

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-7360

(P2020-7360A)

(43) 公開日 令和2年1月16日 (2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 211/58 (2006.01)	C O 7 D 211/58 C S P	4 C O 5 4
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
C O 7 D 211/66 (2006.01)	C O 7 D 211/66	4 C O 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-170253 (P2019-170253)	(71) 出願人	516295569
(22) 出願日	令和1年9月19日 (2019.9.19)		エックスーアールエックス, インコーポ
(62) 分割の表示	特願2016-563838 (P2016-563838)		レイテッド
原出願日	平成27年4月21日 (2015.4.21)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1001
(31) 優先権主張番号	61/983, 146		6, ニューヨーク, イースト 29テ
(32) 優先日	平成26年4月23日 (2014.4.23)		イーエイチ ストリート 430, スイ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(特許庁注: 以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100113413
1. TRITON			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

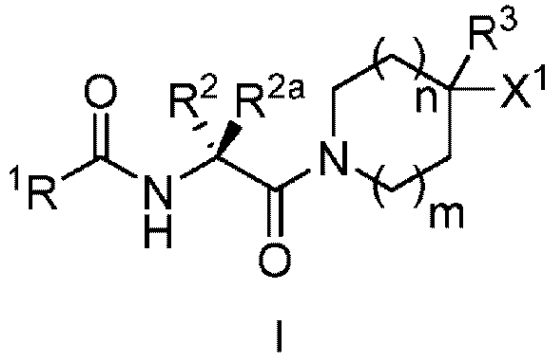
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オートタキシンの置換 N- (2-アミノ) -2-オキシエチルベンズアミド阻害剤およびそれらの調製、ならびに LPA 依存性または LPA 媒介性疾患の処置における使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 オートタキシンの置換 N- (2-アミノ) -2-オキシエチルベンズアミド阻害剤およびそれらの調製、ならびに LPA 依存性または LPA 媒介性疾患の処置における使用の提供。

【解決手段】 本発明は、式 I による化合物



および薬学的に許容される塩等を用いて、ATXにより少なくとも部分的に媒介される、がん、リンパ球ホーミング、慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症等の疾患を処置する方法。哺乳動物における線維症、炎症、がん、血管新生、または疼痛を処置する方法であって、式 I の化合物等の治療有効量を、哺乳動物に投与する方法を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

明細書中に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国特許法第119条第(e)項の下で、米国仮特許出願第61/983,146号（2014年4月23日出願、発明の名称「Substituted N-(2-(Amino)-2-Oxoethyl)Benzamide Inhibitors Of Autotaxin And Their Preparation And Use In The Treatment Of LP 10
A-Dependent Or LPA-Mediated Diseases」）の利益を主張する。上で参照される出願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

分野および背景

オートタキシン（ATX）は、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼファミリーの分泌酵素であり、またエクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ2（ENPP-2またはNPP2）としても公知である。ATXは、線維症、関節炎の炎症、神経変性、神経障害性疼痛、およびがんを含む病理学的状態を推進する上である役割を果たしている。ATXは、リゾホスファチジルコリン（LPC）の 20
リゾホスファチジン酸（LPA）への変換の基本的制御因子である。LPAは、様々な細胞型の移動、増殖、および生存に影響を及ぼす生理活性脂質である。

【0003】

ATXの阻害は、病理学的設定におけるLPAレベルを減少させることが示されている。LPAの減少は、LPAレベルの増加および／またはATXの活性化により、引き起こされ、媒介され、そして／または増殖される、がん、リンパ球ホーミング、慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、例えば、特発性肺線維症（IPF）など、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症などを含めた、未対処の医学的ニーズを有する疾患において治療的利益を提供することができる。

【0004】

線維性疾患は、組織または器官損傷に対する応答の調節不全により推進される慢性、消耗性、および多くの場合、致命的な病態である。線維症は、肝臓、腎臓、肺、真皮、血管系、腸および他の部位において発症する可能性がある。線維症は、成長因子、サイトカイン、インテグリンおよび脂質を含む経路の作用により発症する。

【0005】

ATX、LPA、およびLPA受容体（LPAR）経路は、線維性疾患に関わる。例えば、プロファイリング試験は、線維症の様々なげっ歯類モデルならびにヒト患者の体液および生検組織におけるATX、LPAおよびLPARのレベルの増加を示す。LPAは、形質転換細胞株において、増殖性応答、生存応答、および走化性応答を誘発することができ、これはLPAが、線維芽細胞、平滑筋細胞、マクロファージ、上皮細胞および内皮細胞、ならびに白血球を含めて、線維性疾患において重要な意味を持つことが公知の細胞において、炎症および繊維症を進行させる応答を生じ得ることを示している。遺伝子を標的とするマウスモデルは、LPARを線維症病因と関係づけた。LPARの阻害剤は、この経路内の受容体のアンタゴニズムにより、げっ歯類の肺、肝臓、腎臓および皮膚において、線維症が遮断または逆転されたことを示している。細胞型特異的遺伝子を標的とする試験は、ATXが肺線維症および炎症性関節炎の発症においてある役割を果たしていることを示した。

