ配置を有するそのジアステレオ異性体が含まれるであろう。化合物の立体化学配置が指定されていないならば、「立体異性体」は、化合物の可能な立体化学配置のいずれか１つを指す。

【００４６】

「実質的に純粋な立体異性体」及びその変形は、特定の立体化学配置を有する化合物を含有する試料であって、それが試料の少なくとも約９５％を構成する試料を指す。

【００４７】

「純粋な立体異性体」及びその変形は、特定の立体化学配置を有する化合物を含有する試料であって、それが試料の少なくとも約９９．５％を構成する試料を指す。

【００４８】

「対象」は、ヒトを含めた哺乳動物を指す。

【００４９】

「医薬として許容される」物質は、対象への投与に適した物質を指す。

【００５０】

「治療する」は、そのような用語が適用される疾患、障害、もしくは状態の進行を反転、緩和、阻害すること、もしくはそれらを予防すること、またはそのような疾患、障害、もしくは状態の１つ以上の症状の進行を反転、緩和、阻害すること、もしくはそれらを予防することを指す。

【００５１】

「治療」は、直前で定義される通りの「治療する」行為を指す。

【００５２】

「薬物」、「原薬」、「医薬品有効成分」などは、治療を必要とする対象を治療するために使用することができる化合物（例えば、下位概念の化合物及び本明細書で具体的に名前を挙げた化合物を含めた、式１の化合物）を指す。

【００５３】

薬物の「有効量」、薬物の「治療的有効量」などは、対象を治療するために使用することができる薬物の分量を指し、その分量は、とりわけ、対象の体重及び年齢ならびに投与経路に依存し得る。

【００５４】

「賦形剤」は、薬物の任意の希釈剤またはビヒクルを指す。

【００５５】

「医薬組成物」は、１種以上の原薬と１種以上の賦形剤との組み合わせを指す。

【００５６】

「薬物製品」、「医薬剤形」、「剤形」、「最終剤形」などは、治療を必要とする対象を治療するのに適した医薬組成物を指し、一般に、錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤を含有する分包、液剤または懸濁剤、貼付剤、フィルム剤などの形態であり得る。

【００５７】

「ＳＳＴＲ４に関連する状態」及び同様の語句は、ＳＳＴＲ４の活性化が治療上または予防上の利益をもたらすことができる対象における疾患、障害、または状態に関する。

【００５８】

本明細書では、次の略語を使用する場合がある：Ａｃ（アセチル）；ＡＣＮ（アセトニトリル）；ＡＩＢＮ（アゾ－ビス－イソブチロニトリル）；ＡＰＩ（医薬品有効成分）；ａｑ（水溶液）；ＢＩＮＡＰ（２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル）；Ｂｏｃ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）；Ｃｂｚ（カルボベンジルオキシ）；ｄｂａ（ジベンジリデンアセトン）；ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン）；ＤＣＣ（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド）；ＤＣＥ（１，１－ジクロロエタン）；ＤＣＭ（ジクロロメタン）；ＤＥＡ（ジエチルアミン）；ＤＩＡＤ（アゾジカルボン酸ジイソプロピル）；ＤＩＰＥＡ（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ヒューニッヒ塩基）；ＤＭＡ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド）；ＤＭＡＰ（４－ジメチルアミノピリジン）；ＤＭＥ（１，２－ジメトキシエタン）；ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）；ＤＭＰ（デス－マーチンペルヨージナン）；ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）；ｄｐｐｆ（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）；ＤＴＴ（ジチオスレイトール）；EC_{50}（最大応答の半分での有効濃度）；ＥＤＡ（エトキシル化ドデシルアルコール、Ｂｒｊ（登録商標）３５）；ＥＤＣ（Ｎ－（３－ジメ

チルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド）；ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）；ｅｅ（鏡像異性体過剰率）；ｅｑ（当量）；Ｅｔ（エチル）；Et_3N（トリエチルアミン）；ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）；ＥｔＯＨ（エタノール）；ＨＡＴＵ（２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ））；ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－エタンスルホン酸）；ＡｃＯＨ（酢酸）；ＨＯＢｔ（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール）；IC_{50}（５０％阻害での濃度）；ＩＰＡ（イソプロパノール）；ＩＰＡｃ（酢酸イソプロピル）；ＩＰＥ（イソプロピルエーテル）；ＬＤＡ（リチウムジイソプロピルアミド）；ＬｉＨＭＤＳ（リチウムビス（トリメチルシリル）アミド）；ｍＣＰＢＡ（ｍ－クロロ過安息香酸）；Ｍｅ（メチル）；ＭｅＯＨ（メタノール）；ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル）；ｍｐ（融点）；ＮａＯｔ－Ｂｕ（ナトリウムターシャリーブトキシド）；ＮＭＭ（Ｎ－メチルモルホリン）；ＮＭＰ（Ｎ－メチル－ピロリドン）；ＯＴｆ（トリフレート）；ＰＥ（石油エーテル）；Ｐｈ（フェニル）；pEC_{50}（$-log_{10}$（EC_{50}）、ここで、EC_{50}はモル（Ｍ）単位で与えられる）；pIC_{50}（$-log_{10}$（IC_{50}）、ここで、IC_{50}はモル（Ｍ）単位で与えられる）；Ｐｒ（プロピル）；ｃ－Ｐｒ（シクロプロピル）、ｉ－Ｐｒ（イソプロピル）；ＰＴＦＥ（ポリテトラフルオロエチレン）；ＰｙＢＯＰ（（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）；ＰｙＢｒｏＰ（登録商標）（ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）；PCy_3（トリシクロヘキシルホスフィン）；ＲＴ（室温、およそ２０℃～２５℃）；ＳＦＣ（超臨界流体クロマトグラフィー）；Ｔ３Ｐ（２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド）；ＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン）；ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）；ＴＦＡＡ（２，２，２－無水トリフルオロ酢酸）；ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）；ＴＭＳ（トリメチルシリル）；及びトリス緩衝液（２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－プロパン－１，３－ジオール緩衝液）。

【００５９】

下記のように、本開示は、式１の化合物及び医薬として許容されるその塩に関する。本開示はまた、式１の化合物を調製するための材料及び方法、それらを含有する医薬組成物、ならびにアルツハイマー病を含めたＣＮＳの疾患、障害、または状態、及び疼痛を含めたＳＳＴＲ４に関連する他の疾患、障害、または状態を治療するための、式１の化合物及び医薬として許容されるその塩の（任意の他の薬理学的に活性な薬剤と組み合わせた）使用に関する。

【００６０】

式１の化合物は、以下であるものを含む：

（１）X^1は、Ｎ及びCR^1から選択され；

ｎは、０及び１から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5はそれぞれ、独立して、

（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；ならびに

（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；

L^6は、$-CH_2-$、$-N(R^6)-$、$*-N(R^6)CH_2-$及び－Ｏ－から選択され（R^6は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され、＊は、芳香族環炭素原子の結合点を表す）；

R^7及びR^8はそれぞれ、ハロ及びC_{1-3}アルキルから独立して選択されるか（ただし、R^7及びR^8の両方がメチルではない）、またはR^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピリデンを形成し；

R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して、

（ｉ）水素及びハロ；ならびに

（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択されるか、または

Ｒ^{9}及びＲ^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し；

Ｒ^{11}及びＲ^{12}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びＣ$_{1-3}$アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、Ｒ^{11}及びＲ^{12}の１つ以下がメチルである）から選択され；

（ａ）Ｒ^{13}は、水素及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択され；

Ｒ^{14}及びＲ^{15}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びＣ$_{1-3}$アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、Ｒ^{14}及びＲ^{15}の１つ以下がメチルである）から選択されるか；または

（ｂ）Ｒ^{13}及びＲ^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し；

Ｒ^{15}は、水素、ハロ、及びＣ$_{1-3}$アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；

ただし、

（ｉ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、シクロプロピリデンを形成する場合、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；

（ｉｉ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが０であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、シクロプロピリデンを形成し、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{13}がそれぞれメチルである場合、Ｒ^{3}は、フルオロまたはヒドロキシではなく；

（ｉｉｉ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが０であり、Ｒ^{1}がフルオロであり、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ水素であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、シクロプロピリデンを形成する場合、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{13}はすべてが水素ではなく、すべてがメチルでもなく；

（ｉｖ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが１であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}がシクロプロピリデンを形成する場合、Ｒ^{9}はメチルではなく；

（ｖ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが１であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、シクロプロピリデンを形成する場合、Ｒ^{11}はメチルではなく；

（ｖｉ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、ｎが０であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、シクロプロピリデンを形成し、Ｒ^{9}及びＲ^{10}がそれぞれ、メチルであり、Ｒ^{13}がエチルである場合、Ｌ^{6}は－Ｏ－または－ＮＨ－ではなく；

（ｖｉｉ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが０であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}がシクロプロピリデンを形成し、Ｒ^{9}及びＲ^{10}が共にメチルであり、Ｒ^{13}がエチルである場合、Ｒ^{3}はヒドロキシではなく；

（ｖｉｉｉ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが１であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}がシクロプロピリデンを形成し、Ｒ^{13}及びＲ^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成する場合、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}及びＲ^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；

（ｉｘ）Ｘ^{1}がＣＲ^{1}であり、Ｌ^{6}が－ＣＨ$_{2}$－であり、ｎが１であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、シクロプロピリデンを形成し、Ｒ^{13}及びＲ^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素である場合、Ｒ

^{1}は、フルオロではなく；
（ｘ）X^{1}がCR^{1}であり、L^{6}が－CH_{2}－であり、ｎが１であり、R^{7}及びR^{8}が、シクロプロピリデンを形成し、R^{13}及びR^{14}が一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し、R^{1}、R^{2}、R^{4}、R^{5}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}及びR^{15}がそれぞれ、水素である場合、R^{3}は、フルオロではない。
【００６１】
先行段落の実施形態（１）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（２）X^{1}は、CR^{1}である。
【００６２】
先行段落の実施形態（２）に加えて、式１の化合物は、R^{1}が、以下から選択されるものを含む：
（３）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（４）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（５）（ｉ）水素、クロロ、フルオロ及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（６）（ｉ）水素、クロロ、フルオロ及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（７）（ｉ）水素、クロロ、フルオロ及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（８）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）メチル、メトキシ及びシクロプロピル（それぞれ、非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（９）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）メチル、メトキシ及びシクロプロピル（それぞれ、非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（１０）水素、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ及びシクロプロピル；
（１１）水素、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、メトキシ及びシクロプロピル；
（１２）水素、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル及びメトキシ；
（１３）水素、クロロ及びメチル；または
（１４）水素。
【００６３】
上記実施形態（１）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１５）X^{1}は、Ｎである。
【００６４】
先行段落の実施形態（１）～（１５）に加えて、式１の化合物は、R^{2}が以下から選択されるものを含む：
（１６）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；

（１７）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（１８）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１９）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（２０）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（２１）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（２２）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（それぞれ、非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（２３）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（それぞれ、非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（２４）水素、ハロ、メチル及びメトキシ；
（２５）水素、クロロ、フルオロ及びメチル；または
（２６）水素、クロロ及びメチル。

【００６５】

先行段落の実施形態（１）～（２６）に加えて、式１の化合物は、R^3が以下から選択されるものを含む：

（２７）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（２８）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（２９）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（３０）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（３１）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（３２）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（３３）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個

の置換基で置換されている）；
（３４）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル（非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（３５）水素、ハロ、及びメチル；
（３６）水素、クロロ、フルオロ及びメチル；または
（３７）水素及びクロロ。
【００６６】
先行段落の実施形態（１）～（３７）に加えて、式１の化合物は、R^4が以下から選択されるものを含む：
（３８）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（３９）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（４０）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（４１）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（４２）（ｉ）水素、クロロ、及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（４３）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（４４）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（それぞれ、非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（４５）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（それぞれ、非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（４６）水素、ハロ、メチル及びメトキシ；
（４７）水素、クロロ、フルオロ及びメチル；
（４８）水素、クロロ、及びフルオロ；
（４９）水素及びフルオロ；または
（５０）水素。
【００６７】
先行段落の実施形態（１）～（５０）に加えて、式１の化合物は、R^5が以下から選択されるものを含む：
（５１）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（５２）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（

それぞれ非置換）；
（５３）（ｉ）水素、クロロ、フルオロ及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、及びＣ$_{3-6}$シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（５４）（ｉ）水素、クロロ、フルオロ及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、及びＣ$_{3-6}$シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（５５）（ｉ）水素、クロロ、フルオロ及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、及びＣ$_{3-6}$シクロアルキル（それぞれ非置換）；
（５６）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）メチル、メトキシ及びシクロプロピル（それぞれ、非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（５７）（ｉ）水素、ハロ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）メチル、メトキシ及びシクロプロピル（それぞれ、非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（５８）水素、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ及びシクロプロピル；
（５９）水素、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、メトキシ及びシクロプロピル；
（６０）水素、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル及びメトキシ；
（６１）水素、クロロ及びメチル；または
（６２）水素。
【００６８】
先行段落の実施形態（１）～（６２）に加えて、式１の化合物は、Ｌ^{6}が以下から選択されるものを含む：
（６３）－ＣＨ$_2$－及び－Ｏ－；
（６４）－ＣＨ$_2$－；
（６５）－Ｏ－；
（６６）－Ｎ（Ｒ^{6}）－及び＊－Ｎ（Ｒ^{6}）ＣＨ$_2$－；または
（６７）＊－Ｎ（Ｒ^{6}）ＣＨ$_2$－。
【００６９】
先行段落の実施形態（６６）～（６７）に加えて、式１の化合物は、Ｒ^{6}が以下から選択されるものを含む：
（６８）水素及びメチル；
（６９）メチル；または
（７０）水素。
【００７０】
先行段落の実施形態（１）～（７０）に加えて、式１の化合物は、Ｒ^{7}及びＲ^{8}がそれぞれ独立して以下から選択されるものを含む：
（７１）ハロ及びＣ$_{1-3}$アルキル（ただし、Ｒ^{7}及びＲ^{8}は両方がメチルではない）；
（７２）フルオロ及びＣ$_{1-3}$アルキル（ただし、Ｒ^{7}及びＲ^{8}は両方がメチルではない）；
（７３）ハロ及びメチル（ただし、Ｒ^{7}及びＲ^{8}は両方がメチルではない）；
（７４）フルオロ及びメチル（ただし、Ｒ^{7}及びＲ^{8}は両方がメチルではない）；
（７５）ハロ；または
（７６）フルオロ。
【００７１】
先行段落の実施形態（１）～（７０）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（７７）Ｒ^{7}及びＲ^{8}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデン

を形成する。
【００７２】
先行段落の実施形態（１）～（７７）に加えて、式１の化合物は、R^9及びR^{10}がそれぞれ独立して以下から選択されるものを含む：
（７８）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（７９）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換）；
（８０）（ｉ）水素及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（８１）（ｉ）水素及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してフルオロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（８２）（ｉ）水素及びフルオロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換）；
（８３）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル、エチル、イソプロピル及びフェニル（それぞれ、非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（８４）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル、エチル、イソプロピル及びフェニル（それぞれ、非置換であるか、または独立してクロロ及びフルオロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（８５）（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）メチル、エチル、イソプロピル及びフェニル（それぞれ、非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（８６）水素、ハロ、メチル、エチル、イソプロピル及びフェニル；
（８７）水素、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル及びフェニル；または
（８８）水素、フルオロ、及びメチル。
【００７３】
先行段落の実施形態（７８）～（８８）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（８９）R^9及びR^{10}の少なくとも１つは、水素である。
【００７４】
先行段落の実施形態（１）～（７７）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（９０）R^9及びR^{10}は共に、水素である；または
（９１）R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成する。
【００７５】
先行段落の実施形態（１）～（９１）に加えて、式１の化合物は、R^{11}及びR^{12}がそれぞれ独立して以下から選択されるものを含む：
（９２）水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換）；
（９３）水素、フルオロ及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（９４）水素、ハロ及びメチル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（９５）水素、ハロ及びメチル（それぞれ、非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；

（９６）水素、ハロ及びメチル；または
（９７）水素、フルオロ及びメチル。
【００７６】
先行段落の実施形態（９２）～（９７）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（９８）R^{11}及びR^{12}の少なくとも１つは、水素である。
【００７７】
先行段落の実施形態（１）～（９１）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（９９）R^{11}及びR^{12}は共に、水素である。
【００７８】
先行段落の実施形態（１）～（９９）に加えて、式１の化合物は、R^{13}が以下から選択されるものを含む：
（１００）水素及びC_{1-3}アルキル；または
（１０１）水素及びメチル。
【００７９】
先行段落の実施形態（１００）～（１０１）に加えて、式１の化合物は、R^{14}及びR^{15}の１つ以下がメチルであり、R^{14}及びR^{15}がそれぞれ独立して以下から選択されるものを含む：
（１０２）水素、ハロ及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１０３）水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換）；
（１０４）水素、フルオロ及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１０５）水素、ハロ及びメチル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１０６）水素、ハロ及びメチル（非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（１０７）水素、ハロ及びメチル；または
（１０８）水素、フルオロ及びメチル。
【００８０】
先行段落の実施形態（１０２）～（１０８）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１０９）R^{14}及びR^{15}の少なくとも１つは、水素である。
【００８１】
上記実施形態（１００）～（１０１）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１１０）R^{14}及びR^{15}は共に、水素である。
【００８２】
先行段落の実施形態（１）～（９９）に加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１１１）R^{13}及びR^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成する。
【００８３】
先行段落の実施形態（１１１）に加えて、式１の化合物は、R^{15}が、以下から選択されるものを含む：
（１１２）水素、ハロ及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１１３）水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換）；
（１１４）水素、フルオロ及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロ

から選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１１５）水素、ハロ及びメチル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）；
（１１６）水素、ハロ及びメチル（非置換であるか、または１～３個のフルオロで置換されている）；
（１１７）水素、ハロ及びメチル；または
（１１８）水素、フルオロ及びメチル。
【００８４】
先行段落の実施形態（１１１）～（１１８）に加えて、式１の化合物は、R^{15}が以下であるものを含む：
（１１９）水素。
【００８５】
先行段落の実施形態（１）～（１１９）に加えて、式１の化合物は、ｎが以下であるものを含む：
（１２０）０；または
（１２１）１。
【００８６】
薬剤として使用するための式１の化合物は、以下であるものを含んでもよい：
（１２２）X^1は、Ｎ及びCR^1から選択され；
ｎは、０及び１から選択され；
R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
L^6は、$-CH_2-$、$-N(R^6)-$、$*-N(R^6)CH_2-$及び$-O-$から選択され（R^6は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され、＊は、芳香族環炭素原子の結合点を表す）；
R^7及びR^8はそれぞれ、独立して、水素、ハロ及びC_{1-3}アルキルから選択され、R^7及びR^8の少なくとも１つは水素ではないか、またはR^7及びR^8は、それらが結合している炭素原子と一緒にC_{3-6}シクロアルキリデンを形成し；
R^9及びR^{10}はそれぞれ、独立して、
（ｉ）水素及びハロ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びフェニル（それぞれ非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択されるか、または
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し；
R^{11}及びR^{12}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{11}及びR^{12}の１つ以下がメチルである）から選択され；
（ａ）R^{13}は、水素及びC_{1-3}アルキルから選択され；
R^{14}及びR^{15}はそれぞれ、独立して、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換され、ただし、R^{14}及びR^{15}の１つ以下がメチルである）から選択されるか；または
（ｂ）R^{13}及びR^{14}は一緒に、それらがそれぞれ結合している窒素原子及び炭素原子を架橋するプロパン－１，３－ジイルを形成し；
R^{15}は、水素、ハロ、及びC_{1-3}アルキル（非置換であるか、または独立してハロから選択される１～３個の置換基で置換されている）から選択され；
ただし、

（ｉ）ＸがＣＲ^{1}であり、ｎが１であり、Ｌ^{6}が－Ｏ－であり、Ｒ^{7}がメチルであり、Ｒ^{8}が水素である場合、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}またはＲ^{15}の少なくとも１つは、水素ではなく；

（ｉｉ）ＸがＣＲ^{1}であり、ｎが１であり、Ｌ^{6}が－Ｏ－であり、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が共にメチルであり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ、水素である場合、Ｒ^{3}は、クロロではなく；

（ｉｉｉ）ＸがＣＲ^{1}であり、ｎが１であり、Ｌ^{6}が－Ｏ－であり、Ｒ^{7}がメチルまたはエチルであり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}及びＲ^{15}がそれぞれ水素である場合、Ｒ^{9}は、非置換フェニルではない。

【００８７】

式１の化合物は、先行段落に記載の実施形態（１）から（１２２）、及び実施例で具体的に名前を挙げる化合物が含まれ、塩、複合体、溶媒和物、水和物、及び液晶として存在してもよい。同様に、塩である式１の化合物は、複合体、溶媒和物、水和物、及び液晶として存在してもよい。

【００８８】

式１の化合物は、医薬として許容される複合体、塩、溶媒和物、及び水和物を形成し得る。これらの塩には、酸付加塩（二酸が含まれる）及び塩基塩が含まれる。医薬として許容される酸付加塩として、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、及び亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、ならびに脂肪族モノ及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される非毒性の塩が挙げられる。そのような塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、及びキシナホ酸塩（ｘｉｎｏｆｏａｔｅ　ｓａｌｔ）が挙げられる。

【００８９】

医薬として許容される塩基塩として、アルカリまたはアルカリ土類金属カチオンなどの金属カチオン、ならびにアミンを含めた、塩基から誘導される塩が挙げられる。適切な金属カチオンの例として、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、及びアルミニウムが挙げられる。適切なアミンの例として、アルギニン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、グリシン、リジン、Ｎ－メチルグルカミン、オラミン、２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－プロパン－１，３－ジオール、及びプロカインが挙げられる。有用な酸付加塩及び塩基塩の考察については、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．（１９７７）６６：１－１９を参照されたい。またＳｔａｈｌ　ａｎｄ　Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ（２００２）も参照されたい。

【００９０】

医薬として許容される塩は、様々な方法を使用して調製することができる。例えば、式１の化合物を適正な酸または塩基と反応させて、所望の塩を得ることができる。あるいは、式１の化合物の前駆体を酸もしくは塩基と反応させて、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去するか、または前駆体のラクトンもしくはラクタム基を開環することができる。加えて、式１の化合物の塩を適正な酸もしくは塩基で処理することによって、またはイオ

ン交換樹脂に接触させることによって、別の塩（または遊離形態）に変換することができる。反応後、塩が溶液から沈殿する場合は濾過によって、または蒸発させて塩を回収することによって、塩を単離することができる。塩の電離度は、完全に電離したものからほとんど電離していないものまで様々であり得る。

【００９１】

式１の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶質までの一連の固体状態で存在し得る。「非晶質」という用語は、物質が分子レベルで長距離秩序を有しておらず、温度に応じて固体または液体の物理特性を呈し得る状態を指す。典型的には、そのような物質は、特有のＸ線回折パターンをもたらさず、固体の特性を呈するものの、より正式には液体として表現される。加熱すると、状態変化、典型的には二次の状態変化（「ガラス転移」）によって特徴付けられる、固体特性から液体特性への変化が起こる。「結晶質」という用語は、物質が分子レベルで規則的な秩序を有する内部構造を有し、明確なピークのある特有のＸ線回折パターンをもたらす固相を指す。そのような物質は、十分に加熱すると液体の特性も呈するが、固体から液体への変化は、相転移、典型的には一次の相転移（「融点」）によって特徴付けられる。

【００９２】

式１の化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態でも存在し得る。「溶媒和物」という用語は、化合物と１種以上の医薬として許容される溶媒分子（例えば、エタノール）とを含む分子複合体を表現する。「水和物」という用語は、溶媒が水である溶媒和物である。医薬として許容される溶媒和物には、溶媒が同位体置換され得るもの（例えば、D_2O、アセトン－d_6、ＤＭＳＯ－d_6）が含まれる。