【0006】

ATXおよびLPAはまた、腫瘍の進行および転移にも関わってきた。ATXがLPCをLPAに変換することから、ATXは、卵巣がん患者の腹水および血漿におけるLPA 50

レベルの増加に關与し得る。L P Aレベルの増加、受容体発現の変化およびL P Aへの応答の変化は、卵巣がんの開始、進行または結果に寄与し得る。L P Aはまた前立腺、乳房、黒色腫、頭頸部、腸、脳および甲状腺がんにもリンクしている。

【0007】

L P Aは、腫瘍細胞の生存、増殖、近接する組織への侵入および移動を促進することが示されており、これによって、転移の形成が結果として生じ得る。加えて、L P Aは、細胞の遊走特性および侵襲特性を増強することができる細胞骨格リモデリングを促進し、これががん転移に寄与し得る。L P Aのこれらの生物学的および病理学的プロセスは、Gタンパク質共役受容体の活性化を介して開始される。

【0008】

350個を超える正常組織および1700個を超える悪性組織のトランスクリプトーム分析は、A T Xが、様々な癌腫および肉腫において発現することを実証し、転移性疾患へのL P Aの潜在的な貢献を強調している。

【0009】

したがって、がん、リンパ球ホーミング、慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症などの疾患を有する患者を処置する場合、L P Aレベルを低下させることが望ましい。これは、A T XなどのL P A生合成に關与している酵素の阻害を介して達成することができる。

【0010】

A T Xは、腫瘍内に発現し、腫瘍細胞の増殖および近接する組織への侵入（両方とも転移の形成に繋がる可能性がある）に影響を及ぼすので、A T Xは抗腫瘍療法の標的である。さらに、血管新生において、A T Xは、他の抗血管新生因子と共に取り込まれた場合、血管形成をもたらす。血管新生は、腫瘍の成長中、腫瘍に栄養素を供給する。したがって、血管新生の阻害は抗腫瘍療法の標的であり、腫瘍の飢餓をもたらす。

【0011】

A T Xはまた、神経損傷誘発性神経障害性疼痛にも関わっている。A T Xを介したL P A生合成は、L P A1受容体媒介性神経障害性疼痛に対するL P Aの供給源である。したがって、A T X媒介性L P A生合成を標的とする阻害は、神経損傷誘発性神経障害性疼痛を予防するための新規の処置を意味し得る。

【0012】

以下を含む様々な公報が、A T Xを阻害することが可能な化合物について言及している：WO2013061297、WO2012166415、US20120100592、WO2012024620、WO2011116867、WO2011017350、WO2011006569、WO2010115491、WO2010115491、WO2010112124、WO2010112116、WO2010063352、US20100016258、およびWO2009151644。

【0013】

したがって、L P Aレベルの増加および／またはA T Xの活性化により引き起こされ、媒介され、そして／または増殖される、生理学および／または病態生理学の状態、例えば、がん、リンパ球ホーミング、慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症などの処置および／または予防法における使用に対して、臨床現場に届き、規制当局の承認を得る可能性を有するA T X阻害剤に対する必要性が依然として存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】国際公開第2013061297号

【特許文献2】国際公開第2012166415号

【特許文献3】米国特許出願公開第20120100592号明細書

【特許文献4】国際公開第2012024620号

10

20

30

40

50

【特許文献 5】国際公開第 2011116867 号
 【特許文献 6】国際公開第 2011017350 号
 【特許文献 7】国際公開第 2011006569 号
 【特許文献 8】国際公開第 2010115491 号
 【特許文献 9】国際公開第 2010112124 号
 【特許文献 10】国際公開第 2010112116 号
 【特許文献 11】国際公開第 2010063352 号
 【特許文献 12】米国特許出願公開第 20100016258 号明細書
 【特許文献 13】国際公開第 2009151644 号
 【発明の概要】

10

【課題を解決するための手段】

【0015】

要旨

本発明は、本明細書に記載されているある特定の置換化合物、これらの塩、その調製、医薬組成物およびその製剤、ならびにこれを用いて、がんなどの疾患を処置する方法を含む。

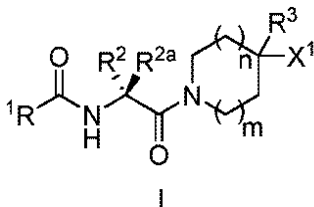
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I による化合物：

【化 154】

20



[式中、

X^1 は、 $-C_{1 \sim 2}$ アルキル R^4 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) $C(O)R^4$ 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) SO_2R^4 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) NR^4R^{4a} 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) OR^4 、または $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) $CR^4R^{10}R^{11}$ から選択され、
 m および n は、それぞれ独立して、0、1 または 2 から選択され、
 R^1 は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1 つまたは複数の独立した G^1 置換基で任意選択で置換されており、
 R^2 は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1 つまたは複数の独立した G^2 置換基で任意選択で置換されており、
 R^{2a} は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1 つまたは複数の独立した G^{2a} 置換基で任意選択で置換されており

30

40

50

、
 R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^2 および R^{2a} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～12員の飽和または不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m1}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

R^3 は、 $-CN$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_{n0}R^7R^8$ 、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^3 置換基で任意選択で置換されており、

R^4 は、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^4 置換基で任意選択で置換されており、

R^{4a} は、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^{4a} 置換基で任意選択で置換されており、

G^1 、 G^2 、 G^{2a} 、 G^3 、 G^4 、および G^{4a} は、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCSO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-PO(OR^{12})_2$ 、 $-PO(OR^{12})R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{12}OH$ 、 $-C_{0\sim12}$ アルキル、 $-C_{2\sim12}$ アルケニル、 $-C_{2\sim12}$ アルキニル、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $-OC_{0\sim12}$ アルキル、 $-S(O)_{n1}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_{n2}R^{12}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ または $-NR^{16}S(O)NR^{12}R^{13}$ のうちの1つまたは複数から選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した Q^1 置換基で任意選択で置換されており、

Q^1 は、H、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCSO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-PO(OR^{17})_2$ 、 $-PO(OR^{17})R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)NR^{17}OH$ 、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $-C_{2\sim12}$ アルケニル、 $-C_{2\sim12}$ アルキニル、アリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0\sim12}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim12}$ ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル-C₃~₁₂シクロアルキル、C₃~₁₂シクロアルキル-C₃~₁₂シクロアルキル、C₁~₁₂アルキル-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、アリール-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、-C(O)-C(O)NR¹⁷R¹⁸、-C(O)-C(O)OR¹⁷、-OC(O)R¹⁷、-NR¹⁷C(O)R¹⁸、-NR¹⁷S(O)₂R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}NR¹⁷R¹⁸、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)_{n4}R¹⁷、-NR²¹C(O)NR¹⁷R¹⁸、-NR²¹S(O)₂NR¹⁷R¹⁸または-NR²¹S(O)NR¹⁷R¹⁸から選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立したQ²置換基で任意選択で置換されており、

Q²は、H、D、ハロ、-CN、-オキソ、-CD₃、-OCD₃、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NO₂、-B(OH)₂、-PO(OR²⁷)₂、-PO(OR²⁷)R²⁸、NR²⁷R²⁸、-C(O)NR²⁷OH、-C₂~₁₂アルケニル、-C₂~₁₂アルキニル、-OC₀~₁₂アルキル、アリール-C₀~₁₂アルキル、ヘテロアリール-C₀~₁₂アルキル、C₃~₁₂シクロアルキル-C₀~₁₂アルキル、C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル-C₀~₁₂アルキル、アリール-C₀~₁₂シクロアルキル、ヘテロアリール-C₃~₁₂シクロアルキル、C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル-C₃~₁₂シクロアルキル、C₁~₁₂アルキル-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、アリール-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール-C₃~₁₂ヘテロシクロアルキル、-C(O)-C(O)NR²⁷R²⁸、-C₀~₁₂アルキルC(O)OR²⁷、-C(O)-C(O)OR²⁷、-OC(O)R²⁷、-NR²⁷C(O)R²⁸、-NR²⁷C(O)OR²⁸、-NR²⁷S(O)₂R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)R²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)OR²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}C(O)NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}S(O)₂NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}NR²⁷R²⁸、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}OR²⁷、-(CR²⁹R³⁰)_{n5}S(O)_{n6}R²⁷、-NR³⁰C(O)NR²⁷R²⁸、-NR³⁰S(O)₂NR²⁷R²⁸または-NR³⁰S(O)NR²⁷R²⁸置換基のうちの1つまたは複数から選択され、これらのいずれもが、任意選択で置換されていてもよく、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、およびR¹⁶は、それぞれ独立して、H、C₁~₆アルキル、C₃~₈シクロアルキル-C₀~₆アルキル、C₃~₈ヘテロシクロアルキル-C₀~₆アルキル、アリール-C₀~₆アルキル、アリール-C₃~₈シクロアルキル、アリール-C₃~₈ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール-C₁~₆アルキル、ヘテロアリール-C₃~₈シクロアルキルまたはヘテロアリール-C₃~₈ヘテロシクロアルキルのうちの1つまたは複数から選択され、これらのいずれもが、任意選択で置換されていてもよく、