【００９３】

有機化合物の溶媒和物及び水和物について現在容認されている分類体系は、隔離部位、チャネル、ならびに金属イオン配位溶媒和物及び水和物を区別するものである。例えば、Ｋ．Ｒ．Ｍｏｒｒｉｓ（Ｈ．Ｇ．Ｂｒｉｔｔａｉｎ ｅｄ．）Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｏｌｉｄｓ（１９９５）を参照されたい。隔離部位水和物及び溶媒和物は、介在する有機化合物の分子により溶媒（例えば、水）分子が互いに直接接触しないように隔離されているものである。チャネル溶媒和物では、溶媒分子が格子チャネルに存在し、そこで他の溶媒分子と隣り合っている。金属イオン配位溶媒和物では、溶媒分子は金属イオンに結合している。

【００９４】

溶媒または水が密に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係に明確に定義された化学量論性を有する。しかしながら、チャネル溶媒和物及び吸湿性化合物の場合のように、溶媒または水が弱く結合している場合は、水または溶媒含有量は、湿度及び乾燥状態に依存することとなる。そのような場合、典型的には非化学量論性が認められることとなる。

【００９５】

式１の化合物はまた、化合物（薬物）及び少なくとも１種の他の成分が化学量論量または非化学量論量で存在する多成分複合体（塩及び溶媒和物以外）として存在し得る。この種類の複合体には、包接体（薬物－ホスト包含複合体）及び共結晶が含まれる。後者は典型的には、非共有相互作用によって一緒に結合している中性分子構成成分の結晶性複合体と定義されるが、中性分子と塩との複合体である場合もある。共結晶は、溶融結晶化、溶媒からの再結晶化によって、または成分を一緒に物理的に粉砕することによって調製することができる。例えば、Ｏ．Ａｌｍａｒｓｓｏｎ ａｎｄ Ｍ．Ｊ．Ｚａｗｏｒｏｔｋｏ，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２００４）１７：１８８９－１８９６を参照されたい。多成分複合体の総説については、Ｊ．Ｋ．Ｈａｌｅｂｌｉａｎ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．（１９７５）６４（８）：１２６９－８８を参照されたい。

【００９６】

式１の化合物は、適切な条件に供した場合、中間状態（中間相または液晶）で存在し得る。中間状態は、真の結晶性状態と真の液体状態（融解または溶解のいずれか）の中間に

ある。温度の変化の結果として生じる液晶性は「サーモトロピック」と表現され、水または別の溶媒などの第２の成分の添加に起因する液晶性は「リオトロピック」と表現される。リオトロピックな中間相を形成する可能性を有する化合物は「両親媒性」と表現され、極性イオン性部分（例えば、－ＣＯＯ$^{-}$Ｎａ$^{+}$、－ＣＯＯ$^{-}$Ｋ$^{+}$、－ＳＯ$_{3}$$^{-}$Ｎａ$^{+}$）または極性非イオン性部分（－Ｎ$^{-}$Ｎ$^{+}$（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$など）を有する分子を含む。例えば、Ｎ．Ｈ．Ｈａｒｔｓｈｏｒｎｅ ａｎｄ Ａ．Ｓｔｕａｒｔ，Ｃｒｙｓｔａｌｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｏｌａｒｉｚｉｎｇ Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ（４ｔｈ ｅｄ，１９７０）を参照されたい。

【００９７】

式１の各化合物は、多形体、立体異性体、互変異性体、またはそれらのいくつかの組み合わせとして存在してもよく、同位体標識されていてもよく、プロドラッグの投与から得られてもよく、または投与後に代謝産物を形成してもよい。

【００９８】

「プロドラッグ」は、薬理活性をほとんどまたはまったく有さないが、ｉｎ ｖｉｖｏで代謝されると、所望の薬理活性を有する化合物へ変換され得る化合物を指す。プロドラッグは、例えば、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒ，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９８５）に記載されるように、薬理学的に活性な化合物に存在する適正な官能基を「プロ部分」に置き換えることによって調製することができる。プロドラッグの例として、カルボン酸、ヒドロキシ、またはアミノ官能基をそれぞれ有する式１の化合物のエステル、エーテル、またはアミド誘導体が挙げられる。プロドラッグの詳細な考察については、Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ “Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，” ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ １４（１９７５）及びＥ．Ｂ．Ｒｏｃｈｅ ｅｄ．，Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ（１９８７）を参照されたい。

【００９９】

「代謝産物」とは、薬理学的に活性な化合物を投与したときにｉｎ ｖｉｖｏで形成される化合物を指す。例として、式１の化合物のヒドロキシメチル、ヒドロキシ、第二級アミノ、第一級アミノ、フェノール、及びカルボン酸誘導体が挙げられ、それらはそれぞれ、メチル、アルコキシ、第三級アミノ、第二級アミノ、フェニル、及びアミド基を有する。

【０１００】

式１の化合物は、１つ以上の不斉中心、１つ以上の二重結合、またはその両方の存在から生じる立体異性体として存在し得る。立体異性体は、純粋であっても、実質的に純粋であっても、または混合物であってもよい。そのような立体異性体は、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基塩からも生じ得る（例えば、対イオンがＤ－ラクテートまたはＬ－リジンである場合）。

【０１０１】

式１の化合物は、互変異性化から生じる異性体である互変異性体として存在し得る。互変異性の異性として、例えば、イミン－エナミン、ケト－エノール、オキシム－ニトロソ、及びアミド－イミド酸互変異性が挙げられる。

【０１０２】

式１の化合物は、２つ以上のタイプの異性を呈し得る。

【０１０３】

幾何（シス／トランス）異性体は、クロマトグラフィーや分別結晶などの従来の技法によって分離することができる。

【０１０４】

特定の立体化学配置を有する化合物を調製または単離するための従来の技法として、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用する、ラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。あるいは、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、適切な光学的に活性な

化合物、例えばアルコールと反応させてもよく、または、式１の化合物が酸性部分もしくは塩基性部分を含有する場合は、酒石酸もしくは１－フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させてもよい。得られたジアステレオ異性体混合物は、クロマトグラフィー、分別結晶法などによって分離することができ、適正なジアステレオ異性体を、要求される立体化学配置を有する化合物に変換することができる。立体異性体を分離するための技法のさらなる考察については、Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ ａｎｄ Ｓ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（１９９４）を参照されたい。

【０１０５】

式１の化合物は、少なくとも１つの原子が、同じ原子番号を有するが天然に通常見出される原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられている同位体異形を有し得る。式１の化合物に含めるのに適した同位体として、例えば、水素の同位体、例えば、^{2}Ｈ及び^{3}Ｈ；炭素の同位体、例えば、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃ；窒素の同位体、例えば、^{13}Ｎ及び^{15}Ｎ；酸素の同位体、例えば、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、及び^{18}Ｏ；硫黄の同位体、例えば、^{35}Ｓ；フッ素の同位体、例えば、^{18}Ｆ；塩素の同位体、例えば、^{36}Ｃｌ；ならびにヨウ素の同位体、例えば、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉが挙げられる。同位体異形（例えば、重水素、^{2}Ｈ）を使用すると、代謝安定性が上がることに起因する、ある特定の治療上の利点（例えば、ｉｎ ｖｉｖｏでの半減期の増大、または必要用量の低減）をもたらすことができる。加えて、開示された化合物のある特定の同位異形は、放射性同位体（例えば、三重水素、^{3}Ｈ、または^{14}Ｃ）を組み込むことができ、それは薬物及び／または基質の組織分布研究に有用であり得る。^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ及び^{13}Ｎなどのポジトロン放出同位体での置換は、基質受容体占有を検査するためのポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。同位体標識化合物は、非標識試薬の代わりに適正な同位体標識試薬を使用して、本開示の他の箇所に記載されるものに類似したプロセスによって調製することができる。

【０１０６】

式１の化合物は、下記の技法を使用して調製することができる。方法及び実施例の一部では、酸化、還元などを含めた一般的な反応、分離技法（（抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉砕、結晶化など）、及び分析手順の詳細が省略されている場合があるが、それらは有機化学の当業者には公知である。そのような反応及び技法の詳細は、Ｒｉｃｈａｒｄ Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（１９９９）、及びＭｉｃｈａｅｌ Ｂ．Ｓｍｉｔｈ他によって編集された複数巻のシリーズ、Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ（１９７４以降）を含めたいくつかの論文に見出すことができる。出発物質及び試薬は、商業的供給源から得るか、または文献の方法を使用して調製することができる。反応スキームの一部では、化学変換から生じる少量の生成物が省略されている場合がある（例えば、エステルの加水分解からのアルコール、二酸の脱炭酸からのCO_2など）。加えて、場合によっては、反応中間体は、単離または精製することなく（すなわち、その場で）後続のステップで使用されることがある。

【０１０７】

以降の方法及び実施例では、ある特定の化合物は、反応部位以外での望ましくない化学反応を防止する保護基を使用して調製することができる。保護基は、化合物の溶解度を強化するか、または他の点で物理的特性を改変するためにも使用することができる。保護基戦略の考察、保護基の取り付け及び除去のための材料及び方法の説明、ならびにアミン、カルボン酸、アルコール、ケトン、アルデヒドなどの一般的な官能基のための有用な保護基のまとめについては、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９９）及びＰ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ（２０００）を参照されたい。

【０１０８】

一般に、本明細書全体にわたって記載される化学変換は、実質的に化学量論量の反応物を使用して実施することができるが、ある特定の反応は、１種以上の過剰な反応物を使用することから利益を得ることができる。加えて、本明細書全体にわたって開示される反応の多くは、ほぼ室温（ＲＴ）及び周囲圧力で実施することができるが、反応速度論、収率などに応じて、一部の反応は昇圧で実施してもよく、またはより高い温度（例えば、還流条件）もしくはより低い温度（例えば、－７８℃～０℃）を用いてもよい。本開示及び特許請求の範囲における、化学量論的範囲、温度範囲、ｐＨ範囲などへのあらゆる言及は、「範囲」という言葉を明示的に使用しているかどうかにかかわらず、示された端点も含む。

【０１０９】

化学変換の多くは、反応速度及び収率に影響を及ぼし得る１種以上の相溶性溶媒も用いてもよい。反応物の性質に応じて、１種以上の溶媒は、極性プロトン性溶媒（水が含まれる）、極性非プロトン性溶媒、非極性溶媒、またはいくつかの組み合わせであり得る。代表的な溶媒として、飽和脂肪族炭化水素（例えば、ｎ－ペンタン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、ｎ－オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン）；芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素）；脂肪族アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパン－１－オール、プロパン－２－オール、ブタン－１－オール、２－メチル－プロパン－１－オール、ブタン－２－オール、２－メチル－プロパン－２－オール、ペンタン－１－オール、３－メチル－ブタン－１－オール、ヘキサン－１－オール、２－メトキシ－エタノール、２－エトキシ－エタノール、２－ブトキシ－エタノール、２－（２－メトキシ－エトキシ）－エタノール、２－（２－エトキシ－エトキシ）－エタノール、２－（２－ブトキシ－エトキシ）－エタノール）；エーテル（例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、１，２－ジメトキシ－エタン、１，２－ジエトキシ－エタン、１－メトキシ－２－（２－メトキシ－エトキシ）－エタン、１－エトキシ－２－（２－エトキシ－エトキシ）－エタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン）；ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン）；エステル（酢酸メチル、酢酸エチル）；窒素含有溶媒（例えば、ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、Ｎ－メチル－ピロリドン、ピリジン、キノリン、ニトロベンゼン）；硫黄含有溶媒（例えば、二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロ－チオフェン－１，１－ジオキシド）；及びリン含有溶媒（例えば、ヘキサメチルリン酸トリアミド）が挙げられる。

【０１１０】

以降のスキームにおいて、置換基識別名（例えば、L^{6}、ｎ、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}及びR^{15}）は、式１について上で定義した通りである。先に述べたように出発物質及び中間体の一部は保護基を含むことがあり、それは最終生成物の前に除去される。そのような場合、置換基識別名は、式１で定義された部分、及び適正な保護基を有するそれらの部分を指す。例えば、合成方法における出発物質または中間体は、潜在的に反応性である（第二級）アミンを含んでもよい。そのような場合は、アミンは、アミンに結合した基、例えば、Ｂｏｃ基またはＣｂｚ基を有するまたは有しない部分を含むであろう。

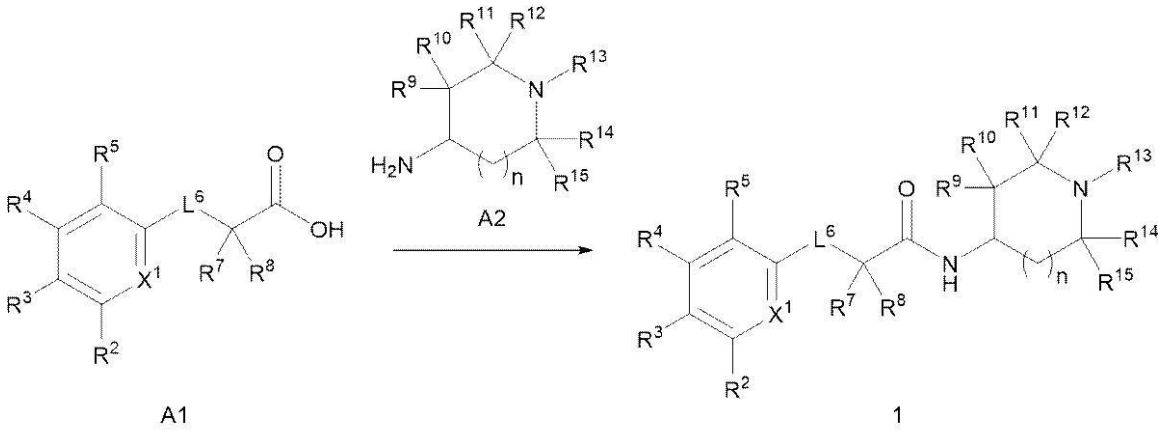
【０１１１】

スキームＡは、式１の化合物を調製するための一般的方法を示す。この方法に従って、アリールまたはヘテロアリール（アルキル、オキシアルキルまたはアミノアルキル）カルボン酸（Ａ１）を第一級アミン（Ａ２）または適切な塩基付加塩（例えば、リチウム塩）と反応させる。この反応は、標準的なアミドカップリング剤、例えば、ＨＡＴＵ、ＤＣＣ、ＥＤＣ塩酸塩、Ｔ３Ｐ、または２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウムヨージドを使用して、非求核性塩基（例えば、Et_3N、ＤＩＰＥＡ）及び１種以上の相溶性溶媒（例えば、ＡＣＮ、ＤＣＭ、ＤＭＡ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、ピリジン、ＴＨＦ）の存在下で実施される。このアミドカップリングは、室温から約８０℃までの範囲の温度で実施するこ

とができる。反応を容易にするために、ＨＯＢｔを使用してもよい。

【０１１２】

【化２】



スキームＡ

【０１１３】

スキームＡには示されていないが、出発物質は、保護された（例えば、Ｂｏｃ置換された）第二級アミンを含んでもよい。そのような場合、このアミンは、アミドカップリングの後に続いて（例えば、酸処理によって）脱保護されて第二級アミンを露わにする。これを、例えば、非求核性塩基（例えば、K_2CO_3）及び相溶性溶媒（例えば、ＤＭＳＯ）の存在下でハロゲン化アルキル（例えば、$R^{13}Y^1$、式中、$R^{13}=C_{1-3}$アルキルであり、Y_1＝Ｂｒ、Ｉである）と反応させることによってアルキル化してもよい。あるいは、第二級アミンを適正なアルキルアルデヒドと酸性条件下で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの穏やかな還元剤及び相溶性溶媒（例えば、ＭｅＯＨ、ＤＣＭ）の存在下で反応させて、必要なR^{13}を得てもよい。Ｎ－アルキル化及び還元的アミノ化ステップは、室温またはそれ以上で行うことができる。

【０１１４】

本スキームに示される方法は、所望の通りに変更することができる。例えば、保護基を付加または除去してもよく、生成物を、例えば、アルキル化、アシル化、加水分解、酸化、還元、アミド化、スルホン化、アルキン化などによりさらに合成して、所望の最終生成物を得てもよい。更に、立体異性体の混合物を含む任意の中間体または最終生成物は、任意選択により、上記されるキラルカラムクロマトグラフィー（例えば、超臨界流体クロマトグラフィー）または光学的に純粋な試薬による誘導体化によって精製して、所望の立体異性体を得ることができる。

【０１１５】

上で指定される化合物を含む式１の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される複合体、塩、溶媒和物及び水和物は、適切な剤形及び投与経路を選択するために、ｐＨにわたる溶解度及び溶液安定性、透過性などの生物薬剤学的性質について評価されるものとする。医薬用途が意図される化合物は、結晶質または非晶質の生成物として投与することができ、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、蒸発乾燥、マイクロ波乾燥、または高周波乾燥などの方法によって、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。

【０１１６】

式１の化合物は、単独で、または互いに組み合わせて、または式１の化合物とは異なる１種以上の薬理学的に活性な化合物と組み合わせて投与することができる。一般に、これらの化合物の１種以上は、１種以上の医薬として許容される賦形剤と合わせて医薬組成物（製剤）として投与される。賦形剤の選択は、とりわけ、投与様式、溶解性及び安定性に及ぼす賦形剤の作用、ならびに剤形の性質に依存する。有用な医薬組成物及びそれらの調製方法は、例えば、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ（ｅｄ．），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ

Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．，２０００）に見出すことができる。

【０１１７】

式１の化合物は、経口投与することができる。経口投与は嚥下を含んでもよく、その場合、化合物は胃腸管を介して血流に入る。代替的に、または追加的に、経口投与は、化合物が口腔粘膜を通って血流に入るような粘膜投与（例えば、頬側、舌下、舌上投与）を含んでもよい。

【０１１８】

経口投与に適した製剤として、固体、半固体、及び液体系、例えば、錠剤；多粒子もしくはナノ粒子、液体、または粉末を含有する軟もしくは硬カプセル剤；舐剤（液体が充填されていてもよい）；咀嚼剤；ゲル剤；速分散性剤形；フィルム剤；膣坐剤；噴霧剤；及び頬側貼付剤／粘膜付着性貼付剤が挙げられる。液体製剤として、懸濁剤、液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。そのような製剤は、軟カプセルまたは硬カプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製されたもの）中の充填剤として用いられてよく、典型的には、担体（例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油）、及び１種以上の乳化剤、懸濁化剤、またはその両方を含む。液体製剤はまた、固体（例えば、分包から）の再構成によって調製されてもよい。

【０１１９】

式１の化合物は、Ｌｉａｎｇ ａｎｄ Ｃｈｅｎ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐａｔｅｎｔｓ（２００１）１１（６）：９８１－９８６に記載されているものなどの、速溶性、速崩壊性剤形にも使用されてもよい。

【０１２０】

錠剤剤形の場合、用量に応じて、医薬品有効成分（ＡＰＩ）は、剤形の約１ｗｔ％～約８０ｗｔ％、またはより典型的には剤形の約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％を構成してもよい。ＡＰＩに加えて、錠剤は、１種以上の崩壊剤、結合剤、希釈剤、界面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、酸化防止剤、着色剤、香味剤、保存剤、及び矯味剤を含んでもよい。崩壊剤の例として、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、C_{1-6}アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は、剤形の約１ｗｔ％～約２５ｗｔ％、または約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％までを構成するであろう。

【０１２１】

結合剤は一般に、錠剤製剤に凝集性を与えるために使用される。適切な結合剤として、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然及び合成のゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤はまた、希釈剤、例えば、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、及びリン酸水素カルシウム二水和物を含有してもよい。

【０１２２】

錠剤はまた、界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート８０、ならびに流動促進剤、例えば、二酸化ケイ素及びタルクを含んでもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の約０．２ｗｔ％～約５ｗｔ％を構成してもよく、流動促進剤は、錠剤の約０．２ｗｔ％～約１ｗｔ％を構成してもよい。

【０１２３】

錠剤はまた、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物を含有してもよい。滑沢剤は、錠剤の約０．２５ｗｔ％

～約１０ｗｔ％、または約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％を構成してもよい。
【０１２４】
錠剤用ブレンドを直接またはローラー圧縮によって圧縮して、錠剤を形成してもよい。錠剤用ブレンドまたはブレンドの一部は、代替的に、錠剤化の前に湿式造粒、乾式造粒、もしくは溶融造粒、溶融凝結、または押出成形されてもよい。所望であれば、ブレンドする前に、成分の１種以上は、ふるい分けもしくは粉砕、またはその両方によって分粒されてもよい。最終的な剤形は、１つ以上の層を含んでよく、コーティングされてもコーティングされなくてもよく、カプセル封入されてもよい。例示的な錠剤は、約８０ｗｔ％までのＡＰＩ、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の結合剤、約０ｗｔ％～約８５ｗｔ％の希釈剤、約２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の崩壊剤、及び約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の滑沢剤を含有してもよい。ブレンディング、造粒、粉砕、ふるい分け、錠剤化、コーティングの考察、ならびに薬物製品を調製するための代替技法の説明については、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ（ｅｄ．），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．，２０００）；Ｈ．Ａ．Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｖｏｌ．１－３（２ｄ ｅｄ．，１９９０）；及びＤ．Ｋ．Ｐａｒｉｋｈ＆Ｃ．Ｋ．Ｐａｒｉｋｈ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｇｒａｎｕｌａｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．８１（１９９７）を参照されたい。
【０１２５】
ヒトまたは動物用で使用するための消耗型経口フィルム剤は、速溶性または粘膜粘着性であり得る、柔軟な水溶性または水膨潤性の薄膜剤形である。ＡＰＩに加えて、典型的なフィルム剤は、１種以上のフィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、湿潤剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調整剤、及び溶媒を含む。他のフィルム成分として、酸化防止剤、着色剤、香味料及び香味増強剤、保存剤、唾液刺激剤、清涼剤、共溶媒（油が含まれる）、軟化剤、増量剤、消泡剤、界面活性剤、ならびに矯味剤を挙げることができる。製剤の一部の成分は、２つ以上の機能を実行し得る。
【０１２６】
投薬要件に加えて、フィルム剤中のＡＰＩの量は、その溶解度に依存し得る。水溶性である場合、ＡＰＩは、典型的には、フィルム剤中の非溶媒成分（溶質）の約１ｗｔ％～約８０ｗｔ％、またはフィルム剤中の溶質の約２０ｗｔ％～約５０ｗｔ％を構成するであろう。それより溶解性の低いＡＰＩは、組成物のより大きな割合を構成してもよく、典型的にはフィルム剤中の非溶媒成分の約８８ｗｔ％まで構成してもよい。
【０１２７】
フィルム形成ポリマーは、天然多糖類、タンパク質、または合成親水コロイドから選択されてもよく、典型的には、フィルムの約０．０１ｗｔ％～約９９ｗｔ％または約３０ｗｔ％～約８０ｗｔ％を構成する。
【０１２８】
フィルム剤形は、典型的には、剥離可能な裏打ち用の支持体または紙の上にコーティングされた薄い水性フィルムの蒸発乾燥によって調製され、それは、乾燥オーブンまたはトンネル中（例えば、コーティングと乾燥を組み合わせた装置中）、凍結乾燥機器中、または真空オーブン中で実施されてもよい。
【０１２９】
経口投与に有用な固形製剤として、即時放出製剤及び放出調整製剤を挙げることができる。放出調整製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、放出制御、標的化放出、及びプログラム放出が含まれる。適切な放出調整製剤の概略説明については、米国特許第６，１０６，８６４号を参照されたい。他の有用な放出技法、例えば、高エネルギー分散ならびに浸透圧性及びコーティング粒子の詳細については、Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｏｎ－ｌｉｎｅ（２００１）２５（２）：１－１４を参照されたい。

【０１３０】
式１の化合物はまた、対象の血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与されてもよい。非経口投与に適した技法として、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、及び皮下投与が挙げられる。非経口投与に適したデバイスとして、有針（マイクロニードルを含めた）注射器、無針注射器、及び点滴デバイスが挙げられる。
【０１３１】
非経口製剤は、典型的には水溶液であり、これは、塩、炭水化物、及び緩衝剤（例えば、約３～約９のｐＨ）などの賦形剤を含有し得る。しかしながら、いくつかの用途では、式１の化合物は、滅菌された非水溶液として、または滅菌された発熱性物質除去水などの適切なビヒクルと共に使用される乾燥形態として、より適切に製剤化することができる。滅菌条件下での非経口製剤の調製（例えば凍結乾燥による）は、標準的な医薬的技法を使用して容易に達成することができる。
【０１３２】
非経口溶液の調製において使用される化合物の溶解度は、溶解促進剤の組み込みなどの適正な製剤技法の使用によって増大させることができる。非経口投与のための製剤は、即時放出及び／または放出調整されるように製剤化されてもよい。放出調整製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、放出制御、標的化放出、及びプログラム放出が含まれる。よって、式１の化合物は、活性化合物の放出調整をもたらす埋込デポーとして投与するための、懸濁液、固体、半固体、または揺変性液体として製剤化され得る。そのような製剤の例として、薬物でコーティングされたステント、ならびに薬物を担持したポリ（ＤＬ－乳酸－グリコール酸）共重合体（ＰＧＬＡ）マイクロスフェアを含む半固体及び懸濁液が挙げられる。
【０１３３】
式１の化合物はまた、皮膚または粘膜に、局所投与、皮内投与、または経皮投与されてもよい。この目的のための典型的な製剤として、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、粉剤、包帯剤、泡沫剤、フィルム剤、皮膚用貼付剤、ウエファー、埋込体、スポンジ、繊維、包帯、及びマイクロエマルションが挙げられる。リポソームも使用されてもよい。典型的な担体として、アルコール、水、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールが挙げられる。局所製剤は、浸透促進剤も含んでもよい。例えば、Ｆｉｎｎｉｎ ａｎｄ Ｍｏｒｇａｎ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．８８（１０）：９５５－９５８（１９９９）を参照されたい。
【０１３４】
他の局所投与の手段として、電気穿孔、イオン導入、音波導入、超音波導入、及びマイクロニードルまたは無針（例えば、Ｐｏｗｄｅｒｊｅｃｔ（商標）及びＢｉｏｊｅｃｔ（商標））での注射による送達が挙げられる。局所投与のための製剤は、上記のように即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。
【０１３５】
式１の化合物はまた、鼻腔内にまたは吸入によって、典型的には乾燥粉末、エアロゾルスプレー、または点鼻薬の形態で投与されてもよい。乾燥粉末を投与するために吸入器が使用されてもよく、乾燥粉末は、ＡＰＩのみ、ＡＰＩとラクトースなどの希釈剤との粉末ブレンド、またはＡＰＩとホスファチジルコリンなどのリン脂質とを含む混合成分粒子を含む。鼻腔内に使用する場合、該粉末は、生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含んでもよい。加圧容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー、またはネブライザーを使用して、溶液または懸濁液からエアロゾルスプレーを生成してもよく、該溶液または懸濁液は、ＡＰＩと、ＡＰＩを分散、可溶化、またはその放出を広げるための１種以上の薬剤（例えば、水を含むまたは含まないＥｔＯＨ）と、噴射剤として機能する１種以上の溶媒（例えば、１，１，１，２－テトラフルオロエタンまたは１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパン）と、任意選択による界面活性剤、例えば、ソルビタント

リオレエート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸とを含む。微細なミストを生成するために、電気流体力学を使用するアトマイザーが使用されてもよい。

【０１３６】

乾燥粉末または懸濁液製剤での使用の前に、薬物製品は通常、吸入による送達に適した粒径（典型的には、体積を基準にして９０％の粒子が５ミクロン未満の最大寸法を有する）まで微粉砕される。これは、スパイラルジェットミル、流動床ジェットミル、超臨界流体加工、高圧ホモジナイゼーション、または噴霧乾燥などの任意の適正なサイズリダクション方法によって達成することができる。

【０１３７】

吸入器または注入器において使用するためのカプセル、ブリスター、及びカートリッジ（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製されたもの）は、活性化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、及びＬ－ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調整剤の粉末混合物を含有するように製剤化されてもよい。ラクトースは、無水物であっても一水和物であってもよい。他の適切な賦形剤として、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、及びトレハロースが挙げられる。

【０１３８】

電気流体力学を使用して微細なミストを生成するアトマイザーに使用するのに適した溶液製剤は、作動１回当たり約１μｇ～約２０ｍｇのＡＰＩを含有してもよく、作動量は、約１μＬから約１００μＬまで変動し得る。典型的な製剤は、式１の化合物の１種以上、プロピレングリコール、滅菌水、ＥｔＯＨ、及びＮａＣｌを含んでもよい。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替的な溶媒として、グリセロール及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１３９】

吸入投与、鼻腔内投与、またはその両方のための製剤は、例えばＰＧＬＡを使用して、即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。そのような吸入／鼻腔内投与が意図される製剤には、適切な香味料、例えば、メントール及びレボメントール、または適切な甘味料、例えば、サッカリンもしくはサッカリンナトリウムが添加されてよい。

【０１４０】

乾燥粉末吸入器及びエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するバルブを利用することによって決定される。該単位は、典型的には、約１０μｇ～約１０００μｇのＡＰＩを含有する計量用量または「一吹き」を投与するように定められる。全体的な日用量は、典型的には、約１００μｇ～約１０ｍｇの範囲であり、これは、単回用量で投与されてもよいし、またはより通常には１日を通して分割された用量で投与されてもよい。

【０１４１】

活性化合物は、例えば、坐薬、ペッサリー、または浣腸の形態で、直腸投与または膣内投与されてもよい。カカオバターは従来型の坐薬基剤であるが、適正であれば様々な代替物を使用してもよい。直腸または膣内投与のための製剤は、上記のように即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。

【０１４２】

式１の化合物は、典型的には、ｐＨ調整された等張の滅菌生理食塩水中の微粉化された懸濁液または溶液の液滴の形態で、眼または耳に直接投与されてもよい。眼及び耳への投与に適した他の製剤として、軟膏剤、ゲル剤、生分解性の埋込体（例えば吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）、非生分解性の埋込体（例えばシリコーン）、ウエファー、レンズ、及びニオソームまたはリポソームなどの微粒子または小胞系が挙げられる。該製剤は、１種以上のポリマー及び保存剤、例えば塩化ベンザルコニウムを含んでもよい。典型的なポリマーとして、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース）、及びヘテロ多糖ポリマー（例えば、ゲラン（ｇｅｌａｎ）ゴム）

が挙げられる。そのような製剤はまた、イオン導入によって送達されてもよい。眼または耳への投与のための製剤は、上記のように即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。

【０１４３】

式１の化合物は、それらの溶解度、溶解速度、矯味性、生物学的利用率、または安定性を改善するために、シクロデキストリン及びその誘導体、ならびにポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性巨大分子実体と組み合わせてもよい。例えば、ＡＰＩ－シクロデキストリン複合体は一般に、ほとんどの剤形及び投与経路に有用である。包接複合体及び非包接複合体の両方が使用されてもよい。ＡＰＩとの直接的な複合体形成の代替として、シクロデキストリンは、補助的な添加剤として、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用されてもよい。アルファ－、ベーター、及びガンマ－シクロデキストリンは、これらの目的のために汎用される。例えば、ＷＯ９１／１１１７２、ＷＯ９４／０２５１８、及びＷＯ９８／５５１４８を参照されたい。

【０１４４】

上で述べたように、上で具体的に名前を挙げた化合物を含めた式１の１種以上の化合物ならびに医薬として活性なその複合体、塩、溶媒和物、及び水和物は、互いに、または他の活性な医薬として活性な化合物の１種以上と組み合わせて、様々な疾患、状態、及び障害を治療することができる。そのような場合、活性化合物は、上記のように単一剤形に組み合わせても、組成物の同時投与に適したキットの形態で提供されてもよい。キットは、（１）少なくとも１つが式１の化合物を含有する、２つ以上の異なる医薬組成物と、（２）２つの医薬組成物を別々に保持するためのデバイス（例えば、分割されたボトルまたは分割されたホイルパケット）とを含む。そのようなキットの例は、錠剤やカプセル剤の包装に使用される普通のブリスターパックである。キットは、異なるタイプの剤形（例えば、経口及び非経口）を投与するのに、または異なる医薬組成物を別々の投薬間隔で投与するのに、または異なる医薬組成物を互いに対して用量設定するのに適している。患者のコンプライアンスを支援するために、キットは典型的には投与の説明書を含み、記憶補助を提供することができる。

【０１４５】

ヒト患者に投与する場合、特許請求及び開示される化合物の総日用量は、投与経路に応じて、典型的には約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇの範囲である。例えば、経口投与は、約１ｍｇ～約３０００ｍｇの総日用量を必要とすることがあるが、静脈内投与は、約０．１ｍｇ～約３００ｍｇの総日用量しか必要としないことがある。総日用量は、単回用量で投与されても分割用量で投与されてよく、医師の裁量で、上で示した典型的な範囲から外れてもよい。これらの投薬量は、体重が約６０ｋｇ～約７０ｋｇの平均的なヒト対象に基づいているが、体重がこの体重範囲外である患者（例えば乳児）の場合でも、医師であれば適正な用量を決定することができるであろう。

【０１４６】

上で述べたように、式１の化合物は、ＳＳＴＲ４の活性化が適応となる疾患、障害、及び状態を治療するために使用することができる。そのような疾患、障害、及び状態は一般に、ＳＳＴＲ４の活性化が治療上の利益をもたらす、対象におけるいずれかの不健康または異常な事態に関係する。より詳細には、式１の化合物は、ＣＮＳの疾患、障害、または状態を治療するために使用することができ、それらとして、アルツハイマー病、ならびに１つ以上の医学的状態に関連する他の形態の認知症（すなわち、重症または軽症の神経認知障害）、例えば、前頭側頭葉変性症、レビー小体病、血管疾患、外傷性脳障害、物質または医薬物の使用、ＨＩＶ感染症、プリオン病、パーキンソン病、及びハンチントン病が挙げられる。式１の化合物はまた、うつ病、統合失調症、双極性障害、及び自閉症に関連する重症または軽症の神経認知障害を治療するために使用することができる。加えて、式１の化合物は、不安症の治療及びてんかんの治療に使用することができる。式１の化合物は、疼痛を治療するためにも使用することができる。

【０１４７】

特許請求され、開示される化合物は、ＳＳＴＲ４が適応となる１つ以上の障害、疾患または状態を治療するために、１種以上の他の薬理学的に活性な化合物または療法と組み合わされてもよい。そのような組み合わせは、副作用の減少、医療サービスを十分に受けていない患者集団に対する治療能力の改善、または相乗活性を含めた、有意な治療上の利点をもたらす可能性がある。例えば、上で具体的に名前を挙げた化合物を含めた式１の化合物、ならびに医薬として許容されるその複合体、塩、溶媒和物及び水和物は、アルツハイマー病を治療するための１種以上の化合物または療法と組み合わせて、同時に、逐次的に、または別々に投与されてもよい。そのような化合物または療法として、ベータセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ、例えば、アパゾン、アスピリン、セレコキシブ、ジクロフェナク（ミソプロストールを有するまたは有さない）、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸コリン及びマグネシウム、サルサレート、ならびにスリンダク）、ビタミンＥ、及び抗アミロイド抗体が挙げられる。アルツハイマー病を治療するために使用される化合物の具体例として、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチン、及びガランタミンが挙げられる。

【０１４８】

認知を改善するために使用される薬物に加えて、式１の化合物は、鎮静剤、睡眠薬、抗不安薬、統合失調症治療薬、精神安定剤、及びアルツハイマー病の治療に使用される他の医薬物と組み合わせてもよい。例えば、式１の化合物は、うつ病及び／または統合失調症を治療するための１種以上の薬剤（抗うつ薬及び／または非定型もしくは定型統合失調症治療薬）と組み合わせてもよく、それらとして、アミトリプチリン、アモキサピン、アリピプラゾール、アセナピン、ブプロピオン、クロルジアゼポキシド、シタロプラム、クロルプロマジン、クロザピン、デシプラミン、デスベンラファキシン、ドキセピン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルオキセチン、フルフェナジン、ハロペリドール、イロペリドン、イミプラミン、イソカルボキサジド、ラモトリギン、レボミルナシプラン、ルラシドン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、オランザピン、パリペリドン、パロキセチン、ペルフェナジン、フェネルジン、プロトリプチリン、クエチアピン、リスペリドン、セレギリン、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファキシン、ビラゾドン、及びボルチオキセチン、及びジプラシドンが挙げられる。

【０１４９】

同様に、式１の化合物は、不安症を治療するための１種以上の薬剤（抗不安薬）と組み合わせてもよく、それらとして、ベンゾジアゼピン（アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバゼパム、クロナゼパム、クロラゼペート、ジアゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム）、抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン）、非ベンゾジアゼピン（エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、及びゾピクロン）、及びブスピロンが挙げられる。

【０１５０】

式１の化合物はまた、てんかんを治療するための１種以上の薬剤（抗てんかん薬または抗けいれん薬）と組み合わせてもよく、それらとして、アセタゾラミド、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸エステル、エトスクシミド、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チアガビン、トピラメート、ビガバトリン、及びゾニサミドが挙げられる。

【０１５１】

生物学的活性

【０１５２】

ＳＳＴＲ４に関する式１の化合物の生物学的活性は、以下のｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏでの方法を使用して決定することができる。

【０１５３】

ＳＳＴＲ４を過剰発現する細胞におけるフォルスコリン刺激ｃＡＭＰの阻害

【０１５４】

この細胞ベースのアッセイは、ＳＳＴＲ４を過剰発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞においてフォルスコリン刺激ｃＡＭＰを阻害する化合物の能力を測定する。ＳＳＴＲ４を過剰発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞（ＣＨＯ－ＳＳＴＲ４）は、ＤｉｓｃｏｖｅＲｘから購入する（製品コード９５－００５９Ｃ２）。ＣＨＯ－ＳＳＴＲ４細胞を、１０％ウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、１％Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、及び８００μｇ／ｍＬのＧ４１８（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を有するＦ１２Ｋ培地で維持する。アッセイを実行するために、白色の３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ ３５７０）内でウェル当たり３０００個の細胞を５０μＬの完全培地中にプレーティングし、細胞を、３７℃、５％CO_2のインキュベーター内で１６時間付着させる。翌日、細胞から培養液を除去し、細胞をクレブスリンガー緩衝液（ＺｅｎＢｉｏ、ＫＲＢ－１０００ｍＬ）で洗浄する（添加し、次いで除去する）。試験化合物をＤＭＳＯに懸濁し、刺激緩衝液（クレブスリンガー緩衝液＋０．５％ＢＳＡ（Ｒｏｃｈｅ）、３００μＭ ＩＢＭＸ（Ｓｉｇｍａ）、及び３５０ｎＭフォルスコリン（Ｓｉｇｍａ））で希釈する。細胞を、１０μＬの化合物／刺激緩衝液中で３０分間室温でインキュベートする。細胞のｃＡＭＰレベルは、ＨＴＲＦ ＬＡＮＣＥ Ｕｌｔｒａ ｃＡＭＰキット（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、カタログ番号ＴＲＦ０２６４）で検出する。

【０１５５】

アッセイは、製造業者の使用説明書に従って実行する。希釈したＥｕ－Ｗ８０４４標識ストレプトアビジン（希釈：ｃＡＭＰ検出緩衝液中１：５０）５μＬを各ウェルに添加する。次いで、希釈したビオチンｃＡＭＰ（希釈：ｃＡＭＰ検出緩衝液中１：１５０）５μＬを各ウェルに添加する。プレートに蓋をして、室温で６０分間、振盪機上でインキュベートする。ＨＴＲＦ（６６５ｎｍ／６１５ｎｍ）を、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＥＮＶＩＳＩＯＮプレートリーダーで読み取る。pEC_{50}値は、Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｄａｔａ ＭａｎａｇｅｍｅｎｔのＡｃｔｉｖｉｔｙ Ｂａｓｅを使用して生成する。

【０１５６】

ＳＳＴＲ４ Ｉ－１２５ソマトスタチン競合結合アッセイ

【０１５７】

この膜ベースのアッセイは、ＳＳＴＲ４を過剰発現するＣＨＯ－Ｋ１からの膜においてＩ－１２５標識ソマトスタチンのＳＳＴＲ４への結合を競合的に阻害する化合物の能力を測定する。ＳＳＴＲ４を過剰発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞からの膜は、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒから購入する（カタログ番号ＥＳ－５２４－Ｍ４００ＵＡ）。試験化合物をＤＭＳＯに懸濁し、次いでアッセイ緩衝液（２５ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ $CaCl_2$、０．５％ＢＳＡ）＋０．２ｎＭ Ｉ－１２５標識ソマトスタチン（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒカタログ番号ＮＥＸ３８９）で希釈する。９６ウェルのポリプロピレンプレートに、化合物／Ｉ－１２５ソマトスタチンを含むアッセイ緩衝液５０μＬをウェルごとに添加する。次いで、ＳＳＴＲ４膜１μｇを含むアッセイ緩衝液５０μＬをウェルごとに添加する。プレートを室温で６０分間インキュベートする。ＦｉｌｔｅｒＭａｔ Ａフィルター（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒカタログ番号１４５０－４２１）を、０．５％ＰＥＩ（Ｓｉｇｍａカタログ番号Ｐ３１４３）に予浸する。アッセイプレートの内容物をＴｏｍＴｅｃｈハーベスターでフィルターに移し、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１００ｍＭ ＮａＣｌで５回洗浄する。フィルターをマイクロ波オーブンで乾燥し、次いで、シンチレーターシート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒカタログ番号１４５０－４４１）を含有する試料袋に移す。ヒートブロックを使用して、シンチレーターシートをフィルターに融着させる。次いでフィルターをＭｉｃｒｏＢｅｔａシンチレーションカウンター内で読み取る。結合Ｋｉ曲線は、Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｄａｔａ Ｍａｎａｇｅｍｅｎ

tのActivity Baseを使用して生成し、結果をpIC$_{50}$として報告する。

【0158】

SSTR1に対する選択性のためのSSTR1 I-125ソマトスタチン競合結合アッセイ

【0159】

この膜ベースのアッセイは、SSTR1を過剰発現するCHO-K1からの膜においてI-125標識ソマトスタチンのSSTR1への結合を競合的に阻害する化合物の能力を測定する。SSTR1を過剰発現するCHO-K1細胞からの膜は、Perkin Elmerから購入する（カタログ番号ES-520-M400UA）。試験化合物をDMSOに懸濁し、次いでアッセイ緩衝液（25mM HEPES pH7.4、10mM MgCl$_2$、1mM CaCl$_2$、0.5%BSA）+0.4nM I-125標識ソマトスタチン（Perkin Elmerカタログ番号NEX389）で希釈する。96ウェルのポリプロピレンプレートに、化合物／I-125ソマトスタチンを含むアッセイ緩衝液50μLをウェルごとに添加する。次いで、SSTR1膜10μgを含むアッセイ緩衝液50μLをウェルごとに添加する。プレートを室温で60分間インキュベートする。FilterMat Aフィルター（Perkin Elmerカタログ番号1450-421）を、0.5%PEI（Sigmaカタログ番号P3143）に予浸する。アッセイプレートの内容物をTomTechハーベスターでフィルターに移し、20mM HEPES、100mM NaClで5回洗浄する。フィルターをマイクロ波オーブンで乾燥し、次いで、シンチレーターシート（Perkin Elmerカタログ番号1450-441）を含有する試料袋に移す。ヒートブロックを使用して、シンチレーターシートをフィルターに融着させる。次いでフィルターをMicroBetaシンチレーションカウンター内で読み取る。結合Ki曲線は、Screening Data ManagementのActivity Baseを使用して生成し、結果をpIC$_{50}$として報告する。

【0160】

以下のin vitroアッセイを使用して、式1の化合物が血液脳関門を通ってCNSに進入する能力を評価することができる。

【0161】

LLC-PK1アッセイ（見かけの透過性及び排出比として報告）

【0162】

Lilly Laboratories & Companyブタ腎細胞（LLC-PK1）に多剤耐性タンパク質1（MDR1）をトランスフェクトし、Gibco Media 199（Fisher Scientificカタログ番号11150067）において供給者の指示に従って維持する。Medium 199に、10%の加熱不活性化ウシ胎児血清（Gibcoカタログ番号16000-044）、0.5mg／mLのGeneticin（Gibco番号10131035）及びコルヒチン200nM（P-gpの誘導剤、Sigmaカタログ番号C9754）を加える。細胞を、HTS-Transwell-96プレート（0.4μm孔径、Corningカタログ番号3381）の頂端側に、それぞれ頂端側及び基底側ウェルに75μL及び250μLのMedia 199を用いて、1ウェル当たり6.25×10^{3}細胞の密度で播種し、37℃／5%CO$_2$でインキュベートする。72時間後に頂端側及び基底側コンパートメント内の新鮮なMedium 199培地を交換し、実験のインキュベーションを開始する前に、細胞を144時間単層へと増殖させた。インキュベーションは、1%ウシ血清アルブミン（Sigma、カタログ番号A9418）及び10mM HEPES（Fisher Scientific、カタログ番号15630080）を含むpH7.4のMedia 199（Fisher Scientificカタログ番号11150067）中で実施する。Media 199を除去し、細胞を温かい（37℃）Media 199ですすぐ。基質濃度1μMの試験化合物（0.1%v／v DMSO）を含むMedia 199を頂端側または基底側コンパートメントのいずれか（それぞれ、75μLまたは250μL）に添加し、ブランクMedia 199を試験化合物を欠くコンパートメントに単一検体で

添加する。細胞を３７℃／５％CO_2で１２０分間インキュベートする。インキュベーション期間の終わりに、５０μＬのサンプルを各レシーバコンパートメントから取り出し、１００μＬのアセトニトリル（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号Ａ９９６ＳＫ４）＋１００ｎｇ／ｍＬのジクロフェナク（内部標準、Ｓｉｇｍａ番号１５３０７－７９－６）で希釈する。サンプルを２０００ＲＣＦ、４℃で１０分間遠心分離した後、上清の７５μＬを新しいマイクロプレートに移し、７５μＬのＨＰＬＣグレードの水（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号Ｗ６４）で希釈する。Ｋｉｎｅｔｉｘ　２．１×５０ｍｍ　Ｃ１８　１００Åカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、カタログ番号００Ｂ－４６０５－ＡＮ）を通した試験物の検出のために最適化された高速液体クロマトグラフィーポンプ機器に結合されたＡＢＳｃｉｅｘトリプル四重極質量分析計において多重反応モニタリングを使用してサンプルを分析する。

【０１６３】

見かけの透過性（P_{app}）値及び排出比は、以下の式を使用して計算する：

【０１６４】

【数１】

$$P_{app\ A-B}\left(nm\times 秒^{-1}\right)=\frac{Conc_{BL}\times 0.25\times 10000}{A\times t\times 10};$$

$$P_{app\ B-A}\left(nm\times 秒^{-1}\right)=\frac{Conc_{AP}\times 0.075\times 10000}{A\times t\times 10};$$

$$ER=\frac{P_{app\ B-A}}{P_{app\ A-B}};$$

【０１６５】

式中、$P_{app\,A-B}$は、頂端側ウェルから基底側ウェルへの見かけの透過性であり、$P_{app\,B-A}$は、基底側ウェルから頂端側ウェルへの見かけの透過性であり、$Conc_{BL}$は、基底側ウェル濃度であり、$Conc_{AP}$は、頂端側ウェル濃度であり、Ａは、ウェル表面積（cm^2）であり、上記のアッセイでは０．１４３cm^2であり、ｔは、インキュベーション時間（秒）であり、上記のアッセイでは７２００秒であり、ＥＲは、Ｐ－ｇｐによる排出比である。

【実施例】

【０１６６】

以下の実施例は、例示的かつ非限定的であることを意図しており、本発明の特定の実施形態を表すものである。

【０１６７】

以下の実施例における化合物の多くについて、^{1}Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを得た。特徴的な化学シフト（δ）は、ｓ（一重項）、ｄ（二重項）、ｔ（三重項）、ｑ（四重項）、ｍ（多重項）、及びｂｒ（広域）を含めた、主要ピークの呼称を表す従来の略語を使用し、テトラメチルシランから低磁場を百万分率で示す。次の略語を一般的な溶媒に使用する：$CDCl_3$（重水素化クロロホルム）、ＤＭＳＯ－d_6（重水素化ジメチルスルホキシド）、CD_3OD（重水素化メタノール）、CD_3CN（重水素化アセトニトリル）、及びＴＨＦ－d_8（重水素化テトラヒドロフラン）。質量スペクトル（$[M+H]^+$についてのｍ／ｚ）は、エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ－ＭＳ）または大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ－ＭＳ）質量分析法のいずれかを使用して記録した。