R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²⁷、R²⁸、R²⁹、およびR³⁰は、それぞれ独立して、H、C₁~₆アルキル、C₃~₈シクロアルキル-C₀~₆アルキル、C₃~₈ヘテロシクロアルキル-C₀~₆アルキル、アリール-C₀~₆アルキル、アリール-C₃~₈シクロアルキル、アリール-C₃~₈ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール-C₁~₆アルキル、ヘテロアリール-C₃~₈シクロアルキルまたはヘテロアリール-C₃~₈ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、任意選択で置換されていてもよく、

-NR⁵R⁶および-NR¹²R¹³は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、R⁵とR⁶、もしくはR¹²とR¹³はそれぞれ、これらが結合している窒素原子と一緒に、3~12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、またはS(O)_{m2}から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

—C R^{1 0} R^{1 1} および —C R^{1 4} R^{1 5} は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、R^{1 0} と R^{1 1}、もしくは R^{1 4} と R^{1 5} はそれぞれ、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または S (O)_{m 3} から選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、—C R^{1 9} R^{2 0} は、直鎖の構造であるか、または、R^{1 9} および R^{2 0} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または S (O)_{m 4} から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

—N R^{1 7} R^{1 8} は、直鎖の構造であるか、または、R^{1 7} および R^{1 8} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または S (O)_{m 5} から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

—C R^{2 9} R^{3 0} は、直鎖の構造であるか、または、R^{2 9} および R^{3 0} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または S (O)_{m 6} から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

—N R^{2 7} R^{2 8} は、直鎖の構造であるか、または、R^{2 7} および R^{2 8} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または S (O)_{m 7} から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m 1、m 2、m 3、m 4、m 5、m 6、m 7、n 0、n 1、n 2、n 3、n 4、n 5 および n 6 は、それぞれ独立して、0、1 または 2 から選択される]

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

(項目 2)

R¹ が、C₀～8 アルキル—、C₃～8 シクロアルキル—C₀～8 アルキル—、またはアリール—C₀～8 アルキル—から選択され、

G¹ が、D、ハロ、—C N、—C D₃、—O C D₃、—オキソー、—C F₃、—O C F₃、—O C H F₂、—B (O H)₂、—C₀～8 アルキル、—C₂～8 アルケニル、—C₂～8 アルキニル、C₃～8 シクロアルキル—C₀～8 アルキル—、C₃～8 ヘテロシクロアルキル—C₀～8 アルキル—、アリール—C₀～8 アルキル—、ヘテロアリール—C₀～8 アルキル—、—O C₀～8 アルキル、または—S (O)_{n 1} R^{1 2} のうちの1つまたは複数から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 3)

G¹ が、D、ハロ、—C N、—C D₃、—O C D₃、—オキソー、—C F₃、—O C F₃、—O C H F₂、—B (O H)₂、—C₀～8 アルキル、—C₂～8 アルケニル、—C₂～8 アルキニル、C₃～8 シクロアルキル—C₀～8 アルキル—、C₃～8 ヘテロシクロアルキル—C₀～8 アルキル—、アリール—C₀～8 アルキル—、ヘテロアリール—C₀～8 アルキル—、—O C₀～8 アルキル、または—S (O)_{n 1} R^{1 2} のうちの0～3つから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 4)

R¹ が、C₀～2 アルキル—、C₄～6 シクロアルキル—C₀～2 アルキル—、またはアリール—C₀～2 アルキル—から選択され、

G¹ が、D、ハロ、—C N、—C D₃、—O C D₃、—オキソー、—C F₃、—O C F₃、—O C H F₂、—B (O H)₂、—C₀～2 アルキル、—C₂～4 アルケニル、—C₂～4 アルキニル、C₄～6 シクロアルキル—C₀～2 アルキル—、C₄～6 ヘテロシクロアルキル—C₀～2 アルキル—、アリール—C₀～3 アルキル—、ヘテロアリール—C₀～2 アルキル—、—O C₀～2 アルキル、または—S (O)_{n 1} R^{1 2} のうちの1つまたは複数から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 5)