【０１６８】

示されている場合、ある特定の調製及び実施例の生成物は、マストリガーＨＰＬＣ、フラッシュクロマトグラフィー、分取ＴＬＣまたはＳＦＣによって精製される。逆相クロマトグラフィーは、典型的には、カラム（例えば、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（

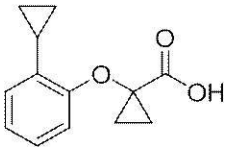
登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、内径３０ｍｍ×１００ｍｍ）で、ＡＣＮ及び水（それぞれ０．０３５％及び０．０５％のトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）を含有する）の移動相で溶出する酸性条件下（「酸モード」）、または水及び２０／８０（ｖ／ｖ）水／アセトニトリル（両方とも１０ｍＭ　NH_4HCO_3（ｐＨ９．５～１０）を含有する）の移動相で溶出する塩基性条件下（「塩基モード」）で実施する。分取ＴＬＣは、典型的には、シリカゲル６０F_{254}プレートで実施する。調製及び実施例は、ＳＦＣを用いて鏡像異性体を分離することがある。クロマトグラフィーによって分離した後、溶媒を除去し、遠心エバポレーター（例えば、ＧｅｎｅＶａｃ（商標））、ロータリーエバポレーター、真空フラスコなどで乾燥することによって生成物を得る。不活性（例えば、窒素）または反応性（例えば、H_2）雰囲気中での反応は、典型的には約１気圧（１４．７ｐｓｉ）の圧力で実施する。

【０１６９】

調製１：１－（２－シクロプロピルフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【０１７０】

【化３】

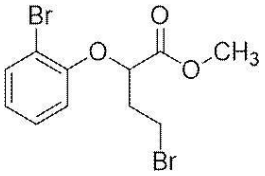


【０１７１】

ステップＡ：４－ブロモ－２－（２－ブロモフェノキシ）ブタン酸メチル

【０１７２】

【化４】



【０１７３】

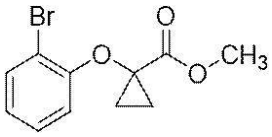
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－ブロモフェノール（５．００ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）、２，４－ジブロモブタン酸メチル（９．０１ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（７．９９ｇ、５７．８ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気し、窒素（３回）でパージした後、窒素雰囲気下、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製残留物を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃのグラジエント（１：０から１０：１）を使用したシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色の油として得た（８．３ｇ、８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ　２．４３－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．６５（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１７４】

ステップＢ：１－（２－ブロモフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル

【０１７５】

【化５】



【０１７６】

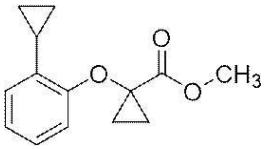
ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２－ブロモフェノキシ）ブタン酸メチル（８．３ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）の溶液にＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、５２ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を、窒素下、－７８℃で２時間撹拌した後、NH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製残留物を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃのグラジエント（１：０から１０：１）を使用したシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色の油として得た（５．０５ｇ、７９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ １．３６ － １．４１ （ｍ，２ Ｈ），１．６３ － １．６９ （ｍ，２ Ｈ），３．７３ （ｓ，３ Ｈ），６．８４ － ６．９０ （ｍ，１ Ｈ），６．９５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，１．０ Ｈｚ，１ Ｈ），７．２０ － ７．２５ （ｍ，１ Ｈ），７．５３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．９，１．４ Ｈｚ，１ Ｈ）。

【０１７７】

ステップＣ：１－（２－シクロプロピルフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル

【０１７８】

【化６】



【０１７９】

トルエン（１０ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の１－（２－ブロモフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（０．５００ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（２３８ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（４１．４ｍｇ、１８４μｍｏｌ）、PCy_3（５１．７ｍｇ、１８４μｍｏｌ）及びK_3PO_4（１．３７ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気し、窒素（３回）でパージした後、窒素雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製残留物を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃのグラジエント（１：０から２０：１）を使用したシリカカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を淡黄色の油として得た（４００ｍｇ、収率８４％、純度９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ０．５９ － ０．６６ （ｍ，２ Ｈ），０．８７ － ０．９４ （ｍ，２ Ｈ），１．３０ － １．３７ （ｍ，２ Ｈ），１．６０ － １．６７ （ｍ，２ Ｈ），２．０７ － ２．１８ （ｍ，１ Ｈ），３．７４ （ｓ，３ Ｈ），６．８１ － ６．９５ （ｍ，３ Ｈ），７．０３ － ７．１１ （ｍ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２３３．２。

【０１８０】

ステップＤ：１－（２－シクロプロピルフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【０１８１】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－（２－シクロプロピルフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、$LiOH.H_2O$水溶液（１．５Ｍ、３．１５ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹

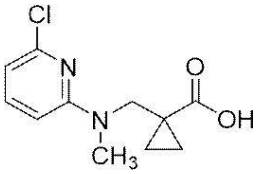
拌した後、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。水層を２ＭのＨＣｌでｐＨ４に酸性化した後、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮して、表題化合物を淡黄色の固体として得た（２３０．２ｍｇ、収率６５％、純度９５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．６０ － ０．６７ （ｍ， ２ Ｈ）， ０．８７ － ０．９３ （ｍ， ２ Ｈ）， １．３８ － １．４５ （ｍ， ２ Ｈ）， １．６７ － １．７５ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．０６ － ２．１６ （ｍ， １ Ｈ）， ６．８２ － ６．８７ （ｍ， １ Ｈ）， ６．８８ － ６．９７ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．０５ － ７．１３ （ｍ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２１９．１。

【０１８２】

調製２：１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸

【０１８３】

【化７】

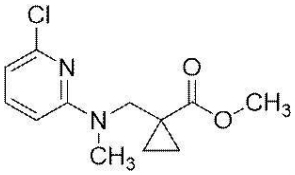


【０１８４】

ステップＡ：１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル

【０１８５】

【化８】



【０１８６】

４０ｍＬバイアル中で、６－クロロ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶解させ、無色の溶液を得た。水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、０．０４２ｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて１－（ブロモメチル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（０．１６２ｇ、０．８４１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を褐色のシロップとして得た（０．１７９ｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２５５．１。

【０１８７】

ステップＢ：１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸

【０１８８】

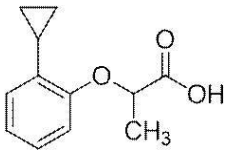
４０ｍＬバイアル中で、粗製１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（０．１７９ｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）をジオキサン（４ｍＬ）中の水酸化リチウム水溶液（２Ｍ、１．４０ｍＬ、２．８０ｍｍｏｌ）と混合して、無色の溶液を得た。混合物を室温で一晩撹拌した後、ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を淡褐色のシロップとして得た（０．１１８ｇ、７０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２４１．１。

【０１８９】

調製３：２－（２－シクロプロピルフェノキシ）プロパン酸

【０１９０】

【化９】

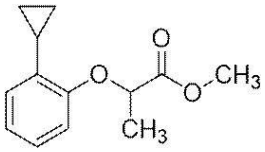


【０１９１】

ステップＡ：２－（２－シクロプロピルフェノキシ）プロパン酸メチル

【０１９２】

【化１０】



【０１９３】

１００ｍＬの丸底フラスコ中で、２－シクロプロピルフェノール（０．２００ｇ、１．４９１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．６１８ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）中で混合して、白色の懸濁液を得た。２－クロロプロパン酸メチル（０．２１９ｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を、ヘプタン中０～２０％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、表題化合物を無色の油として得た（３０７ｍｇ、９４％）。

【０１９４】

ステップＢ：２－（２－シクロプロピルフェノキシ）プロパン酸

【０１９５】

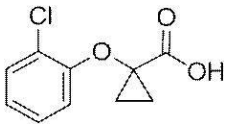
１２５ｍＬの梨型フラスコ中で、２－（２－シクロプロピルフェノキシ）プロパン酸メチル（０．３０７ｇ、１．３９４ｍｍｏｌ）及び水酸化リチウム水溶液（２Ｍ、２．７９ｍＬ、５．５８ｍｍｏｌ）をジオキサン（８ｍＬ）中で混合して、無色の溶液を得た。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、ＨＣｌ水溶液で酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た（２１８ｍｇ、７６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ $[M-CO_2H]^+$ １６１．２。

【０１９６】

調製４：１－（２－クロロフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【０１９７】

【化１１】



【０１９８】

２５０ｍＬの丸底フラスコ中で、１－（２－クロロフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸メチル（１．００ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）をジオキサン（１６ｍＬ）に溶解させて、無色の溶液を得た。水酸化リチウム水溶液（２Ｍ、８．８２ｍＬ、１７．６５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で４時間撹拌した後、ＨＣｌ水溶液で酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を

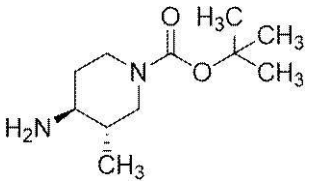
白色の固体として得た（０．６６ｇ、７０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ－ＣＯ$_2$Ｈ］$^+$ １６６．９。

【０１９９】

調製５：（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２００】

【化１２】

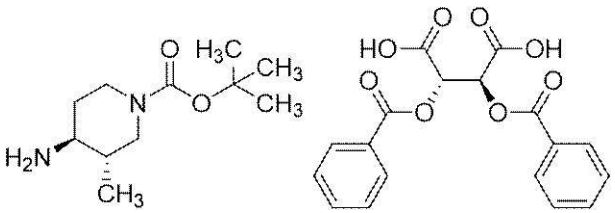


【０２０１】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ビス（ベンゾイルオキシ）コハク酸

【０２０２】

【化１３】



【０２０３】

室温のＭｅＯＨ（１２００ｍＬ）中のトランス－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｇ、５６０ｍｍｏｌ）の溶液にＭｅＯＨ（６００ｍＬ）中のジベンゾイル－Ｄ－酒石酸（２０１ｇ、５６０ｍｍｏｌ）を添加した。添加は発熱を伴った（２２℃から２９℃）。種結晶（約１ｍｇ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。得られたスラリーを濾過し、ＭｅＯＨ（３６０ｍＬ、置換洗浄）で洗浄した後、室温で吸引乾燥し、表題の錯体を得た（１１１ｇ、３５％、誘導体化により８８．２％ｅｅ）。その物質をＥｔＯＨから繰り返し再結晶化させて、ｅｅが増加した表題の錯体を得た（７３．６ｇ、９８．４％ｅｅ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ｐｐｍ ０．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ， ３ Ｈ）， １．２０ － １．５７ （ｍ， １１ Ｈ）， １．８６ （ｂｒ ｄｄ， Ｊ ＝ １２．８， ３．３ Ｈｚ， １ Ｈ）， ２．２３ － ２．４８ （ｍ， １ Ｈ）， ２．５５ － ２．５６ （ｍ， １ Ｈ）， ２．７８ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ３．６６ － ３．９５ （ｍ， ２ Ｈ）， ５．６５ （ｓ， ２ Ｈ）， ７．４０ － ７．５６ （ｍ， ４ Ｈ）， ７．５８ － ７．６９ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．９５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ４ Ｈ）。

【０２０４】

ステップＢ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２０５】

２Ｌのフラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ビス（ベンゾイルオキシ）コハク酸（７１．０ｇ、１２４ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１０００ｍＬ）を入れて、白色の懸濁液を得た。次に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（２Ｍ、１０００ｍＬ）を撹拌しながら１分間かけて懸濁液に添加して、２つの無色の相を得た。２つの相を室温で５分間撹拌した後、４Ｌの分液漏斗に移し、激しく振盪し、分離した。追加のＨ$_2$Ｏ（５００ｍＬ）を水相に添加して、塩を可溶化した。水相をＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で洗浄し、有機抽出物を合わせ、

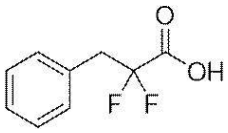
Na_2SO_4（４３０ｇ）で乾燥させ、濾過し、ＤＣＭですすぎ、ロータリーエバポレーターにおいて３０℃で乾燥させた。油をアセトニトリル（１５０ｍＬ）に溶解させ、回転蒸発により濃縮し、ロータリーエバポレーターにおいて真空中、３０℃で乾燥させて、表題化合物を無色の油として得た（２６．６ｇ、定量的）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ｐｐｍ ０．９７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３ Ｈ），１．１９ － １．３５ （ｍ，２ Ｈ），１．４５ （ｓ，９ Ｈ），１．７５ － １．８３ （ｍ，１ Ｈ），２．３２ － ２．５３ （ｍ，２ Ｈ），２．８０ （ｂｒ ｔ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，１ Ｈ），３．８９ － ３．９８ （ｍ，１ Ｈ），４．０４ （ｄｄｔ，Ｊ ＝ １３．５，４．６，２．４ Ｈｚ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$ ２３７．２。

【０２０６】

調製６：２，２－ジフルオロ－３－フェニルプロパン酸

【０２０７】

【化１４】



【０２０８】

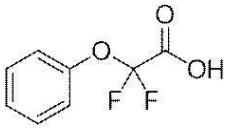
ＤＭＳＯ（５．９８ｍＬ）中の（ブロモメチル）ベンゼン（３２４μＬ、２．７３ｍｍｏｌ）、２，２－ジフルオロ－２－ヨード酢酸エチル（５６８ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及び銅（３７５ｍｇ、５．９１ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃のホットプレート上で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を真空下で濾過し、ジエチルエーテル（２回）で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮し、ＭｅＯＨ（４．５ｍＬ）に溶解させ、水酸化リチウム水溶液（３Ｍ、２．２７ｍＬ、６．８２ｍｍｏｌ）で処理し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を１ＮのＨＣｌの滴加によってｐＨ４に酸性化した後、ＥｔＯＡｃ（１回）及びＤＣＭ（２回）で抽出した。有機層を合わせて、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の表題化合物を得た（１３９ｍｇ、３３％）。

【０２０９】

調製７：２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸

【０２１０】

【化１５】



【０２１１】

ジオキサン（２４．６ｍＬ）中のフェノール（１．３９ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）の溶液に水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、０．５９ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。溶液を３０分間激しく撹拌した。次に、２－クロロ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（１．５０ｇ、９．８４ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。反応混合物を、１１０℃のホットプレート上で１６時間撹拌した後、室温まで冷まし、水でクエンチし、１ＮのＨＣｌの滴加によってｐＨ１に酸性化した。溶液をエーテル（１×５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮し、ヘプタン中３０％ＥｔＯＡｃを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、２４ｇ ＲｅｄｉＳｅｐ Ｒｆ Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）によって精製した。表題化合物を橙褐色の液体として得た（１．２５ｇ、６８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ｐｐｍ ７．２４ － ７．２９ （ｍ，２ Ｈ），７．３１ （ｄｔ，Ｊ ＝ ７．４，１．６ Ｈｚ，１ Ｈ），７．３８ － ７．４４ （ｍ，２ Ｈ），９．４８ （ｂｒ ｓ，１ Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ｐｐ

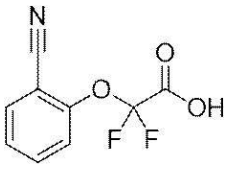
ｍ －７６．５５ （ｓ， ２ Ｆ）。

【０２１２】

調製８：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸

【０２１３】

【化１６】

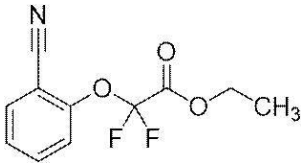


【０２１４】

ステップＡ：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸エチル

【０２１５】

【化１７】



【０２１６】

ＤＭＡ（４２．０ｍＬ）中の水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、０．７３９ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に２－ヒドロキシベンゾニトリル（２．００ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。反応混合物を１０分間撹拌した。２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸エチル（２．６９ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ）をシリンジにより室温で滴加した。褐色の反応混合物を１００℃のホットプレート上で４８時間撹拌した後、室温に冷ました。ジエチルエーテル（１５０ｍＬ）を添加した。有機層を水（７５ｍＬ）及びブライン（７５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物（橙褐色の油）を、ヘプタン中１５％ＥｔＯＡｃに続きヘプタン中３０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ ＲｅｄｉＳｅｐ Ｒｆ Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、減圧下で濃縮し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１００ｍｍ）によってさらに精製した。表題化合物を橙色の油として得た（３０７ｍｇ、７．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ １．４１ （ｔ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ３ Ｈ）， ４．４４ （ｑ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ７．３８ （ｔｄ， Ｊ ＝ ７．６， １．０ Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．４３ － ７．４７ （ｍ， １ Ｈ）， ７．５９ － ７．６７ （ｍ， １ Ｈ）， ７．７１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．８， １．８ Ｈｚ， １ Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ －７６．６１ （ｓ， ２ Ｆ）。

【０２１７】

ステップＢ：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸

【０２１８】

ＴＨＦ（４．２６ｍＬ）中の２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸エチル（３０７ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でＬｉＯＨ水溶液（３Ｍ、１．２８ｍＬ、３．８３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた淡黄色の混合物を室温で一晩撹拌した後、１ＮのＨＣｌ（１０ｍＬ）の滴加によってｐＨ１に酸性化した。溶液を分液漏斗に移し、ジエチルエーテル（１×５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成物をヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラ

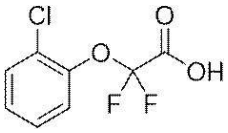
フィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製し、表題化合物を橙褐色の油として得た（２０３ｍｇ、７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　ｐｐｍ　７．２９　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　７．３７　－　７．４２　（ｍ，　１　Ｈ），　７．４３　－　７．５１　（ｍ，　１　Ｈ），　７．６２　－　７．６９　（ｍ，　１　Ｈ），　７．７２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　３．０，　１．５　Ｈｚ，　１　Ｈ）。

【０２１９】

調製９：２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸

【０２２０】

【化１８】



【０２２１】

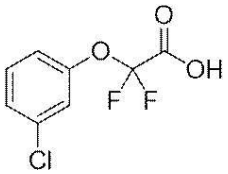
ジオキサン（３０．５ｍＬ）中の２－クロロフェノール（１．０８ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（０．４５７ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。溶液を３０分間撹拌した。２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（１．５０ｇ、７．６２ｍｍｏｌ）を周囲温度で一度に添加した。気泡発生が収まったら、反応混合物を１０５℃のホットプレート上で１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水（３０ｍＬ）でクエンチし、６ＮのＨＣｌの滴加によってｐＨ１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をヘプタン中１０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２０ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）によって精製し、表題化合物を黄色の油として得た（１．０３ｇ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　ｐｐｍ　７．３３　－　７．３９　（ｍ，　１　Ｈ）　７．３９　－　７．４６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．６２　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．６，　０．９　Ｈｚ，　１　Ｈ）。

【０２２２】

調製１０：２－（３－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸

【０２２３】

【化１９】



【０２２４】

ジオキサン（３０．５ｍＬ）中の３－クロロフェノール（１．０７７ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（０．４５７ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。溶液を３０分間撹拌した。２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（１．５０ｇ、７．６２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。気泡発生が収まったら、反応混合物を１０５℃で７時間加熱した後、周囲温度まで冷却し、水（３０ｍＬ）でクエンチし、６ＮのＨＣｌの滴加によってｐＨ１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をヘプタン中１０～８０％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２０ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）によって精製し、表題化合物を褐色の油として得た（０．９５８ｇ、５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　ｐｐｍ　７．２１　－　７．２６　（ｍ，　１　Ｈ），　７．３３　（ｔ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７

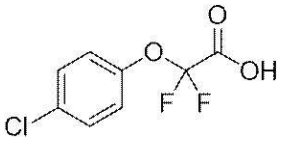
．４１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，１．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２２５】

調製１１：２－（４－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸

【０２２６】

【化２０】



【０２２７】

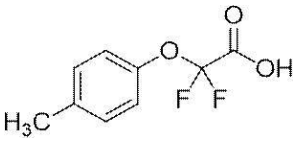
ジオキサン（３０．５ｍＬ）中の４－クロロフェノール（１．０８ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（０．４５７ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。溶液を３０分間撹拌した。２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（１．５０ｇ、７．６２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を１０５℃で７時間撹拌した後、周囲温度まで冷却し、水（３０ｍＬ）でクエンチし、６ＮのＨＣｌの滴加によってｐＨ１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をヘプタン中１０～８０％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２０ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム）によって精製し、表題化合物を黄色の油として得た（０．６６５ｇ、３９％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ７．２７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２２８】

調製１２：２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）酢酸

【０２２９】

【化２１】



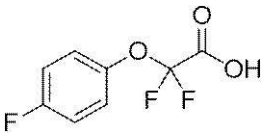
【０２３０】

ジオキサン（６．１６ｍＬ）中の水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、０．４９３ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）の溶液にｐ－クレゾール（０．５００ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。溶液を１５分間撹拌した。２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（０．６０７ｇ、３．０８ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。気泡発生が収まった後、反応混合物を１０５℃のホットプレート上で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を数滴の水でゆっくりとクエンチし、１ＮのＨＣｌの滴加によってｐＨ１に酸性化した後、ＥｔＯＡｃ（１回）及びＤＣＭ（２回）で抽出した。有機層を合わせ、生成物の損失を避けるために、溶媒を減圧下で慎重に除去した。表題化合物を、ヘプタン中３０％ＥｔＯＡｃを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、１２ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製した（０．９２５ｇ、定量的、純度６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ２．２４－２．３９（ｍ，３Ｈ），５．６８－５．８１（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．３２（ｍ，２Ｈ）。

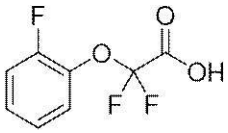
【０２３１】

調製１３：２，２－ジフルオロ－２－（４－フルオロフェノキシ）酢酸

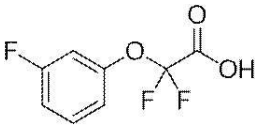
【０２３２】
【化２２】



【０２３３】
ジオキサン（５ｍＬ）中の水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、２０３ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ）の溶液に４－フルオロフェノール（４２７ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。溶液を室温で１５分間撹拌した。次に、２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。気泡発生が停止した後、混合物を１００℃で一晩加熱した。次いで、反応物を水（２０ｍＬ）の添加でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。１ＭのＨＣｌの添加によって水層をｐＨ２に調節し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標））によって精製して、表題化合物を橙色の油として得た（２６２ｍｇ、５０．１％）。
【０２３４】
調製１４：２，２－ジフルオロ－２－（２－フルオロフェノキシ）酢酸
【０２３５】
【化２３】

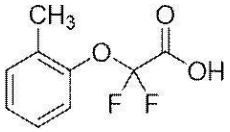


【０２３６】
水素化ナトリウム（２５４ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ）、２－フルオロフェノール（４２７ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を調製１３のように調製し、橙色の油として得た（１４３ｍｇ、２７．３％）。^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ｐｐｍ －１３０．４４ － －１２８．８８ （ｍ， １ Ｆ），－７７．０３ （ｂｒ ｓ， ２ Ｆ）。
【０２３７】
調製１５：２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェノキシ）酢酸
【０２３８】
【化２４】



【０２３９】
水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、２０３ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ）、３－フルオロフェノール（４２７ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を調製１３のように調製し、橙色の油として得た（９３ｍｇ、１８％）。
【０２４０】
調製１６：２，２－ジフルオロ－２－（ｏ－トリルオキシ）酢酸
【０２４１】

【化２５】



【０２４２】

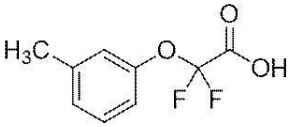
水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、２５４ｍｇ、６．３５ｍｍｏｌ）、ｏ－クレゾール（４１２ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を調製１３のように調製し、橙色の油として得た（２７２ｍｇ、５３％）。

【０２４３】

調製１７：２，２－ジフルオロ－２－（ｍ－トリルオキシ）酢酸

【０２４４】

【化２６】



【０２４５】

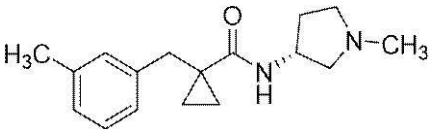
水素化ナトリウム（６０ｗｔ％、２５４ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ）、ｍ－クレゾール（４１２ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（５００ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を調製１３のように調製し、橙色の油として得た（５１３ｍｇ）。