G¹ が、D、ハロ、—C N、—C D₃、—O C D₃、—オキソー、—C F₃、—O C F

10

20

30

40

50

3、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキニル、 $\text{C}_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、 $\text{C}_{4\sim 6}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、アリール- $\text{C}_{0\sim 3}$ アルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、 $-\text{OC}_{0\sim 2}$ アルキル、または $-\text{S}(\text{O})_{n-1}\text{R}^{1,2}$ のうちの0~2つから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目6)

R^2 が、 $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、または $\text{C}_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキルから選択され、

R^{2a} が $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキルであるか、あるいは

R^2 および R^{2a} が、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^2 および R^{2a} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3~6員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、

G^2 および G^{2a} が、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCSO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、または $-\text{OC}_{0\sim 8}$ アルキルのうちの1つまたは複数から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目7)

G^2 および G^{2a} が、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCSO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 8}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、または $-\text{OC}_{0\sim 8}$ アルキルのうちの0~3つから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目8)

R^2 が、 $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、 $\text{C}_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、または $\text{C}_{4\sim 6}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキルから選択され、

R^{2a} が $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキルであるか、あるいは

R^2 および R^{2a} が、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^2 および R^{2a} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3~6員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、

G^2 および G^{2a} が、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCSO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキニル、 $\text{C}_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、または $-\text{OC}_{0\sim 2}$ アルキルのうちの1つまたは複数から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目9)

G^2 および G^{2a} が、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCSO}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 4}$ アルキニル、 $\text{C}_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、または $-\text{OC}_{0\sim 2}$ アルキルのうちの0~2つから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目10)

R^3 が、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_{n-0}\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキル、または $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 8}$ アルキルから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目11)

R^3 が、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_{n-0}\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキル、または $\text{C}_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 2}$ アルキルから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目12)

10

20

30

40

50

R^4 が、 $C_0 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_0 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_0 \sim 8$ アルキル、アリール、 $C_0 \sim 8$ アルキル、アリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、アリール、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim 8$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、 R^{4a} が、 $C_0 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_0 \sim 8$ アルキル、アリール、 $C_0 \sim 8$ アルキルから選択され、

G^4 が、D、ハロ、-CN、-CD₃、-OCD₃、-オキソ、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C(O)NR^{1 2}OH、-C₀~8 アルキル、-C₂~8 アルケニル、-C₂~8 アルキニル、-OC₀~8 アルキル、-S(O)_{n 1}R^{1 2}、-C(O)R^{1 2}、-C(O)NR^{1 2}R^{1 3}、-C(O)OR^{1 2}、-NR^{1 2}C(O)R^{1 3}、-NR^{1 2}C(O)OR^{1 3}、-NR^{1 2}S(O)₂R^{1 3}、-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}OR^{1 2}、または-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}S(O)_{n 2}R^{1 2}のうちの1つまたは複数から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

10

(項目13)

G^4 が、D、ハロ、-CN、-CD₃、-OCD₃、-オキソ、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C(O)NR^{1 2}OH、-C₀~8 アルキル、-C₂~8 アルケニル、-C₂~8 アルキニル、-OC₀~8 アルキル、-S(O)_{n 1}R^{1 2}、-C(O)R^{1 2}、-C(O)NR^{1 2}R^{1 3}、-C(O)OR^{1 2}、-NR^{1 2}C(O)R^{1 3}、-NR^{1 2}C(O)OR^{1 3}、-NR^{1 2}S(O)₂R^{1 3}、-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}OR^{1 2}、または-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}S(O)_{n 2}R^{1 2}のうちの0~3つから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

20

(項目14)

R^4 が、 $C_0 \sim 2$ アルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_0 \sim 2$ アルキル、 $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_0 \sim 2$ アルキル、アリール、 $C_0 \sim 2$ アルキル、アリール、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、 $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_0 \sim 2$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、 R^{4a} が、 $C_0 \sim 2$ アルキル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_0 \sim 2$ アルキル、アリール、 $C_0 \sim 2$ アルキルから選択され、

30

G^4 が、D、ハロ、-CN、-CD₃、-OCD₃、-オキソ、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C(O)NR^{1 2}OH、-C₀~2 アルキル、-C₂~4 アルケニル、-C₂~4 アルキニル、-OC₀~2 アルキル、-S(O)_{n 1}R^{1 2}、-C(O)R^{1 2}、-C(O)NR^{1 2}R^{1 3}、-C(O)OR^{1 2}、-NR^{1 2}C(O)R^{1 3}、-NR^{1 2}C(O)OR^{1 3}、-NR^{1 2}S(O)₂R^{1 3}、-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}OR^{1 2}、または-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}S(O)_{n 2}R^{1 2}のうちの1つまたは複数から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目15)

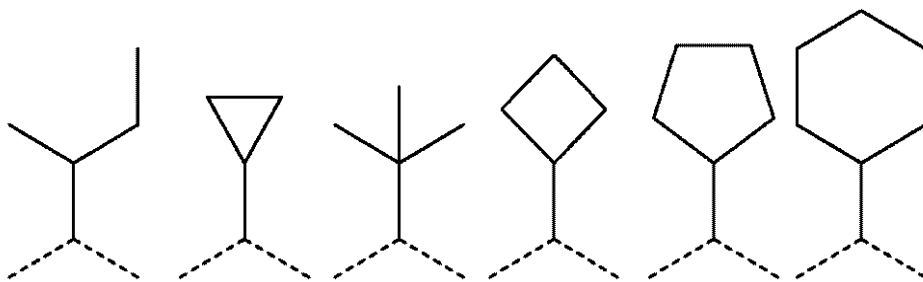
G^4 が、D、ハロ、-CN、-CD₃、-OCD₃、-オキソ、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-NR⁵R⁶、-C(O)NR^{1 2}OH、-C₀~2 アルキル、-C₂~4 アルケニル、-C₂~4 アルキニル、-OC₀~2 アルキル、-S(O)_{n 1}R^{1 2}、-C(O)R^{1 2}、-C(O)NR^{1 2}R^{1 3}、-C(O)OR^{1 2}、-NR^{1 2}C(O)R^{1 3}、-NR^{1 2}C(O)OR^{1 3}、-NR^{1 2}S(O)₂R^{1 3}、-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}OR^{1 2}、または-(CR^{1 4}R^{1 5})_{n 1}S(O)_{n 2}R^{1 2}のうちの0~2つから選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

40

(項目16)

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、もしくは以下の基：

【化 1 5 5】



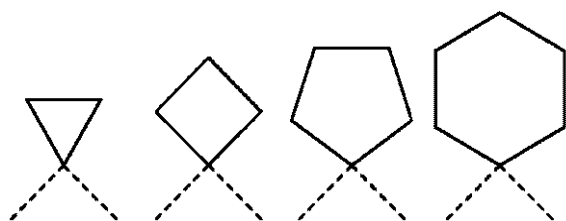
10

のうちの 1 つから選択され、

R^{2a} が、H、メチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピルから選択されるか、または

R^2 および R^{2a} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の基：

【化 1 5 6】



20

のうちの 1 つを形成する、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 1 7)

$-NR^5R^6$ および $-NR^{12}R^{13}$ が、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^5 と R^6 、もしくは R^{12} と R^{13} がそれぞれ、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環が、O、N、または $S(O)_{m2}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、 $m2$ が 0、1 または 2 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

30

(項目 1 8)

$-CR^{10}R^{11}$ および $-CR^{14}R^{15}$ が、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^{10} および R^{11} 、もしくは R^{14} および R^{15} がそれぞれ、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環が、O、N、または $S(O)_{m3}$ から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、 $m3$ が 0、1 または 2 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 1 9)

$-CR^{19}R^{20}$ が、直鎖の構造であるか、または、 R^{19} および R^{20} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環が、O、N、または $S(O)_{m4}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、 $m4$ が、0、1 または 2 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

40

(項目 2 0)

$-NR^{17}R^{18}$ が、直鎖の構造であるか、または、 R^{17} および R^{18} が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環が、O、N、または $S(O)_{m5}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子

50

を任意選択で含み、

m 5 が、0、1 または 2 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 2 1)

$-CR^{29}R^{30}$ が、直鎖の構造であるか、または、 R^{29} および R^{30} が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環が、O、N、または $S(O)_m$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m 6 が、0、1 または 2 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

10

(項目 2 2)

$-NR^{27}R^{28}$ が、直鎖の構造であるか、または、 R^{27} および R^{28} が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環が、O、N、または $S(O)_m$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m 7 が、0、1 または 2 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 2 3)

R^1 が、 C_6 シクロアルキル- $C_0 \sim 6$ アルキル-、 C_6 ヘテロシクロアルキル- $C_0 \sim 6$ アルキル-、6 員アリール- $C_0 \sim 6$ アルキル-、または 6 員ヘテロアリール- $C_0 \sim 6$ アルキル-のうちの 1 つから選択され、

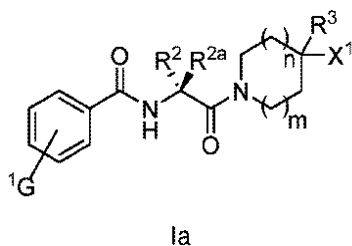
20

R^1 の 4 位が水素であり、 R^1 が、2 位、3 位、5 位および 6 位において 1 つまたは複数の G^1 置換基で任意選択で置換されている、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 2 4)

式 I a :