【０２４６】

実施例１：（Ｒ）－１－（３－メチルベンジル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２４７】

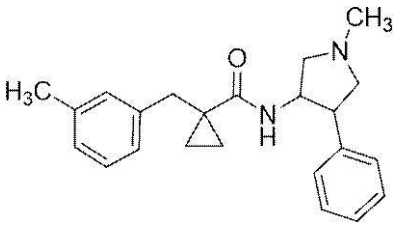
【化２７】



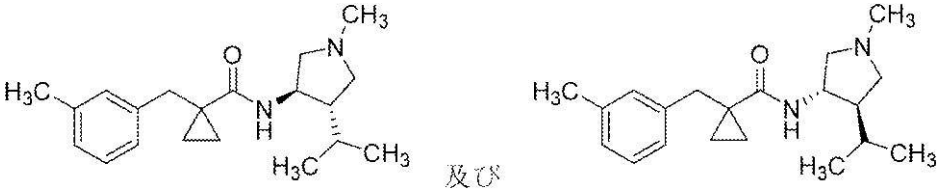
【０２４８】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（３－メチルベンジル）シクロプロパンカルボン酸（７６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の溶液を、Et_3N（５６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－アミン（４０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）で処理した。５分間撹拌した後、ＨＡＴＵ（１５２ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、ＭｅＯＨですすぎながら親水性ＰＴＦＥ ０．４５ μｍ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過した。生成物を水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を黄色の油として得た（５１．６ｍｇ、４７％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ０．７５（ｓ，２Ｈ），１．０５－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．５４（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．６，８．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．００（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．３３（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．１７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ $[M+H]^+$ ２７３．３。

【０２４９】
実施例２：Ｎ－（１－メチル－４－フェニルピロリジン－３－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０２５０】
【化２８】



【０２５１】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－（３－メチルベンジル）シクロプロパンカルボン酸（０．０７５ｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）を入れたバイアルに、１－メチル－４－フェニルピロリジン－３－アミン（０．０６９ｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１７１μＬ、０．９８６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．１８０ｇ、０．４７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、メタノールですすぎながら親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過した。生成物を水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を淡黄色の油として得た（６４ｍｇ、３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ０．４５－０．６２（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．８３（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３０－１．４４（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９５－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０８－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８４－４．３８（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．９３－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．２１（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．３６（ｍ，３Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３４９．５。
【０２５２】
実施例３：Ｎ－（トランス－４－イソプロピル－１－メチルピロリジン－３－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０２５３】
【化２９】



【０２５４】
ＤＭＦ（２ｍＬ）を入れた２０ｍＬバイアルに、１－（３－メチルベンジル）シクロプロパンカルボン酸（５０．０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウムヨージド（２０１ｍｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌した。次に、トランス－４－イソプロピル－１－メチルピロリジン－３－アミン（３７．４ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．１８３ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。生成物を、水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によっ

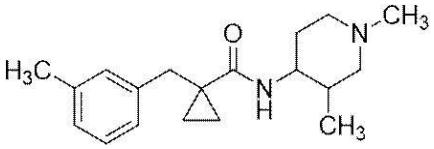
て精製して、表題化合物を無色の油として得た（８ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ｐｐｍ ０．６６ － ０．７５ （ｍ， ３ Ｈ），０．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， ３ Ｈ），１．５５ － １．６９ （ｍ， １ Ｈ），１．７２ － １．７９ （ｍ， ６ Ｈ），２．１４ － ２．２２ （ｍ， １ Ｈ），２．７７ － ２．９１ （ｍ， １ Ｈ），２．９５ （ｂｒ ｓ， ３ Ｈ），３．４７ － ３．７１ （ｍ， １ Ｈ），３．７３ － ３．９６ （ｍ， ２ Ｈ），４．０８ （ｓ， ３ Ｈ），７．１７ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １ Ｈ），７．４４ （ｔ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １ Ｈ），７．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １ Ｈ），７．６３ － ７．７８ （ｍ， １ Ｈ），７．８８ （ｂｒ ｓ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３１５．４。

【０２５５】

実施例４：Ｎ－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２５６】

【化３０】



【０２５７】

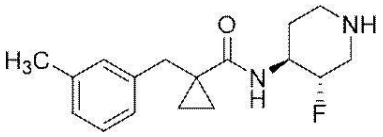
ＤＭＦ（８ｍＬ）を入れた２０ｍＬバイアルに、１－（３－メチルベンジル）シクロプロパンカルボン酸（３００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８９９ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）に続いて１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（２０２ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（０．４４０ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を黄色の固体として得た（２６７ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ｐｐｍ ０．７０ － ０．９６ （ｍ， ５ Ｈ），１．０９ － １．３３ （ｍ， ２ Ｈ），１．６７ － ２．１９ （ｍ， ３ Ｈ），２．３１ － ２．３８ （ｍ， ３ Ｈ），２．４１ － ２．５０ （ｍ， １ Ｈ），２．６１ （ｔｄ， Ｊ ＝ １３．３，３．４ Ｈｚ， １ Ｈ），２．７７ － ２．９９ （ｍ， ４ Ｈ），３．０３ － ３．２３ （ｍ， ２ Ｈ），３．４０ － ３．６５ （ｍ， ２ Ｈ），４．０３ － ４．１６ （ｍ， １ Ｈ），７．０３ － ７．２９ （ｍ， ４ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０１．４。

【０２５８】

実施例５：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２５９】

【化３１】

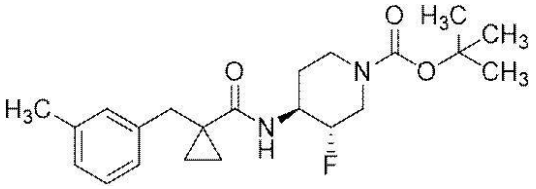


【０２６０】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２６１】

【化３２】



【０２６２】

ＤＭＡ（３．９４ｍＬ）中の１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（４１３μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４５０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で５分間撹拌した後、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８９ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、飽和NH_4Cl水溶液で希釈し、ＤＣＭ（２回）で抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液、続いて飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た（３０８ｍｇ）。

【０２６３】

ステップＢ：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２６４】

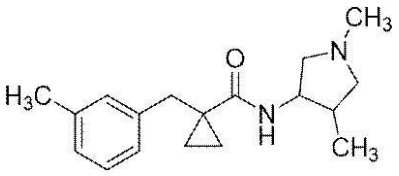
粗製（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、真空中で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解させ、親水性ＰＴＦＥ ０．４５μｍ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～７０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥して、表題化合物を黄褐色の半固体として得た（１６．８ｍｇ、２ステップで７．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ $[M+H]^+$ ２９１．２０。

【０２６５】

実施例６：Ｎ－（１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２６６】

【化３３】



【０２６７】

ＤＭＡ（３．９４ｍＬ）中の１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（４１３μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４５０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。５分間撹拌した後、１，４－ジメチルピロリジン－３－アミン（９０ｍｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解させ、親水性ＰＴＦＥ ０．４５μｍ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中３０～８０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅ

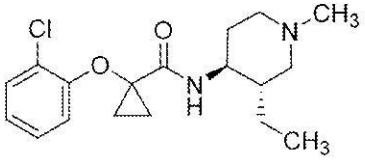
ｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製した。表題化合物を黄色の油として得た（４６．１ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　０．５５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１．８Ｈ），０．６８－０．８４（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１．２Ｈ），１．１７－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．７８（ｍ，０．８Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．８Ｈｚ，０．６Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，３．７Ｈｚ，０．６Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，３Ｈ），２．３９－３．０１（ｍ，５Ｈ），３．８２－３．９１（ｍ，０．４Ｈ），４．３３－４．４３（ｍ，０．６Ｈ），５．８８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，０．６Ｈ），５．９９（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，０．４Ｈ），６．９９－７．２２（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２８７．２０。

【０２６８】

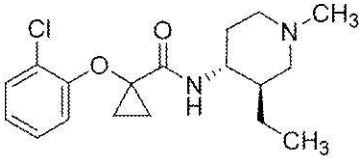
実施例７：１－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（トランス－３－エチル－１－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２６９】

【化３４】



及び



【０２７０】

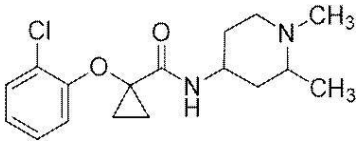
８ｍＬバイアル中で、ＤＭＦ（２ｍＬ）中において１－（２－クロロフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸（０．０６ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、トランス－３－エチル－１－メチルピペリジン－４－アミン（０．０４０ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．１０７ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１４７ｍＬ、０．８４７ｍｍｏｌ）を混合して、黄色の溶液を得た。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を淡褐色の膜として得た（５８．８ｍｇ、６２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　ｐｐｍ　０．７４－０．８０（ｍ，３Ｈ），０．９３－１．０４（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｓ，２Ｈ），１．９９－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．９６（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．５９（ｍ，１Ｈ），６．９６－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．４３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３３７．３。

【０２７１】

実施例８：１－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２７２】

【化３５】



【０２７３】

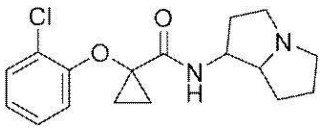
１－（２－クロロフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸（０．０２０ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０６６ｍＬ、０．３７６ｍｍｏｌ）、２－クロロ－１－メチルピリジニウムヨージド（０．０２９ｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、及びＮＭＰ（０．５ｍＬ）の溶液を４５℃で６０分間撹拌した後、１，２－ジメチルピペリジン－４－アミン（０．０１２ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を４５℃で一晩撹拌した。サンプルを、水中１０～６０％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。生成物含有画分を回収し、水中１０～９０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって再精製して、表題化合物を得た（６．１ｍｇ、２０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３２３．１。

【０２７４】

実施例９：１－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－１－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２７５】

【化３６】



【０２７６】

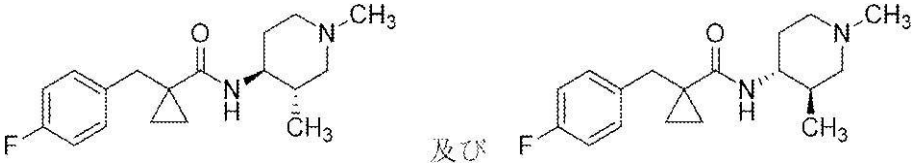
撹拌子を備え、ＤＭＡ（０．５ｍＬ）中のヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－１－アミン（０．０１２ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０４９ｍＬ、０．２８２ｍｍｏｌ）及び１－（２－クロロフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の溶液を入れた４ｍＬバイアルに、Ｔ３Ｐ（０．１４０ｍＬ、０．２３５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４５℃で１８時間撹拌した。メタノール（０．５ｍＬ）を添加し、溶液を、水中１０～５０％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、表題化合物のＴＦＡ塩を得た（８．９ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ １．１４ － １．３０ （ｍ，２Ｈ），１．４９ － １．６６ （ｍ，２Ｈ），１．６６ － １．７５ （ｍ，０．４Ｈ），１．８０ － １．９２ （ｍ，１Ｈ），１．９５ － ２．０１ （ｍ，１Ｈ），２．０１ － ２．１３ （ｍ，２Ｈ），２．１５ － ２．２７ （ｍ，２Ｈ），２．３２ － ２．４１ （ｍ，０．６Ｈ），２．９８ （ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，９．６，６．１Ｈｚ，０．４Ｈ），３．１５ － ３．２９ （ｍ，１．６Ｈ），３．４５ － ３．５５ （ｍ，１Ｈ），３．６５ － ３．７６ （ｍ，１Ｈ），４．０１ － ４．０８ （ｍ，０．６Ｈ），４．２８ － ４．３９ （ｍ，１Ｈ），４．５３ － ４．６１ （ｍ，０．４Ｈ），６．９８ － ７．０７ （ｍ，２Ｈ），７．２３ － ７．２９ （ｍ，１Ｈ），７．４０ （ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，４．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３８ （ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１９．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３２１．１。

【０２７７】

実施例１０：Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２７８】

【化３７】



【０２７９】

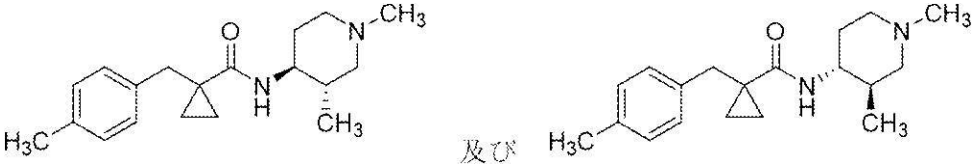
ＴＨＦ（１．７８ｍＬ）中の１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（６９ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）、トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（７１．９ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２０７ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２４８μＬ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製した。表題化合物のＴＦＡ塩を橙色の固体として得た（１１８ｍｇ、７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　０．６４（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ），０．７６－０．８９（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８９－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１６．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝１６．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．６９（ｍ，１Ｈ），５．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．３０（ｍ，２Ｈ），１３．００－１３．２４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　３０５．３。

【０２８０】

実施例１１：Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（４－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２８１】

【化３８】



【０２８２】

１－（４－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（５７ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１０のように調製し、橙色の固体として得た（７２ｍｇ、５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　０．６２（ｄ，Ｊ＝６．５３　Ｈｚ，３Ｈ），０．７７－０．８３（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．９１（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１，３．５　Ｈｚ，１Ｈ），１．３３－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，３．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１６．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝１６．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．６７（ｍ，１Ｈ），５．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２４

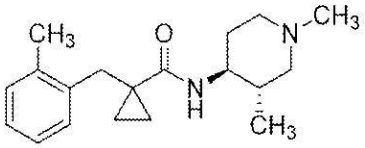
（ｍ，２Ｈ）１２．７３－１２．８７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．４。

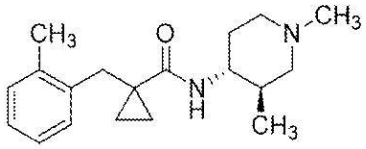
【０２８３】

実施例１２：Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２８４】

【化３９】



及び


【０２８５】

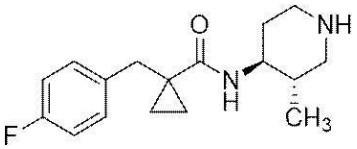
１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（５５ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１０のように調製し、橙色の固体として得た（８２ｍｇ、６８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．７１（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．７３－０．８１（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．７３（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３５（ｍ，１Ｈ），１２．８１－１２．９８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．４。

【０２８６】

実施例１３：１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２８７】

【化４０】

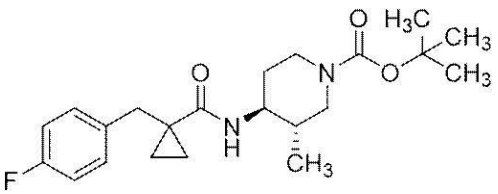


【０２８８】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２８９】

【化４１】



【０２９０】

ＴＨＦ（２．６０ｍＬ）中の１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カル

ボン酸（１０１ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４５ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２６２ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２９０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で８時間撹拌した。次いで、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅフィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た（１７０ｍｇ、８４％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^+$ ３３５．１。

【０２９１】

ステップＢ：１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０２９２】

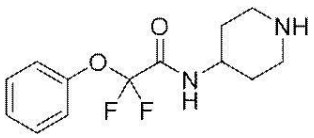
ＭｅＯＨ（８７１μＬ）及びＤＣＭ（８７１μＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）の溶液を室温でＨＣｌ（６５３μＬ、２．６１ｍｍｏｌ、ジオキサン中４Ｍ）により処理した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、ＭｅＯＨで希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物のＴＦＡ塩を白色の固体として得た（１４０ｍｇ、８０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ ０．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３ Ｈ），０．７６ － ０．９１ （ｍ，２ Ｈ），１．２４ － １．３０ （ｍ，１ Ｈ），１．３４ － １．４２ （ｍ，１ Ｈ），１．４６ － １．５８ （ｍ，１ Ｈ），１．６１ － １．７４ （ｍ，１ Ｈ），１．８９ － １．９９ （ｍ，１ Ｈ），２．４５ － ２．５９ （ｍ，１ Ｈ），２．７７ － ２．９６ （ｍ，３ Ｈ），２．９９ － ３．０８ （ｍ，１ Ｈ），３．２１ － ３．２８ （ｍ，１ Ｈ），３．３３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．３ Ｈｚ，１ Ｈ），３．５９ － ３．７２ （ｍ，１ Ｈ），５．３６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１ Ｈ），６．９８ － ７．０５ （ｍ，２ Ｈ），７．２７ － ７．３３ （ｍ，２ Ｈ），９．０４ － ９．２１ （ｍ，１ Ｈ），９．４７ － ９．５９ （ｍ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２９１．３。

【０２９３】

実施例１４：２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０２９４】

【化４２】

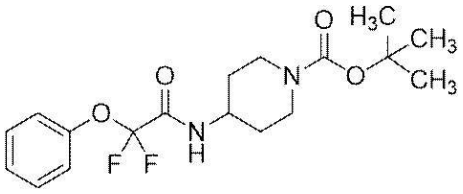


【０２９５】

ステップＡ：４－（２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０２９６】

【化４３】



【０２９７】

ＤＭＡ（５．３２ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（２００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、４－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１９ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６０６ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）及びEt_3N（５９６μＬ、４．２５ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１３のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（１７６ｍｇ、４５％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^+$ ３１５．３。

【０２９８】

ステップＢ：２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０２９９】

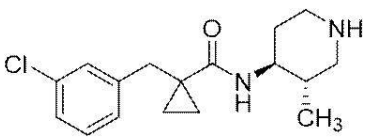
ＤＣＭ（１．２ｍＬ）中の４－（２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７６ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でシリンジによりジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．１９ｍＬ、４．７５ｍｍｏｌ）の液滴で処理した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した後、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥ ０．４５μｍ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥し、表題化合物のＴＦＡ塩を白色の固体として得た（１１９ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ １．５９ － １．７９ （ｍ，２Ｈ），１．８７（ｂｒ ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，２．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｂｒ ｔ，Ｊ ＝ １１．９ Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，３Ｈ），３．９２（ｄｔｄ，Ｊ ＝ １１．２，７．３，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３ － ７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２９ － ７．３８（ｍ，１Ｈ），７．４２ － ７．５１（ｍ，２Ｈ），９．１９（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２７１．３。

【０３００】

実施例１５：１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３０１】

【化４４】

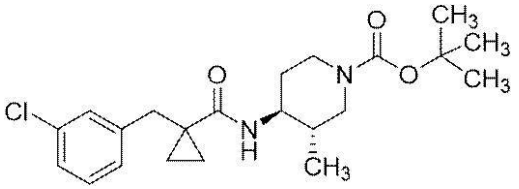


【０３０２】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（３－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３０３】

【化４５】



【０３０４】

ＴＨＦ（１．３３ｍＬ、０．２０Ｍ）中の１－（３－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（５６ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ、１当量）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６８．４ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、１．２～１．５当量）、ＨＡＴＵ（１２１ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、１．２～１．５当量）及びEt_3N（１４８μＬ、１．０６ｍｍｏｌ、４～６当量）の溶液を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た（９２ｍｇ、８５％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０７．４。

【０３０５】

ステップＢ：１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３０６】

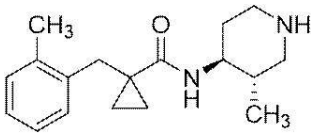
ＭｅＯＨ（４５２μＬ）及びＤＣＭ（４５２μＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（３－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を室温でジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、３３９μＬ、１．３６ｍｍｏｌ、６～１０当量）により処理した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物のＴＦＡ塩を白色の固体として得た（８４ｍｇ、８８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　ｐｐｍ　０．６８　（ｄ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，３　Ｈ），０．７９－０．９０　（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．３１　（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．４２　（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．６０　（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．７６　（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０１　（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．５９　（ｍ，１Ｈ），２．８５　（ｂｒｄ，Ｊ＝１６．３　Ｈｚ，２Ｈ），３．０４　（ｄ，Ｊ＝１６．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－３．３０　（ｍ，１Ｈ），３．３４　（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．７４　（ｍ，１Ｈ），５．３５　（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２６　（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．３５　（ｍ，１Ｈ），９．０５－９．２２　（ｍ，１Ｈ），９．４２－９．５５　（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３０７．３。

【０３０７】

実施例１６：１－（２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３０８】

【化４６】

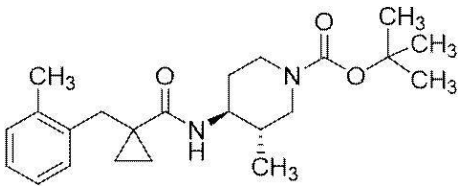


【０３０９】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－（１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３１０】

【化４７】



【０３１１】

ＴＨＦ（２．３１ｍＬ）中の１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（８８ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９ｍｇ、０．６０１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３３ｍｇ、０．６０１ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２５８μＬ、１．８５ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（１４３ｍｇ、８０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^+$ ３３１．２。

【０３１２】

ステップＢ：１－（２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３１３】

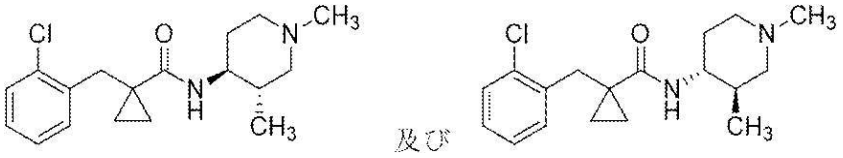
（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチル－４－（１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４３ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（１２７ｍｇ、８６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ０．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３ Ｈ），０．７４ － ０．８３ （ｍ，２ Ｈ），１．２９ － １．３６ （ｍ，１ Ｈ），１．３９－１．４６ （ｍ，１ Ｈ），１．４６ － １．５５ （ｍ，１ Ｈ），１．５９ － １．７２ （ｍ，１ Ｈ），１．９９ （ｂｒ ｄｄ，Ｊ ＝ １４．０，２．０ Ｈｚ，１ Ｈ），２．３１ （ｓ，３ Ｈ），２．４７ － ２．５９ （ｍ，１ Ｈ），２．７７ － ２．９３ （ｍ，２ Ｈ），３．０５ （ｄ，Ｊ ＝ １７．１ Ｈｚ，１ Ｈ），３．２１ － ３．２８ （ｍ，１ Ｈ），３．３３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，１ Ｈ），３．６２ － ３．７６ （ｍ，１ Ｈ），４．２５ － ４．４５ （ｍ，１ Ｈ），５．４１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１ Ｈ），７．１２ － ７．１６ （ｍ，２ Ｈ），７．１７ － ７．２１ （ｍ，１ Ｈ），７．３３ － ７．３９ （ｍ，１ Ｈ），８．９３ － ９．０９ （ｍ，１ Ｈ），９．２４ － ９．３６ （ｍ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２８７．４。

【０３１４】

実施例１７：１－（２－クロロベンジル）－Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３１５】

【化４８】



【０３１６】

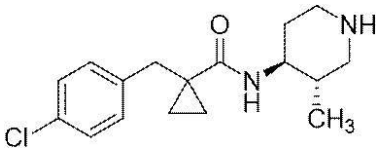
ＴＨＦ（１．１９ｍＬ）中の１－（２－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（５０．０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）、トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（３９．６ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１３２μＬ、０．９４９ｍｍｏｌ）を使用して実施例１５のステップＡのように表題化合物のＴＦＡ塩を調製し、白色の固体として得た（８５ｍｇ、８２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ ０．７２ （ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，３ Ｈ），０．７９ － ０．８７ （ｍ，２ Ｈ），１．２４ － １．３０ （ｍ，１ Ｈ），１．３７ － １．４２ （ｍ，１ Ｈ），１．７０ － １．８４ （ｍ，１ Ｈ），１．９２ － ２．００ （ｍ，２ Ｈ），２．３２ － ２．４２ （ｍ，１ Ｈ），２．６４ － ２．７３ （ｍ，１ Ｈ），２．７６ （ｓ，３ Ｈ），２．９７ （ｄ，Ｊ＝１６．８ Ｈｚ，１ Ｈ），３．２２ （ｄ，Ｊ＝１７．１ Ｈｚ，１ Ｈ），３．４０ － ３．４７ （ｍ，１ Ｈ），３．５４ （ｄｔ，Ｊ＝１２．２，２．１ Ｈｚ，１ Ｈ），３．６２ － ３．７３ （ｍ，１ Ｈ），５．５３ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１ Ｈ），７．１６ － ７．２４ （ｍ，２ Ｈ），７．３８ － ７．４６ （ｍ，２ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３２１．１。