【化 1 5 7】



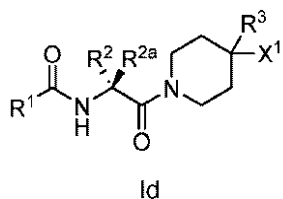
30

で表される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 2 5)

前記化合物が、式 I d の構造：

【化 1 5 8】



40

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 6)

R^1 が、1 つまたは複数の独立した G^1 置換基で置換されているアリールである、項目 2 5 に記載の化合物。

50

(項目 27)

前記 G^1 置換基が、それぞれ独立して、水素、ハロ、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2 、アリール- $C_{1 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキルであるか、または2つの G^1 置換基が、組み合わせあって、これらが結合している炭素と共に任意選択で置換されている $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキルを形成する、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

R^1 が、2-フルオロ-3-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-エチル-フェニル、2-フルオロ-5-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、6-フルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン、2-フルオロ-5-ジフルオロメチル-フェニル、2-フルオロ-5-tert-ブチル-フェニル、2-フルオロ-5-ベンジル-フェニル、2-フルオロ-5-sec-ブチル-フェニル、2-フルオロ-5-フェニル-フェニル、2-フルオロ-5-シクロプロピル-フェニル、2-フルオロ-4-メチル-5-エチル-フェニル、または2-フルオロ-5-イソプロピル-フェニルである、項目 25 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 29)

R^2 が、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、または $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキルである、項目 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 30)

R^2 が、水素、イソプロピル、またはシクロプロピルである、項目 29 に記載の化合物。

(項目 31)

R^{2a} が、水素または $C_{1 \sim 12}$ アルキルである、項目 25 から 30 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 32)

R^{2a} が、水素またはイソプロピルである、項目 31 に記載の化合物。

(項目 33)

R^2 または R^{2a} の一方が、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、または $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキルである場合、他方が水素である、項目 30 から 32 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 34)

R^3 が、水素、 CN 、 $C(O)NR^7R^8$ 、または $C_{1 \sim 12}$ アルキルである、項目 25 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 35)

R^3 が、水素、 $-CN$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、メチル、または $-CH_2OCH_3$ である、項目 34 に記載の化合物。

(項目 36)

X^1 が、 $-(C_{0 \sim 2} \text{アルキル})-NR^4R^{4a}$ または $-(C_{0 \sim 2} \text{アルキル})-OR^4$ である、項目 25 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 37)

R^{4a} が、水素またはメチルである、項目 36 に記載の化合物。

(項目 38)

R^4 が、1つまたは複数の独立した G^4 置換基で置換されている、アリール、アリール- $C_{1 \sim 12}$ アルキル、またはヘテロアリールである、項目 36 または 37 に記載の化合物。

(項目 39)

前記 G^4 置換基が、水素、 $-CN$ 、 $-OC_{0 \sim 12}$ アルキル、 $-NR^{12}C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、または $-C_{0 \sim 12}$ アルキル- $S(O)_{n1}R^{12}$ である、項目 38 に記載の化合物。

50

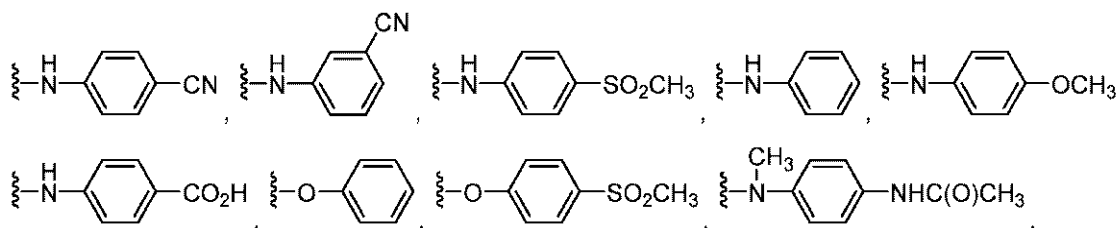
(項目 40)

前記 G^4 置換基が、水素、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、または $-C(O)OtBu$ である、項目 39 に記載の化合物。

(項目 41)