【０３１７】

実施例１８：１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３１８】

【化４９】



【０３１９】

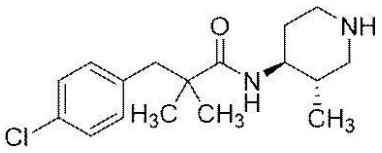
１－（４－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（７７ｍｇ、０．３６６ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のように調製し、白色の固体として得た（９７ｍｇ、２ステップで６３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ ０．６６ （ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，３ Ｈ），０．７７ － ０．８９ （ｍ，２ Ｈ），１．２２ － １．３０ （ｍ，１ Ｈ），１．３７ （ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，５．８，３．５ Ｈｚ，１ Ｈ），１．４８ － １．６１ （ｍ，１ Ｈ），１．６３ － １．７７ （ｍ，１ Ｈ），１．９１ － １．９９ （ｍ，１ Ｈ），２．５２ （ｑ，Ｊ＝１１．５ Ｈｚ，１ Ｈ），２．７９ － ２．９２ （ｍ，２ Ｈ），３．００ － ３．０６ （ｍ，１ Ｈ），３．２２ － ３．３０ （ｍ，１ Ｈ），３．３０ － ３．４４ （ｍ，２ Ｈ），３．６１ － ３．７２ （ｍ，１ Ｈ），５．３７ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１ Ｈ），７．２４ － ７．３１ （ｍ，４ Ｈ），９．０３ － ９．１７ （ｍ，１ Ｈ），９．４３ － ９．５６ （ｍ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３０７．３。

【０３２０】

実施例１９：３－（４－クロロフェニル）－２，２－ジメチル－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０３２１】

【化５０】



【０３２２】

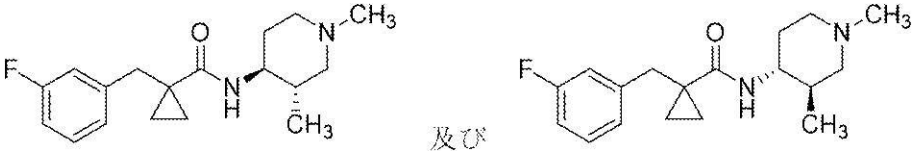
３－（４－クロロフェニル）－２，２－ジメチルプロパン酸（６５ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のように調製し、白色の固体として得た（９２ｍｇ、２ステップで７１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．８４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ３ Ｈ），１．２０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ６ Ｈ），１．５６ － １．６９ （ｍ， １ Ｈ），１．８０ － １．９５ （ｍ， １ Ｈ），２．００ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １３．３ Ｈｚ， １ Ｈ），２．５４ － ２．６８ （ｍ， １ Ｈ），２．８２ （ｓ， ２ Ｈ），２．８７ － ３．０１ （ｍ， １ Ｈ），３．３２ － ３．３８ （ｍ， １ Ｈ），３．４２ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １２．６ Ｈｚ， １ Ｈ），３．６９ － ３．８３ （ｍ， １ Ｈ），４．１５ － ４．２９ （ｍ， １ Ｈ），５．４３ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， １ Ｈ），７．０５ － ７．０９ （ｍ， ２ Ｈ），７．２０ － ７．２４ （ｍ， ２ Ｈ），９．０７ － ９．２４ （ｍ， １ Ｈ），９．２７ － ９．４１ （ｍ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０９．３。

【０３２３】

実施例２０：Ｎ－（トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（３－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３２４】

【化５１】



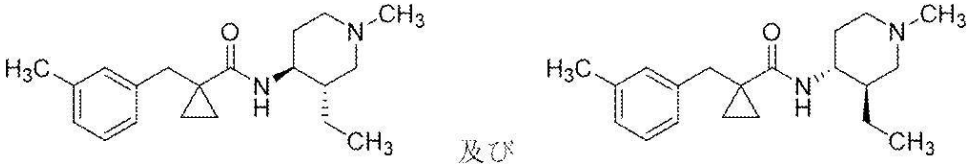
【０３２５】

ＴＨＦ（１．６０ｍＬ）中の１－（３－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（６２ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）、トランス－１，３－ジメチルピペリジン－４－アミン（５１．７ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（１７８μＬ、１．２８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（２６ｍｇ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．６６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ３ Ｈ），０．７９ － ０．９０ （ｍ， ２ Ｈ），１．２１ － １．２８ （ｍ， １ Ｈ），１．３５ － １．４１ （ｍ， １ Ｈ），１．６９ － １．８２ （ｍ， １ Ｈ），１．８７ － １．９９ （ｍ， ２ Ｈ），２．３３ － ２．４４ （ｍ， １ Ｈ），２．６４ － ２．７４ （ｍ， １ Ｈ），２．７７ （ｓ， ３ Ｈ），２．８６ （ｄ， Ｊ ＝ １６．６ Ｈｚ， １ Ｈ），３．０７ （ｄ， Ｊ ＝ １６．３ Ｈｚ， １ Ｈ），３．３８ － ３．４６ （ｍ， １ Ｈ），３．４９ － ３．５６ （ｍ， １ Ｈ），３．５９ － ３．７１ （ｍ， １ Ｈ），５．４３ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １ Ｈ），６．９４ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ９．２， ７．６， １．８ Ｈｚ， １ Ｈ），７．０３ － ７．１０ （ｍ， ２ Ｈ），７．２４ － ７．３３ （ｍ， １ Ｈ），１２．５９ － １２．７５ （ｍ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０５．４。

【０３２６】

実施例２１：Ｎ－（トランス－３－エチル－１－メチルピペリジン－４－イル）－１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

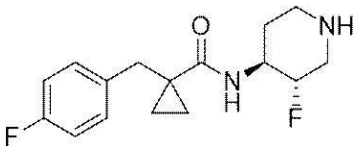
【０３２７】
【化５２】



【０３２８】
ＴＨＦ（５２６μＬ）中の１－（３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、トランス－３－エチル－１－メチルピペリジン－４－アミン（２０．５ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３．６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）及びEt_3N（５８．６μＬ、０．４２１ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（４４ｍｇ、９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ０．６４ － ０．７２ （ｍ，３Ｈ），０．７５ － ０．８５ （ｍ，２Ｈ），０．８６ － ０．９３ （ｍ，１Ｈ），１．０４ － １．１６ （ｍ，１Ｈ），１．２４ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ９．９，６．４，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．３８ － １．４６ （ｍ，１Ｈ），１．５９ － １．７５ （ｍ，２Ｈ），１．９２ － ２．００ （ｍ，１Ｈ），２．２９ － ２．４０ （ｍ，４Ｈ），２．６１ － ２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．７４ － ２．８２ （ｍ，４Ｈ），３．０６ （ｄ，Ｊ ＝ １６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．４６ － ３．５５ （ｍ，２Ｈ），３．６２ － ３．７３ （ｍ，１Ｈ），５．４５ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１ － ７．１５ （ｍ，２Ｈ） ７．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８ － ７．２３ （ｍ，１Ｈ），１２．５５ － １２．６８ （ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３１５．４。

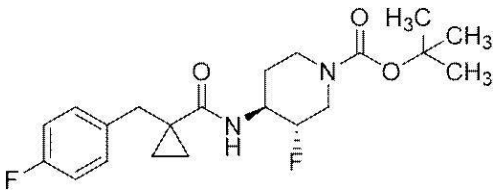
【０３２９】
実施例２２：１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３３０】
【化５３】



【０３３１】
ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３３２】
【化５４】



【０３３３】
ＴＨＦ（２．５７５ｍＬ）中の１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３５ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２４２ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２８７μＬ、２．０６ｍ

ｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、粗製物質をシリカと混合し、ヘプタン中５０％ＥｔＯＡｃを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製して、表題化合物を淡黄色の油として得た（０．２０３ｇ、定量的）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３９５．４。

【０３３４】

ステップＢ：１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３３５】

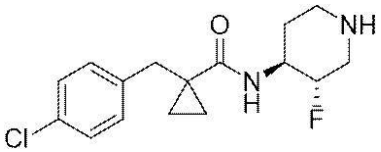
（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２０３ｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（１４５ｍｇ、６９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．８３ － ０．８７ （ｍ，２Ｈ），１．３２ － １．３６ （ｍ，２Ｈ），１．４７ － １．５９ （ｍ，１Ｈ），２．１４ － ２．２３ （ｍ，１Ｈ），２．９０ － ３．０９ （ｍ，６Ｈ），３．２９ （ｄｄｄ，Ｊ＝１６．１，１３．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１１ － ４．２３ （ｍ，１Ｈ），４．４６ － ４．６５ （ｍ，１Ｈ），５．６１ （ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００ － ７．０７ （ｍ，２Ｈ），７．２８ － ７．３４ （ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９５．３。

【０３３６】

実施例２３：１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３３７】

【化５５】

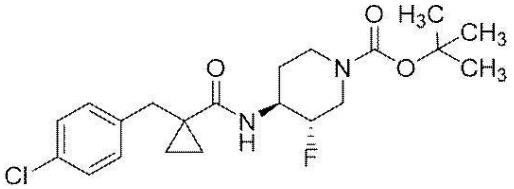


【０３３８】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（４－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３３９】

【化５６】



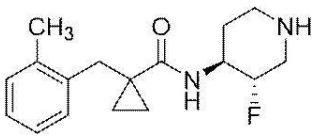
【０３４０】

ＴＨＦ（２．３７ｍＬ）中の１－（４－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２４ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２３ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（２６５μＬ、１．９０ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例２２のステップＡのように調製し、淡黄色の半固体として得た（１７０ｍｇ、８７％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４１１．４。

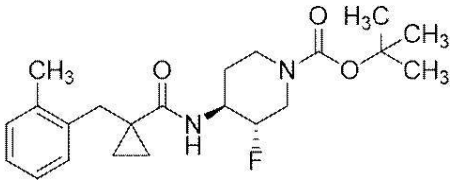
【０３４１】

ステップＢ：１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペ

リジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０３４２】
（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（４－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、ペールホワイトの固体として得た（９８ｍｇ、５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．８２ － ０．８７ （ｍ，２Ｈ），１．３１ － １．３５ （ｍ，２Ｈ），１．５０ － １．６１ （ｍ，１Ｈ），２．１４ － ２．２３ （ｍ，１Ｈ），２．９２ － ３．０５ （ｍ，４Ｈ），３．０５ － ３．１３ （ｍ，１Ｈ），３．２４ － ３．４１ （ｍ，１Ｈ），４．１１ － ４．２４ （ｍ，１Ｈ），４．４６ － ４．６８ （ｍ，１Ｈ），５．６５ （ｂｒｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４ － ７．３２ （ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３１１．３。
【０３４３】
実施例２４：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０３４４】
【化５７】



【０３４５】
ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０３４６】
【化５８】



【０３４７】
ＴＨＦ（２．６３ｍＬ）中の１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３８ｍｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２４５ｍｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（２９３μＬ、２．１０ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例２２のステップＡのように調製し、淡黄色の固体として得た（１９１ｍｇ、９３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３９１．４。
【０３４８】
ステップＢ：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０３４９】
（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９１ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（１４５ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．７９ － ０．８５ （ｍ，２Ｈ），１．３７ － １．４２ （ｍ，２Ｈ），１．４６ － １．５６ （ｍ，１Ｈ），２．１５ － ２．２５ （ｍ，

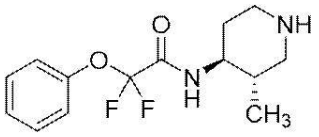
２Ｈ），２．３０－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，３Ｈ），３．００－３．１８（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．６７（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．４０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９１．４。

【０３５０】

実施例２５：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

【０３５１】

【化５９】

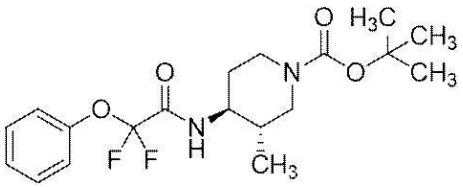


【０３５２】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３５３】

【化６０】



【０３５４】

ＤＭＡ（１．２５ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（４７ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６４．２ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１６ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１３９μＬ、０．９９９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（４１ｍｇ、４３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$ ３２９．３。

【０３５５】

ステップＢ：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

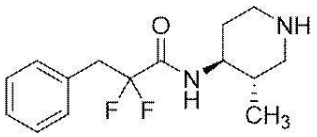
【０３５６】

（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１６０μＬ、０．６４０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２１３μＬ）及びＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（３５ｍｇ、８２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ０．９６－１．０５（ｍ，３Ｈ），１．８５－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．９４－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．９１（ｍ，１Ｈ），６．４３－６．５０（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．４３（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８５．３。

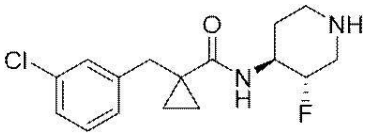
【０３５７】

実施例２６：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４

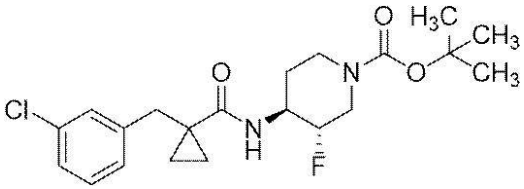
－イル）－３－フェニルプロパンアミド
【０３５８】
【化６１】



【０３５９】
２，２－ジフルオロ－３－フェニルプロパン酸（５０ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のように調製し、白色の固体として得た（１５ｍｇ、５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， ３ Ｈ）， １．５２ － １．６９ （ｍ， １ Ｈ）， １．８５ － １．９２ （ｍ， １ Ｈ）， ２．４８ － ２．６２ （ｍ， １ Ｈ）， ２．８２ － ３．１０ （ｍ， ３ Ｈ）， ３．２５ － ３．４９ （ｍ， ４ Ｈ）， ３．５８ － ３．７０ （ｍ， １ Ｈ）， ６．００ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．２４ － ７．３３ （ｍ， ５ Ｈ）， ９．１４ － ９．５２ （ｍ， ２ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８３．４。
【０３６０】
実施例２７：１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０３６１】
【化６２】



【０３６２】
ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（３－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０３６３】
【化６３】



【０３６４】
ＤＭＡ（１．７３ｍＬ）中の１－（３－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（７３ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９１ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５８ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（１９３μＬ、１．３８６ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（７４ｍｇ、５２％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４１１．５。
【０３６５】
ステップＢ：１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０３６６】
（３Ｓ，４Ｓ）－４－（１－（３－クロロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７４ｍｇ、０．１

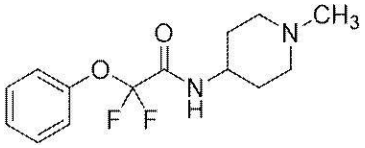
８０ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、２７０μＬ、１．０８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（０．６ｍＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（６７ｍｇ、８８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．８５ － ０．９２ （ｍ，２Ｈ），１．３１ － １．３８ （ｍ，２Ｈ），１．５７ － １．６９ （ｍ，１Ｈ），２．１２ － ２．２３ （ｍ，２Ｈ），３．００ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．０２ － ３．１６ （ｍ，３Ｈ） ３．３３ （ｂｒ ｔ，Ｊ ＝ １４．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．２０ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．５３ － ４．７７ （ｍ，１Ｈ），５．９４ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９ － ７．２３ （ｍ，１Ｈ），７．２４ － ７．３１ （ｍ，２Ｈ），７．３３ （ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１１．３。

【０３６７】

実施例２８：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

【０３６８】

【化６４】



【０３６９】

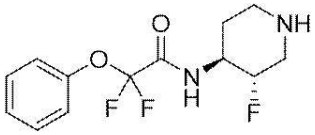
ＤＭＡ（１．６２ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（６１ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－４－アミン（５５．５ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８９ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２３１μＬ、１．２９７ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＡのように調製し、無色の油として得た（８ｍｇ、６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ２．１７ （ｍ，４Ｈ），２．８０ （ｍ，５Ｈ），３．６３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．１０ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ３．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２５ － ７．３０ （ｍ，１Ｈ），７．３５ － ７．４２ （ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８５．３。

【０３７０】

実施例２９：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

【０３７１】

【化６５】

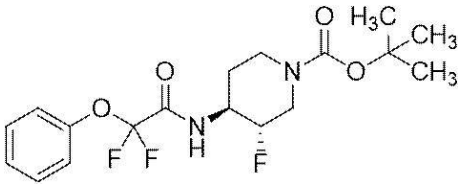


【０３７２】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド）－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３７３】

【化６６】



【０３７４】

ＤＭＡ（３．５４ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（１３３ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．８４８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３２９ｍｇ、０．８４８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４９４μＬ、２．８３ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、無色の油として得た（２７５ｍｇ）。

【０３７５】

ステップＢ：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

【０３７６】

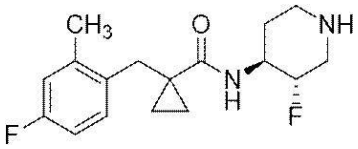
（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド）－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７５ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．７７ｍＬ、７．０７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２．８３ｍＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（１１６ｍｇ、２ステップで４１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ｐｐｍ １．６９ － １．８２ （ｍ， １ Ｈ），１．９３ － ２．０６ （ｍ， １ Ｈ），３．０２ － ３．１１ （ｍ， １ Ｈ），３．１２ － ３．２２ （ｍ， ２ Ｈ），３．６０ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ １２．１， ７．６， ４．４ Ｈｚ， １ Ｈ），４．１３ － ４．３２ （ｍ， １ Ｈ），４．６６ － ４．９１ （ｍ，１ Ｈ），７．２７ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ２ Ｈ），７．３１ － ７．３６ （ｍ，１ Ｈ），７．４３ － ７．５０ （ｍ， ２ Ｈ），９．３９ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８９．３。

【０３７７】

実施例３０：１－（４－フルオロ－２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３７８】

【化６７】

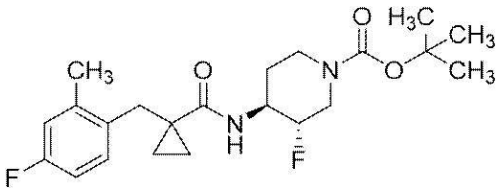


【０３７９】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（４－フルオロ－２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３８０】

【化６８】



【０３８１】

ＤＭＡ（２．４７ｍＬ）中の１－（４－フルオロ－２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１０３ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３０ｍｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２７６μＬ、１．９８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で４８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、ヘプタン中２０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４０ｇ ＲｅｄｉＳｅｐ Ｒｆ Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製した。生成物含有分画を蒸発させて、表題化合物を得た（２０２ｍｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４０９．５。

【０３８２】

ステップＢ：１－（４－フルオロ－２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３８３】

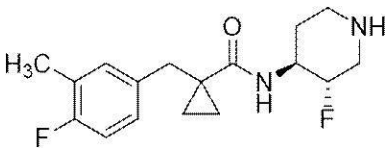
（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（４－フルオロ－２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０２ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．２４ｍＬ、４．９５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１．２４ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１．２４ｍＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（１０６ｍｇ、２ステップで５１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ ０．７５ － ０．８０ （ｍ， ２ Ｈ）， １．３３ － １．３９ （ｍ， ２ Ｈ）， １．５５ － １．６８ （ｍ， １ Ｈ）， ２．１４ － ２．２５ （ｍ， １ Ｈ）， ２．３０ （ｓ， ３ Ｈ）， ２．９３ （ｓ， ２ Ｈ）， ２．９６ － ３．１４ （ｍ， ３ Ｈ）， ３．２７ － ３．４０ （ｍ， １ Ｈ）， ４．１６ － ４．２８ （ｍ， １ Ｈ）， ４．５１ － ４．７１ （ｍ， １ Ｈ）， ５．７３ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １ Ｈ）， ６．８５ （ｔｄ， Ｊ ＝ ８．４， ２．８ Ｈｚ， １ Ｈ）， ６．９１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．５， ２．５ Ｈｚ， １ Ｈ）， ７．２４ － ７．３０ （ｍ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３０９．４。

【０３８４】

実施例３１：１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３８５】

【化６９】

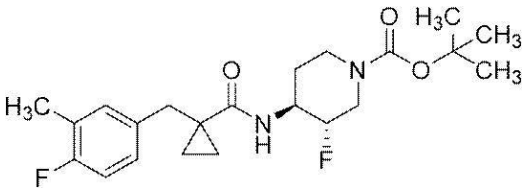


【０３８６】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３８７】

【化７０】



【０３８８】

ＤＭＡ（３．７２ｍＬ）中の１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１５５ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０５ｍｇ、０．８９３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３７５ｍｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）及びEt_3N（４１５μＬ、２．９８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、白色の固体として得た（２５８ｍｇ、８３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４０９．５。

【０３８９】

ステップＢ：１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０３９０】

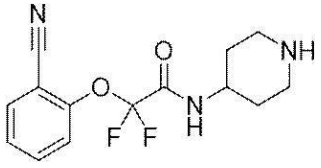
（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５８ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．５８ｍＬ、６．３２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１．５８ｍＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（２０７ｍｇ、７８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ０．７５ － ０．９１ （ｍ，２Ｈ），１．２５ － １．３９ （ｍ，２Ｈ），１．４６ － １．６３ （ｍ，１Ｈ），２．１３ － ２．２１ （ｍ，１Ｈ），２．２５ （ｄ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．９２ （ｓ，２Ｈ），２．９４ － ３．１０ （ｍ，３Ｈ），３．２４ － ３．４０ （ｍ，１Ｈ），４．１７ （ｔｄ，Ｊ ＝ ７．７，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．４４ － ４．７０ （ｍ，１Ｈ），５．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０ － ７．０１ （ｍ，１Ｈ），７．０６ － ７．１８ （ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０９．３。

【０３９１】

実施例３２：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０３９２】

【化７１】

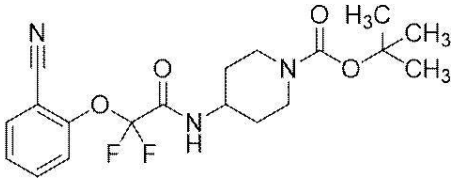


【０３９３】

ステップＡ：４－（２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロアセトアミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０３９４】

【化７２】



【０３９５】

ＤＭＡ（１．１７ｍＬ）中の２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（５０ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、４－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８．４ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９１ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）及びEt_3N（１３１μＬ、０．９３８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、無色の油として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$ ４１８．４。

【０３９６】

ステップＢ：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０３９７】

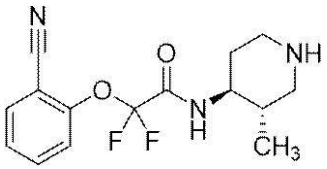
４－（２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロアセトアミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、無色の油として得た（１３ｍｇ、２ステップで１４％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ １．６５ － １．８１ （ｍ，２Ｈ），１．９０ （ｂｒ ｄｄ，Ｊ ＝ １３．０，２．３ Ｈｚ，２ Ｈ），２．９３ － ３．１１ （ｍ，２Ｈ），３．３０ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，２ Ｈ），３．９５ （ｔｄｔ，Ｊ ＝ １１．１，７．４０，４．０ Ｈｚ，１ Ｈ），７．４７ － ７．５７ （ｍ，２Ｈ），７．７６ － ７．８６ （ｍ，１Ｈ），７．９８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．９，１．６ Ｈｚ，１ Ｈ），９．３５ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２９６．３。

【０３９８】

実施例３３（ＮＢ０１１６９２－０８０－００２）：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０３９９】

【化７３】

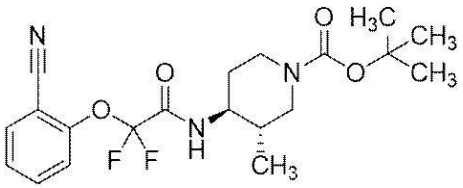


【０４００】

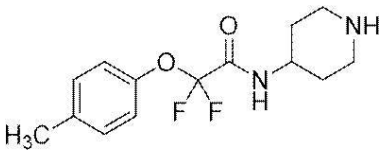
ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロアセトアミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４０１】

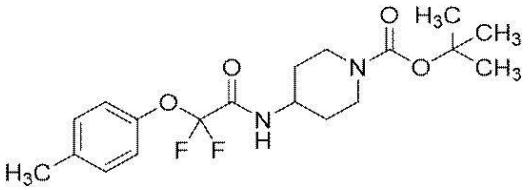
【化７４】



【０４０２】
ＤＭＡ（２．３２ｍＬ）中の２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（９９ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）、４－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１９ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１６ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ）及びEt_3N（２５９μＬ、１．８９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例１５のステップＡのように調製し、無色の油として得た（２３ｍｇ、１２％）。ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$ ４３２．５。
【０４０３】
ステップＢ：２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド
【０４０４】
（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（２－シアノフェノキシ）－２，２－ジフルオロアセトアミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１４０μＬ、０．５６２ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１４０μＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、無色の油として得た（１８ｍｇ、７６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ １．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，３ Ｈ），１．９３－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．９４（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．７６（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３１０．３。
【０４０５】
実施例３４：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド
【０４０６】
【化７５】



【０４０７】
ステップＡ：４－（２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０４０８】
【化７６】



【０４０９】
ＴＨＦ（６．４６ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）酢酸（２６１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、４－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０４ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７５１ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（７２０μＬ、５．１６ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントを使用した自動

化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　ＲｆＧｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製して、表題化合物を淡黄色の油として得た（７４ｍｇ、１５％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$　４０７．５。

【０４１０】

ステップＢ：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド

【０４１１】

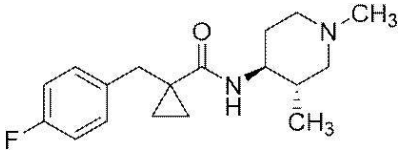
４－（２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７４ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）ならびにジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、４８１μＬ、１．９２ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（６４２μＬ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例１５のステップＢのように調製し、白色の固体として得た（４６ｍｇ、６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　ｐｐｍ　１．６３　－　１．７７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．８７　（ｂｒ　ｄｄ，　Ｊ　＝　１３．６，　２．３　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．２８　－　２．３４　（ｍ，　３　Ｈ），　２．９３　－　３．０６　（ｍ，　２　Ｈ），　３．２９　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．８７　－　３．９８　（ｍ，　１　Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２　Ｈ），　８．２１　－　８．３６　（ｍ，　１　Ｈ），　８．４９　－　８．６２　（ｍ，　１　Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　２８５．３。

【０４１２】

実施例３５：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（４－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４１３】

【化７７】



【０４１４】

ＭｅＯＨ（２．０１ｍＬ）中の１－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＴＦＡ塩（１２２ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でＥｔ$_{3}$Ｎ（１０５μＬ、０．７５４ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７ｗｔ％、６７．４μＬ、０．９０５ｍｍｏｌ）により処理した。混合物を３０分間撹拌した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１９８ｍｇ、０．９０５ｍｍｏｌ）を一度に添加し、撹拌を室温で１６時間続けた。次いで、反応混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ　（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物のＴＦＡ塩を白色の固体として得た（１１２ｍｇ、８９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　ｐｐｍ　０．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．７４　－　０．９０　（ｍ，　２　Ｈ），　１．１９　－　１．２８　（ｍ，　１　Ｈ），　１．３２　－　１．４０　（ｍ，　１　Ｈ），　１．７１　－　１．８５　（ｍ，　１　Ｈ），　１．８９　－　２．０１　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３１　－　２．４３　（ｍ，　１　Ｈ），　２．６３　－　２．７３　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７５　（ｓ，　３　Ｈ），　２．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．３６　－　３．４６　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４８　－　３．５６　（ｍ，　１　Ｈ），　３．５８　－　３．７０　（ｍ，　１　Ｈ），　５．４１　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　６．９７　－　７．０４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．２５　－　７．３１

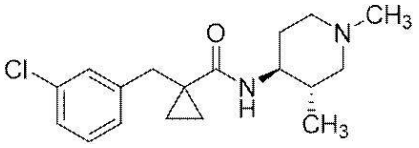
（ｍ，２Ｈ），１３．１４－１３．２６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋ ３０５．５。

【０４１５】

実施例３６：１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４１６】

【化７８】



【０４１７】

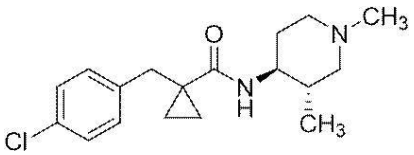
ＭｅＯＨ（１１４１μＬ）中の１－（３－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＴＦＡ塩（７２ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でＥｔ$_3$Ｎ（６０μＬ、０．４２８ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７ｗｔ％、３８．２μＬ、０．５１３ｍｍｏｌ）により処理した。溶液を３０分間撹拌した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１１２ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で１６時間続けた。次いで、反応混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥ ０．４５μｍ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物のＴＦＡ塩を無色の油として得た（６０ｍｇ、８１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ０．６８（ｄ，Ｊ＝６．５ Ｈｚ，３Ｈ），０．７８－０．９０（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８９－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１６．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝１６．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．７２（ｍ，１Ｈ），５．４３－５．５２（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋ ３２１．４。

【０４１８】

実施例３７：１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４１９】

【化７９】



【０４２０】

１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＴＦＡ塩（８１ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例３６のように調製し、白色の固体として得た（７１ｍｇ、８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ０．６５（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ），０．７６－０．８８（ｍ，２Ｈ），１．１８

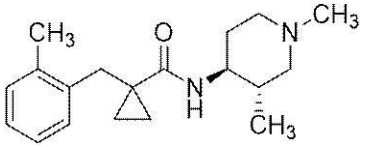
－１．２６（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．７１（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．３０（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３２１．４。

【０４２１】

実施例３８：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－１－（２－メチルベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４２２】

【化８０】



【０４２３】

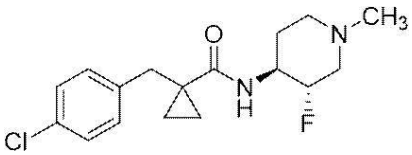
１－（２－メチルベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＴＦＡ塩（１０７ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例３６のように調製し、白色の固体として得た（８１ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．７１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），０．７４－０．７８（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．７３（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３５（ｍ，１Ｈ），１２．７１（ｂｒｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．４。

【０４２４】

実施例３９：１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４２５】

【化８１】



【０４２６】

ＤＣＭ（２５１μＬ）中の１－（４－クロロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＴＦＡ塩（１６ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１６μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド水溶液（３７ｗｔ％、８．４μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２４．７ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を

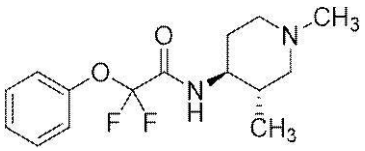
実施例３６のように調製し、無色の油として得た（１４ｍｇ、８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．７５ － ０．８７ （ｍ，２Ｈ），１．２４ － １．３５，（ｍ，２Ｈ），１．７３ － １．８６ （ｍ，１Ｈ），２．０６ － ２．２１ （ｍ，１Ｈ），２．７４ － ２．９２ （ｍ，５Ｈ），２．９３ － ３．０５ （ｍ，２Ｈ），３．４３ － ３．５６ （ｍ，１Ｈ），３．６７ － ３．８２ （ｍ，１Ｈ），４．１０ － ４．２７ （ｍ，１Ｈ），４．６３ － ４．８８ （ｍ，１Ｈ），５．８８ － ６．０２ （ｍ，１Ｈ），７．１９ － ７．３４ （ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２５．３。

【０４２７】

実施例４０：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－２－フェノキシアセトアミド

【０４２８】

【化８２】



【０４２９】

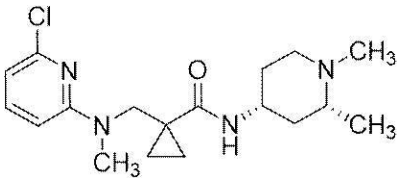
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミドＴＦＡ塩を使用して表題化合物のＴＦＡ塩を実施例３６のように調製し、白色の固体として得た（１１３ｍｇ、６２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ），２．１３ － ２．１９ （ｍ，３Ｈ），２．２９ － ２．４３ （ｍ，１Ｈ），２．５２ （ｂｒｔ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．８２ （ｓ，３Ｈ），３．５３ （ｂｒｄ，Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．６２ （ｂｒｄ，Ｊ ＝ １２．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．７７ － ３．９１ （ｍ，１Ｈ），６．９７ （ｂｒｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ － ７．２６ （ｍ，２Ｈ），７．２７ － ７．３１ （ｍ，１Ｈ），７．３５ － ７．４２ （ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９９．３。

【０４３０】

実施例４１：１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４３１】

【化８３】

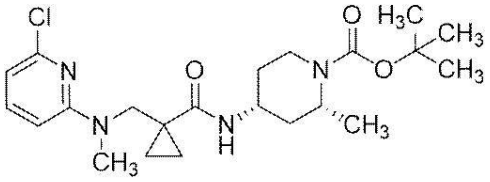


【０４３２】

ステップＡ：（２Ｒ，４Ｒ）－４－（１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０４３３】

【化８４】



【０４３４】

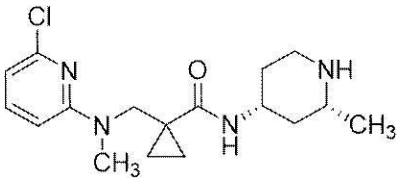
４０ｍＬバイアルに、１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボン酸（０．１１８ｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１０５ｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．１８６ｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２５６ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（３ｍＬ）を添加して、黄色の溶液を得た。混合物を室温で一晩撹拌した後、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を得た（０．２１４ｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４３７．４。

【０４３５】

ステップＢ：１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４３６】

【化８５】



【０４３７】

１２５ｍＬの梨型フラスコに、（２Ｒ，４Ｒ）－４－（１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２１４ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、０．４９０ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ）及びジオキサン（３ｍＬ）を添加して、褐色の溶液を得た。混合物を５０℃で３時間撹拌した後、真空中で濃縮して、表題化合物のＨＣｌ塩を褐色の膜として得た（０．１８３ｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３３７．３。

【０４３８】

ステップＣ：１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４３９】

１２５ｍＬの梨型フラスコ中で、１－（（（６－クロロピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミドＨＣｌ（１８３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７ｗｔ％、０．０７６ｍＬ、０．９８０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させて、褐色の溶液を得た。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６１．６ｍｇ、０．９８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を得た（１０６．４ｍｇ、３ステップで４７％）。^{1}

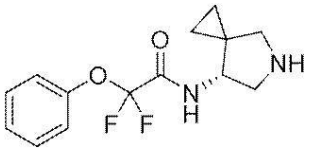
Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ｐｐｍ ０．８７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， ２ Ｈ），１．１７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ， ２ Ｈ），１．３４ （ｄ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ３ Ｈ），１．３８ － １．５０ （ｍ， １ Ｈ），１．５４ － １．６７ （ｍ， １ Ｈ），１．９５ － ２．０４ （ｍ， ２ Ｈ），２．８４ （ｓ， ３ Ｈ），３．０１ （ｓ， ３ Ｈ），３．０３ － ３．１１ （ｍ， １ Ｈ），３．１４ － ３．２３ （ｍ， １ Ｈ），３．４６ － ３．５３ （ｍ， １ Ｈ），３．８５ （ｓ， ３ Ｈ），６．５７ － ６．６９ （ｍ， ２ Ｈ），７．４８ － ７．５７ （ｍ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３５１．３。

【０４４０】

実施例４２：（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－７－イル）アセトアミド

【０４４１】

【化８６】



【０４４２】

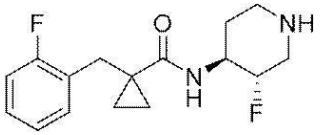
ＤＭＦ（１．６ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（９３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－７－アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３３ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５９ｍＬ、１．４８３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ及びブラインで洗浄した。有機相をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、ＴＦＡ（１ｍＬ）と混合し、４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物を透明な油として得た（２１．１ｍｇ、１５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ｐｐｍ ０．４７ － ０．９０ （ｍ， ４ Ｈ），２．８１ － ２．９５ （ｍ， １ Ｈ），３．０８ － ３．１８ （ｍ， １ Ｈ），３．２１ － ３．２８ （ｍ， １ Ｈ），３．４４ － ３．５９ （ｍ， １ Ｈ），４．０２ － ４．２４ （ｍ， １ Ｈ），７．２０ － ７．３７ （ｍ， ３ Ｈ），７．３９ － ７．５０ （ｍ， ２ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２８３．３。

【０４４３】

実施例４３：１－（２－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４４４】

【化８７】



【０４４５】

１－（２－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３５ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２４２ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（３２．１ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ｐｐｍ ０．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ

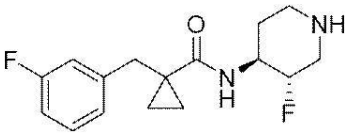
，２Ｈ），１．３２（ｂｒｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．９０－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．９３（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．３６－４．５７（ｍ，３Ｈ），５．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．４４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２９５．２。

【０４４６】

実施例４４：１－（３－フルオロベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４４７】

【化８８】



【０４４８】

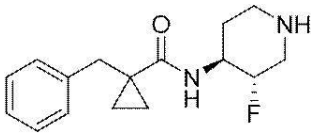
１－（３－フルオロベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３５ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２４２ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、淡黄色の油として得た（５１．９ｍｇ、３４％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ０．８５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｂｒｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ），１．９０－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．９３（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．３６－４．５７（ｍ，３Ｈ），５．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．４４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２９７．４。

【０４４９】

実施例４５：１－ベンジル－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４５０】

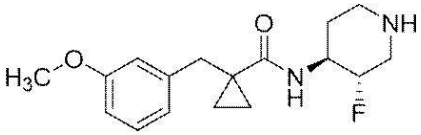
【化８９】



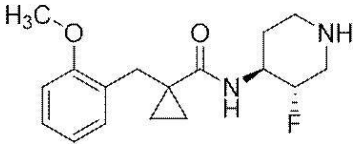
【０４５１】

１－ベンジルシクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．５６７ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３６ｍｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２６７ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２９７ｍＬ、１．７０ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（２２．１ｍｇ、１４％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ０．７９－０．８７（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．１８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．８８－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．７７（ｍ，３Ｈ），２．９０－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），３．９２－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．２１（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．６５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｓ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２７７．３。

【０４５２】
実施例４６：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（３－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０４５３】
【化９０】

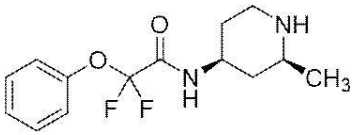


【０４５４】
１－（３－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１６ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２８ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（２１．７ｍｇ、１４．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．８５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１２－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，２Ｈ），１．９２－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．９６－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９７－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．３１（ｍ，１Ｈ），５．５４－５．６８（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８６（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．９９（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０７．３。
【０４５５】
実施例４７：Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－１－（２－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【０４５６】
【化９１】



【０４５７】
１－（２－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０６ｍｇ、０．４８５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２８ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５４ｍＬ、１．４５５ｍｍｏｌ）を使用して、表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（２５．３ｍｇ、１７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ０．８６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．９９－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．９９－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．４９（ｍ，１Ｈ），６．２６－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．９０－７．００（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０７．３。
【０４５８】
実施例４８：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

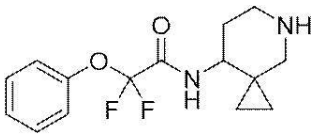
【０４５９】
【化９２】



【０４６０】
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（９３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１７ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３３ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な膜として得た（８．８ｍｇ、６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ １．０１ － １．１０ （ｍ， １ Ｈ）， １．１２ － １．１６ （ｍ， ３ Ｈ）， １．２８ － １．４３ （ｍ， １ Ｈ）， １．９５ － ２．０９ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．７８ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ３．０５ － ３．２６ （ｍ， １ Ｈ）， ３．７２ － ４．０６ （ｍ， １ Ｈ）， ６．１９ － ６．３３ （ｍ， １ Ｈ）， ７．２１ － ７．２６ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．２７ － ７．３１ （ｍ， １ Ｈ）， ７．３５ － ７．４５ （ｍ， ２ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８５．４。

【０４６１】
実施例４９：２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ－Ｎ－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－８－イル）アセトアミド

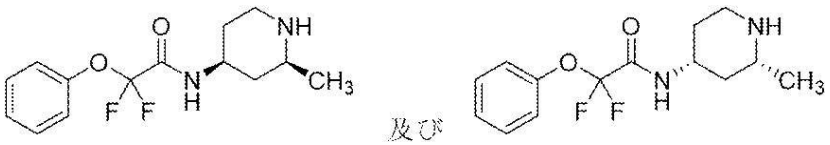
【０４６２】
【化９３】



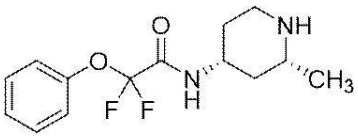
【０４６３】
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（９３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、８－アミノ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２３ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３３ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（８．８ｍｇ、６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ｐｐｍ ０．３０ － １．００ （ｍ， ４ Ｈ）， ２．０６ － ２．２６ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．８１ － ２．９６ （ｍ， １ Ｈ）， ３．０１ － ３．１２ （ｍ， １ Ｈ）， ３．１３ － ３．４４ （ｍ， ２ Ｈ）， ３．７９ － ４．１１ （ｍ， １ Ｈ）， ６．２５ － ６．４６ （ｍ， １ Ｈ）， ７．１８ － ７．２５ （ｍ， ４ Ｈ）， ７．２８ － ７．４３ （ｍ， １ Ｈ）， ７．２８ － ７．４４ （ｍ， ３ Ｈ）， ９．２６ － １０．３１ （ｍ， １ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９７．４。

【０４６４】
実施例５０：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（シス－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド

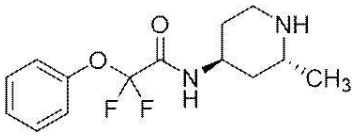
【０４６５】
【化９４】



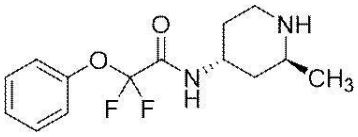
【０４６６】
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（８７ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０９ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１８ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．３９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な膜として得た（２７．８ｍｇ、２１％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋ ２８５．３。
【０４６７】
実施例５１：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド
【０４６８】
【化９５】



【０４６９】
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（８７ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０９ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１８ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．３９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（１８．６ｍｇ、１４％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋ ２８５．３。
【０４７０】
実施例５２：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド
【０４７１】
【化９６】



【０４７２】
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（９３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１７ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３３ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な膜として得た（１４．３ｍｇ、１０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋ ２８５．３。
【０４７３】
実施例５３：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）－２－フェノキシアセトアミド
【０４７４】
【化９７】



【０４７５】
２，２－ジフルオロ－２－フェノキシ酢酸（９３ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、（２Ｓ

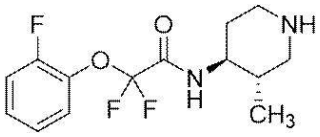
，４Ｒ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル塩酸塩（１３６ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３３ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３４ｍＬ、１．９８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な膜として得た（４７ｍｇ、３３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８５．３。

【０４７６】

実施例５４：２，２－ジフルオロ－２－（２－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０４７７】

【化９８】



【０４７８】

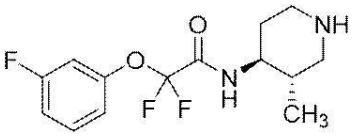
２，２－ジフルオロ－２－（２－フルオロフェノキシ）酢酸（９３ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９７ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１２ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３９４ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（１０ｍｇ、７．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ０．９６（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．９５（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．９１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．７１（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．４４（ｍ，４Ｈ）。

【０４７９】

実施例５５：２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０４８０】

【化９９】



【０４８１】

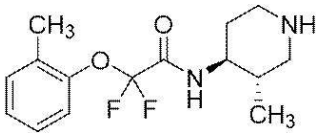
２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェノキシ）酢酸（８２ｍｇ、０．３９８ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｍｇ、０．３９８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８７ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、１．９９ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（２１ｍｇ、１７．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ０．９２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ），１．５７－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７６－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．９２（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．７２（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．５８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０３．３。

【０４８２】

実施例５６：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｏ－トリルオキシ）アセトアミド

【０４８３】

【化１００】



【０４８４】

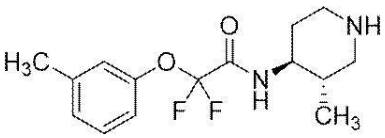
２，２－ジフルオロ－２－（ｏ－トリルオキシ）酢酸（９３ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２８ｍｇ、０．５９８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１６ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（１９．９ｍｇ、１４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ｐｐｍ ０．９７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３ Ｈ），１．７５ － １．９３ （ｍ，１ Ｈ），２．００ － ２．１５ （ｍ，２ Ｈ），２．８３ （ｓ，１ Ｈ），３．０３ － ３．２０ （ｍ，１ Ｈ），３．３９ － ３．５３ （ｍ，２ Ｈ），３．６８ － ３．８７ （ｍ，１ Ｈ），７．０７ － ７．３７ （ｍ，４ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９９．３。

【０４８５】

実施例５７：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｍ－トリルオキシ）アセトアミド

【０４８６】

【化１０１】



【０４８７】

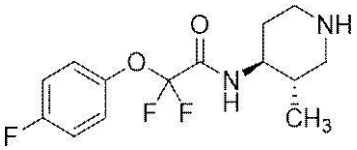
２，２－ジフルオロ－２－（ｍ－トリルオキシ）酢酸（９３ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２８ｍｇ、０．５９８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１６ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を使用して表題化合物を実施例４２のように調製し、透明な油として得た（２５．５ｍｇ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ） δ ｐｐｍ ０．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３ Ｈ），１．７１ － １．９１ （ｍ，１ Ｈ），１．９５ － ２．１０ （ｍ，２ Ｈ），２．３６ （ｄ，Ｊ ＝ １０．３ Ｈｚ，４ Ｈ），２．７０ － ２．９３ （ｍ，１ Ｈ），３．０１ － ３．２０ （ｍ，１ Ｈ），３．３６ － ３．５３ （ｍ，２ Ｈ），３．６３ － ３．８３ （ｍ，１ Ｈ），６．９８ － ７．３３ （ｍ，２ Ｈ），７．１３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，１ Ｈ），７．２１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１ Ｈ），７．２６ － ７．３２ （ｍ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９９．３。

【０４８８】

実施例５８：２，２－ジフルオロ－２－（４－フルオロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０４８９】

【化１０２】



【０４９０】

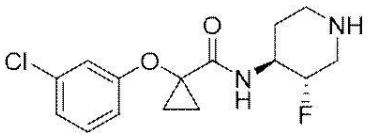
ＤＭＦ（１．４１ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（４－フルオロフェノキシ）酢酸（８７ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１９９ｍｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３６９μＬ、２．１１０ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を有機層に添加した。混合物を４時間撹拌した後、水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製した。生成物を水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって再精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を透明な油として得た（５．３ｍｇ、３．０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3OD） δ ｐｐｍ ０．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，３ Ｈ），１．７７ － １．９６ （ｍ，１ Ｈ），１．９９ － ２．１３ （ｍ，２ Ｈ），２．７５ － ２．８９ （ｍ，１ Ｈ），３．０４ － ３．２１ （ｍ，１ Ｈ），３．３６ － ３．５３ （ｍ，２ Ｈ），３．７０ － ３．８２ （ｍ，１ Ｈ），７．０８ － ７．２２ （ｍ，２ Ｈ），７．２４ － ７．３４ （ｍ，２ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３０３．３。

【０４９１】

実施例５９：１－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０４９２】

【化１０３】



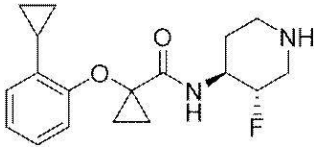
【０４９３】

４ｍＬバイアル中で１－（３－クロロフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸（５３．２ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４．６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（８７μＬ、０．５００ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解させた。得られた黄色の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。トリフルオロ酢酸（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を有機層に添加した。混合物を一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩をオフホワイトの固体として得た（５９ｍｇ、５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ｐｐｍ １．０８ － １．１７ （ｍ，２ Ｈ），１．３９ － １．４７ （ｍ，２ Ｈ），１．５８ － １．６８ （ｍ，１ Ｈ），１．８１ － １．８９ （ｍ，１ Ｈ），２．９５ － ３．０３ （ｍ，１ Ｈ），３．０６ － ３．２１ （ｍ，２ Ｈ），３．４２ － ３．５１ （ｍ，１ Ｈ），４．１６ － ４．２１ （ｍ，１ Ｈ），４．５８ － ４．７７ （ｍ，１ Ｈ），６．８４ － ６．９５ （ｍ，２ Ｈ），７．０１ － ７．１１ （ｍ，１ Ｈ），７．３３ （ｔ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１ Ｈ） ８．４１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１ Ｈ），８．７９ － ９．０６ （ｍ，１ Ｈ），９．２０ （ｂｒ ｓ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３１３．２。

【０４９４】

実施例６０：１－（２－シクロプロピルフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

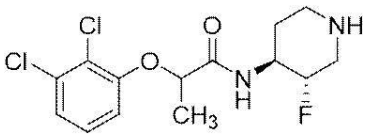
【０４９５】
【化１０４】



【０４９６】
４ｍＬバイアルに１－（２－シクロプロピルフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボン酸（５４．６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４．６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８７μＬ、０．５００ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）を添加した。得られた黄色の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。トリフルオロ酢酸（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を有機層に添加した。混合物を一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩をオフホワイトの固体として得た（７０ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　０．５６－０．６４（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．９２（ｍ，２Ｈ），１．００－１．１０（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．５４（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．８８（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．９５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１３（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７０－８．９７（ｍ，１Ｈ），９．１２（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　$[M+H]^+$　３１９．５。

【０４９７】
実施例６１：２－（２，３－ジクロロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０４９８】
【化１０５】



【０４９９】
４ｍｌバイアルに２－（２，３－ジクロロフェノキシ）プロパン酸（５８．８ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４．６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８７μＬ、０．５００ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）を添加した。得られた黄色の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。トリフルオロ酢酸（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を有機層に添加した。混合物を一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩をオフホワイトの固体として得た（５９ｍｇ、５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ

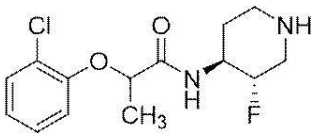
１．４７－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，１Ｈ），３．０１－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．５４（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．８５（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．９７（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．３１（ｍ，２Ｈ），８．５２（ｂｒｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），９．１４（ｂｒｓ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３３５．２。

【０５００】

実施例６２：２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０５０１】

【化１０６】



【０５０２】

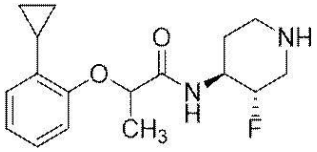
４ｍＬバイアルに２－（２－クロロフェノキシ）プロパン酸（５０．２ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４．６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８７μＬ、０．５００ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）を添加した。得られた黄色の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。トリフルオロ酢酸（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を有機層に添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩をオフホワイトの半固体として得た（６８ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ １．６７（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．８７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．３７（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．６８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．８６（ｍ，２Ｈ），４．９０－５．０１（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋ ３０１．２。

【０５０３】

実施例６３：２－（２－シクロプロピルフェノキシ）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０５０４】

【化１０７】



【０５０５】

４ｍＬバイアルに２－（２－シクロプロピルフェノキシ）プロパン酸（５１．６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５４．６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８７μＬ、０．５００ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）を添加した。得られた黄色の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈

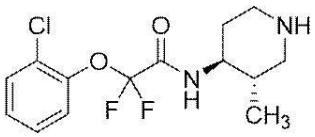
した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。トリフルオロ酢酸（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）を有機層に添加した。混合物を一晩撹拌した後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩をオフホワイトの固体として得た（６４ｍｇ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ　０．６４－０．７３（ｍ，１Ｈ），０．７３－０．８２（ｍ，１Ｈ），０．９５－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．１Ｈｚ，３Ｈ），１．８５－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３９（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．６６（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．８９－５．０１（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．９５－７．０１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．１９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０７．３。

【０５０６】

実施例６４：２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０５０７】

【化１０８】



【０５０８】

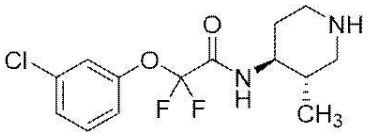
ＤＭＡ（０．８９９ｍＬ）中の２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（１００ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６．０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２０５ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．１７２ｍＬ、０．９８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、水（３ｍＬ）で希釈した。水層をデカンテーションで除去し、油性残留物を水（１ｍＬ）で洗浄し、窒素流下で乾燥させた。得られた油をジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（１．１２ｍＬ、４．４９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で２時間撹拌した後、真空中で濃縮し、水中２０～６０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た（５９．０ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　０．６７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４９－１．６１（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．９４（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．３８（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．５７（ｍ，１Ｈ），８．８８（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９．３。

【０５０９】

実施例６５：２－（３－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０５１０】

【化１０９】



【０５１１】

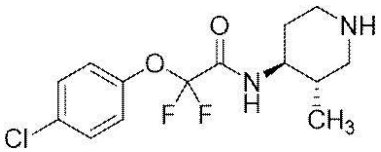
ＤＭＡ（０．８９９ｍＬ）中の２－（３－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（１００ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２０５ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．３１３ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、水（３ｍＬ）で希釈した。水層をデカンテーションで除去し、油性残留物を水（１ｍＬ）で洗浄し、窒素流下で乾燥させた。得られた油をジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．１２ｍＬ、４．４９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を周囲温度で２時間撹拌した後、真空中で濃縮し、水中２０～８０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を黄色の半固体として得た（５５ｍｇ、３８％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ０．６９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．６５（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｂｒｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．４８（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５２（ｍ，１Ｈ），８．９３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１９．３。

【０５１２】

実施例６６：２－（４－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０５１３】

【化１１０】



【０５１４】

ＤＭＡ（０．８９９ｍＬ）中の２－（４－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（１００ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９６ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２０５ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．３１３ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、水（３ｍＬ）で希釈した。水層をデカンテーションで除去し、油性残留物を水（１ｍＬ）で洗浄し、窒素流下で乾燥させた。得られた油をジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．１２ｍＬ、４．４９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を周囲温度で２時間撹拌した後、真空中で濃縮し、水中２０～６０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を黄色の半固体として得た（６５ｍｇ、４５％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ０．６１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４１－１．５９（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．９２（ｍ，２Ｈ），３．

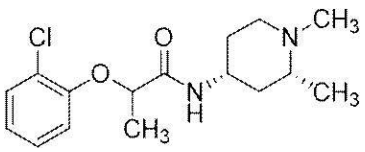
２８－３．３３（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．５１（ｍ，２Ｈ），８．８４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３１９．２。

【０５１５】

実施例６７：２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０５１６】

【化１１１】

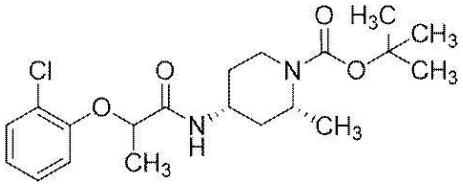


【０５１７】

ステップＡ：（２Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（２－クロロフェノキシ）プロパンアミド）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５１８】

【化１１２】



【０５１９】

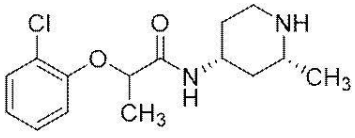
４ｍＬバイアルに２－（２－クロロフェノキシ）プロパン酸（０．０４０ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０４３ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．０７６ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１３９ｍＬ、０．８００ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１．６００ｍＬ）を添加した。得られた黄色の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。有機層を１ＮのＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（７９ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ－ｔ－Ｂｕ］＋３４１．２。

【０５２０】

ステップＢ：２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０５２１】

【化１１３】



【０５２２】

粗製（２Ｒ，４Ｒ）－４－（２－（２－クロロフェノキシ）プロパンアミド）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．０７９ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）及びジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、０．２００ｍＬ、０．８００ｍｍｏｌ）をジオキサン（１．２２７ｍｌ）中で混合して、褐色の溶液を得た。混合物を５０℃で３時間撹拌した。追加のジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、０．２００ｍＬ、０．８００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃でさらに３時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物を褐色の膜として得た（５９ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ

]$^{+}$２９７．３。

【０５２３】

ステップＣ：２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－１，２－ジメチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド

【０５２４】

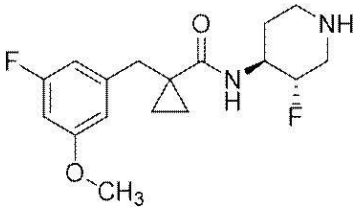
丸底フラスコ中で、粗製２－（２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（（２Ｒ，４Ｒ）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロパンアミド（５９ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（３１．２μＬ、０．４００ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（１．２２７ｍＬ）を混合した。得られた褐色の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．１ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、水中１０～１００％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製した。精製ステップで、出発物質を回収し、これを上記条件下で再度反応させた後、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ ３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物のＴＦＡ塩を透明な油として得た（２６ｍｇ、３１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ １．３６ － １．７４（ｍ，８Ｈ），１．７７ － １．９０（ｍ，１Ｈ），２．１５ － ２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．３４（ｍ，１Ｈ），２．９５ － ３．００（ｍ，３Ｈ），３．２４ － ３．３２（ｍ，１Ｈ），３．６０ － ３．６６（ｍ，１Ｈ），４．０９ － ４．１７（ｍ，１Ｈ），４．７６ － ４．８１（ｍ，１Ｈ），７．０７ － ７．１２（ｍ，２Ｈ），７．３１ － ７．３６（ｍ，１Ｈ），７．４７ － ７．５２（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１１．３。

【０５２５】

実施例６８：１－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０５２６】

【化１１４】

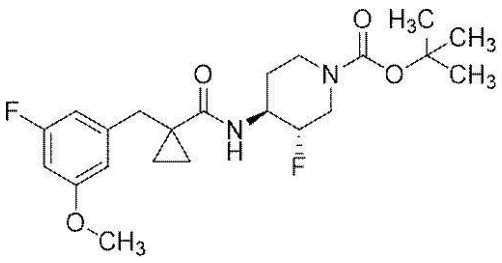


【０５２７】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５２８】

【化１１５】



【０５２９】

ＴＨＦ（４．４６ｍＬ）中の１－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）シクロプロ

パン－１－カルボン酸（２００ｍｇ、０．８９２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びEt_3N（４９６μＬ、３．５７ｍｍｏｌ）の溶液を室温で４８時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た（３００ｍｇ、７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　０．８０－０．８５（ｍ，２Ｈ），１．０９－１．２４（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．９２－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．８２－３．０９（ｍ，４Ｈ），３．６６（ｂｒｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．９３－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０６－４．２４（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．７９－６．８６（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．９８（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　－７５．８５（ｓ，１Ｆ），－１２２．４８（ｂｒｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４２５．５。

【０５３０】

ステップＢ：１－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【０５３１】

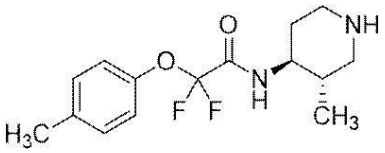
ＤＣＭ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（１－（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）シクロプロパン－１－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）の溶液を室温でジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．７７μＬ、７．０７ｍｍｏｌ）により処理した。反応混合物を１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粘着性の黄色の固体を得、これをエーテル（３×２５ｍＬ）で処理した。溶媒を減圧下で除去し、再び粘着性の固体を得たため、ヘプタン（２５ｍＬ）を添加した。溶媒を減圧下で除去し、流動性の黄色の固体を得た。黄色の固体を２つのバッチに分け、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃのグラジエントに続くＤＣＭ中０～３０％ＭｅＯＨのグラジエントを使用した自動化フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ、４ｇ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）カラム、ドライローディング）によって精製した。純粋な画分を減圧下で濃縮して、表題化合物のＨＣｌ塩を淡黄色の固体として得た（１９４ｍｇ、７６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ　０．６０－０．６７（ｍ，２Ｈ），１．００－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｂｒｄｄ，Ｊ＝１０．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－３．０２（ｍ，３Ｈ），３．０２－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．９８－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．８４（ｍ，１Ｈ），６．８９－７．０３（ｍ，３Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５．４。

【０５３２】

実施例６９：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド

【０５３３】

【化１１６】

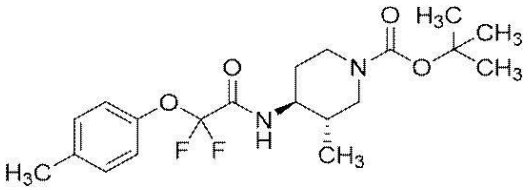


【０５３４】

ステップＡ：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【０５３５】

【化１１７】



【０５３６】

ＤＭＡ（２．９９ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）酢酸（１５０ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９１ｍｇ、０．８９０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３９ｍｇ、０．８９０ｍｍｏｌ）及びEt_3N（４１４μＬ、２．９７ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、親水性ＰＴＦＥ　０．４５μｍ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）フィルターを通して濾過し、水中１０～１００％ＡＣＮのグラジエント（酸モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１００ｍｍ）によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た（１５３ｍｇ、５２％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　$[M+Na]^+$　４２１．５。

【０５３７】

ステップＢ：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド

【０５３８】

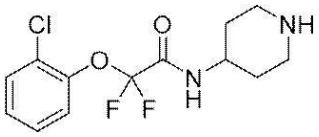
ＤＣＭ（９６０μＬ）中の（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－２－（ｐ－トリルオキシ）アセトアミド）－３－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５３ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でシリンジによりジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、９６０μＬ、３．８４ｍｍｏｌ）の液滴で処理した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を３日間凍結乾燥して、表題化合物のＨＣｌ塩を白色の固体として得た（１２８ｍｇ、定量的）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　ｐｐｍ　０．７８（ｄ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，３Ｈ），１．６６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．９２－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．９１－３．０３（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．７２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２７（ｍ，２Ｈ），８．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１２（ｂｒｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　$[M+H]^+$　２９９．３。

【０５３９】

実施例７０：２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０５４０】

【化１１８】



【０５４１】

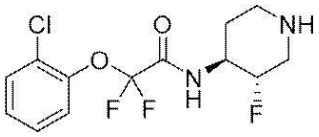
ＤＭＡ（１．３５ｍＬ）中の２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（１５０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）、４－アミノピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３５ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（３０８ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．２５８ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、水（３ｍＬ）で希釈した。水層をデカンテーションで除去し、油性残留物を水（１ｍＬ）で洗浄し、窒素流下で乾燥させた。得られた油をジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．６９ｍＬ、６．７４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で２時間撹拌した後、真空中で濃縮し、水中２０～６０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た（５９ｍｇ、２９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ ｐｐｍ １．３４（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，３．６ Ｈｚ，２ Ｈ），１．５５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．２ Ｈｚ，２ Ｈ），２．２５－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，２ Ｈ），３．５１－３．６６（ｍ，１ Ｈ），７．２５－７．３１（ｍ，１ Ｈ），７．３１－７．３８（ｍ，２ Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．０ Ｈｚ，１ Ｈ），８．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１ Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３０５．２。

【０５４２】

実施例７１：２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アセトアミド

【０５４３】

【化１１９】



【０５４４】

ＤＭＡ（１．３５ｍＬ）中の２－（２－クロロフェノキシ）－２，２－ジフルオロ酢酸（１５０ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４７ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（３０８ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（０．２５８ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、水（３ｍＬ）で希釈した。水層をデカンテーションで除去し、油性残留物を水（１ｍＬ）で洗浄し、窒素流下で乾燥させた。得られた油をジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１．６９ｍＬ、６．７４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で２時間撹拌した後、真空中で濃縮し、水中２０～６０％水／ＡＣＮのグラジエント（塩基モード）を使用した分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ　３０ｍｍ×１５０ｍｍ）によって精製して、表題化合物を白色の固体として得た（７５ｍｇ、３４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ ｐｐｍ １．４１（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，４．４ Ｈｚ，１ Ｈ），１．５９－１．７０（ｍ，１ Ｈ），２．１４－２．２９（ｍ，１ Ｈ），２．３０－２．４１（ｍ，２ Ｈ），２．７５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，１ Ｈ），３．０８－３．１８（ｍ，１ Ｈ），３．７１－３．８４（ｍ，１ Ｈ），４．２３－４．５０（ｍ，１ Ｈ），７．２６－７．３２（ｍ，１ Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝３．９ Ｈｚ，２ Ｈ），７．５５（ｄ

，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），９．１８（ｂｒｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３２３．２。

【０５４５】

表１に、実施例で示した化合物のいくつかについての生物学的アッセイデータ（ＳＳＴＲ４活性、ＳＳＴＲ４結合、及びＳＳＴＲ１結合）を一覧表示する。この表では、ｐＥＣ$_{50}$及びｐＩＣ$_{50}$値が大きいほど、活性または効力が大きいことを表している。表１に示す化合物は、ＳＳＴＲ４を過剰発現する細胞におけるフォルスコリン刺激ｃＡＭＰの阻害を測定する細胞ベースのアッセイに従って試験した（ｐＥＣ$_{50}$として報告する）。表１に示す化合物の多くはまた、化合物のＳＳＴＲ４及びＳＳＴＲ１への競合的結合を測定する膜ベースのアッセイに従って試験した（ｐＩＣ$_{50}$として報告する）。これらのアッセイは、上記の生物学的活性と題したセクションに記載されている。

【０５４６】

【表１－１】

表１：生物学的アッセイデータ

実施例番号	SSTR4活性 pEC_{50}	SSTR4結合 pIC_{50}	SSTR1結合 pIC_{50}
1	7.34	6.66	4.69
2	7.46	-	-
3	7.90	7.04	5.27
4	7.90	6.46	4.45
5	8.05	7.41	<4.3
6	7.50	6.55	5.08
7	6.75	-	-
8	6.74	-	-
9	6.74	-	-
10	7.15	6.29	4.81
11	6.85	-	-
12	7.24	6.05	4.8
13	8.56	7.45	5.06
14	7.17	6.39	<4.3
15	9.08	7.83	5.2
16	8.86	7.44	4.88
17	7.05	-	-
18	8.70	7.58	5.33
19	7.12	6.51	<4.3
20	7.11	-	-
21	7.37	-	-
22	7.83	7.39	<4.3
23	7.63	7.13	4.37
24	7.71	7.23	<4.3
25	8.58	7.33	4.47
26	7.83	7.15	<4.3
27	7.99	7.25	<4.3
28	6.71	-	-
29	7.03	6.73	<4.3
30	7.75	7.39	<4.3
31	8.18	7.75	4.67
32	7.30	5.49	<4.3
33	7.78	6.79	<4.3
34	7.32	6.17	<4.3
35	7.58	6.66	5.23
36	7.63	6.56	5.33
37	7.08	6.49	5.44
38	7.85	-	-

【０５４７】

【表１－２】

実施例番号	SSTR4活性 pEC_{50}	SSTR4結合 pIC_{50}	SSTR1結合 pIC_{50}
39	6.99	-	-
40	6.93	-	-
41	7.25	6.53	<4.3
42	6.99	6.09	<4.3
43	7.20	6.87	<4.3
44	7.69	7.06	<4.3
45	7.43	7.68	<4.3
46	7.93	7.29	<4.3
47	7.91	7.59	<4.3
48	7.04	5.43	<4.3
49	7.67	6.46	<4.3
50	7.24	5.88	<4.3
51	7.45	5.53	<4.3
52	6.77	-	-
53	7.26	5.43	<4.3
54	7.67	6.55	<4.3
55	8.28	7.13	<4.3
56	8.77	7.14	4.35
57	8.95	7.41	4.53
58	8.30	6.77	4.33
59	7.23	-	-
60	6.76	-	-
61	6.91	-	-
62	6.78	6.25	<4.3
63	6.73	-	-
64	8.88	7.25	4.72
65	8.60	7.82	4.66
66	9.97	6.95	4.89
67	6.88	-	-
68	7.47	6.94	<4.3
69	8.21	6.99	4.34
70	7.74	6.48	<4.3
71	7.80	6.78	<4.3

【０５４８】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、文脈から明らかにそうではないことが指示されない限り、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの単数の冠詞は、単一の対象物を指す場合も、複数の対象物を指す場合もある。よって、例えば、「化合物（ａｃｏｍｐｏｕｎｄ）」を含有する組成物への言及には、単一の化合物が含まれる場合も、２種以上の化合物が含まれる場合もある。上の記載は、例示的かつ非限定的であることを意図するものである。上の記載を読めば、当業者には多くの実施形態が明らかとなろう。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を参照して決定されるものであり、そのような特許請求の権利範囲に等価な全範囲が含まれる。特許、特許出願、及び出版物を含めた、本開示に引用されるすべての論文及び参考文献の開示は、その全体が参照によりすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/053132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P25/00 A61P25/28 C07D207/22 C07D209/54 C07D211/58
C07D221/20 C07D487/04 A61K31/4468 A61K31/403 A61K31/40
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 December 2015 (2015-12-20), Chemcats: "N-(3-Methyl-4-piperidinyl)-1-(phenylmethy l)cyclopropanecarboxamide", XP093058601, Database accession no. 1832747-72-4 compound with the registry number 1832747-72-4 ----- -/--	1-4, 6-14,17, 18, 20-23,27

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2023	07/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hanisch, Inken

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/053132

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 December 2015 (2015-12-20), Fch Group: "Cyclopropanecarboxamide, N-(3-methyl-4-piperidinyl)-1-(phenylmethyl)-, hydrochloride (1:1)", XP093058606, Database accession no. 1832747-73-5 compound with the registry number 1832747-73-5 -----	1-4, 6-14,17, 18, 20-23,27
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 December 2015 (2015-12-13), Chemcats: "N-(2-Methyl-4-piperidinyl)-1-(phenylmethy l)cyclopropanecarboxamide", XP093058603, Database accession no. 1828787-12-7 compound with the registry number 1828787-12-7 -----	1-4, 6-14,17, 18, 20-23,27
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 13 December 2015 (2015-12-13), Fch Group: "Cyclopropanecarboxamide, N-(2-methyl-4-piperidinyl)-1-(phenylmethyl)-, hydrochloride (1:1)", XP093058610, Database accession no. 1828787-13-8 compound with the registry number 1828787-13-8 -----	1-4, 6-14,17, 18, 20-23,27
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2019 (2019-12-31), Chemcats: "Cyclopropanecarboxamide, 1-[(2-fluorophenyl)methyl]-N-(3R)-3-pyrrol idinyl-", XP093058599, Database accession no. 2396992-36-0 compound with the registry number 2396992-36-0 -----	1-4, 6-14,17, 18, 20-23,26
A	WO 2019/169153 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]; CHERUVALLATH ZACHARIA [US] ET AL.) 6 September 2019 (2019-09-06) the whole document, in particular the claims and table 5 -----	1-37

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/053132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019169153 A1	06-09-2019	AR 114421 A1	02-09-2020
		AU 2019228568 A1	24-09-2020
		BR 112020017644 A2	19-01-2021
		CA 3092450 A1	06-09-2019
		CL 2020002257 A1	29-01-2021
		CN 112236423 A	15-01-2021
		EA 202092054 A1	22-01-2021
		EC SP20062464 A	31-12-2020
		EP 3759094 A1	06-01-2021
		IL 276998 A	29-10-2020
		JP 2021515004 A	17-06-2021
		KR 20200138245 A	09-12-2020
		PE 20211313 A1	22-07-2021
		PH 12020551359 A1	23-08-2021
		SG 11202008398X A	29-09-2020
		TW 202000659 A	01-01-2020
		US 2020061041 A1	27-02-2020
		US 2023021834 A1	26-01-2023
		WO 2019169153 A1	06-09-2019
		ZA 202005438 B	22-02-2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/407(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/407		
Ｃ０７Ｄ	*401/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/12		
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*25/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24		
Ａ６１Ｐ	*25/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22		
Ａ６１Ｐ	*25/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ	*25/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

弁理士　赤井 厚子
(74)代理人　100152308
弁理士　中 正道
(74)代理人　100201558
弁理士　亀井 恵二郎
(72)発明者　ホプキンス、マリア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　キリヤノフ、アンドレ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　シュライヒャー、クリスティン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　タン、ミンナム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　チョウ、フェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　チェルヴァラス、ザカリア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内
(72)発明者　オルセン、スコット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 NA14 ZA021 ZA022 ZA061 ZA062 ZA081 ZA082 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZC751 ZC752
4C086　AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 CB03 GA07 GA08 GA16 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16