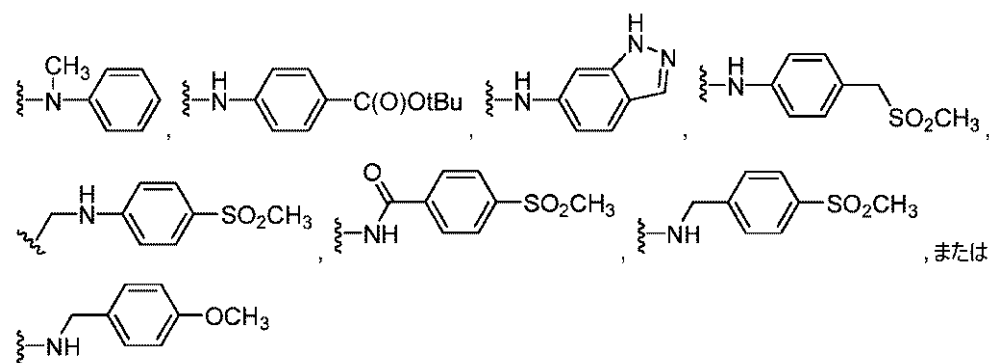
X^1 が、

【化 159】



10

【化 160】



20

である、項目 25 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 42)

m および n がそれぞれ 1 と等しい、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

30

(項目 43)

X^1 が、 $C_{1 \sim 2}$ アルキル R^4 、 $-(C_{0 \sim 1}$ アルキル) $NR^4 R^{4a}$ 、または $-(C_{0 \sim 1}$ アルキル) OR^4 から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物または塩。

(項目 44)

(R) $-N-(1-(4-(4-シアノフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド$ ；

(R) $-N-(1-(4-(3-シアノフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド$ ；

40

(R) $-2-フルオロ-3-メチル-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド$ ；

(R) $-5-エチル-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド$ ；

(R) $-2-フルオロ-5-メトキシ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-$

50

2-イル) ベンズアミド ;

(R) - 2-フルオロ-N- (3-メチル-1- (4-メチル-4- (4- (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン-1-イル) -1-オキソブタン-2-イル) -5- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

(R) - N- (3-メチル-1- (4-メチル-4- (フェニルアミノ) ピペリジン-1-イル) -1-オキソブタン-2-イル) -3- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

(R) - N- (1- (4- ((4-メトキシフェニル) アミノ) -4-メチルピペリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) -3- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

(R) - 4- ((4-メチル-1- (3-メチル-2- (3- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド) ブタノイル) ピペリジン-4-イル) アミノ) 安息香酸 ;

(R) - 2-フルオロ-N- (3-メチル-1- (4-メチル-4- (フェニルアミノ) ピペリジン-1-イル) -1-オキソブタン-2-イル) -5- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

(R) - 4- ((1- (2- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド) -3-メチルブタノイル) -4-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) 安息香酸 ;

(R) - 2-フルオロ-N- (1- (4- ((4-メトキシフェニル) アミノ) -4-メチルピペリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) -5- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

(R) - N- (1-シクロプロピル-2- (4-メチル-4- ((4- (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -2-オキソエチル) -2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

(R) - 1- (2- (2-フルオロ-3-メチルベンズアミド) -3-メチルブタノイル) -N-メチル-4-フェノキシピペリジン-4-カルボキサミド ;

(R) - 1- (2- (5-エチル-2-フルオロベンズアミド) -3-メチルブタノイル) -N-メチル-4- (4- (メチルスルホニル) フェノキシ) ピペリジン-4-カルボキサミド ;

(R) - 1- (2- (5-エチル-2-フルオロベンズアミド) -3-メチルブタノイル) -N, N-ジメチル-4- (4- (メチルスルホニル) フェノキシ) ピペリジン-4-カルボキサミド ;

(R) - N- (1- (4- (メトキシメチル) -4- (フェニルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) -3-メチルベンズアミド ;

(R) - N- (1- (4-シアノ-4- (4- (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) -5-エチル-2-フルオロベンズアミド ;

(R) - N- (1- (4- (4-アセトアミドフェニル (メチル) アミノ) -4-メチルピペリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) -2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

(R) - 3-メチル-N- (3-メチル-1- (4-メチル-4- (メチル (フェニル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -1-オキソブタン-2-イル) ベンズアミド ;

(R) - 4- (1- (2- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) -3-メチルブタノイル) -4-メチルピペリジン-4-イルアミノ) 安息香酸 ;

(R) - 2-フルオロ-N- (3-メチル-1- (4- (4- (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン-1-イル) -1-オキソブタン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

(R) - N- (1- (4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) -2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

(R) - 4- (1- (2- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) -3-メチルブタノイル) -4-メチルピペリジン-4-イルアミノ) 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

－ 3－メチルブタノイル) ピペリジン－ 4－イルアミノ) 安息香酸；

6－フルオロ－ 3－メチル－ N－ ((R)－ 3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル)－ 2, 3－ジヒドロ－ 1H－インデン－ 5－カルボキサミド；

(R)－ 5－エチル－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニルメチル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル)－ 5－ (トリフルオロメチル) ベンズアミド；

(R)－ 5－ (ジフルオロメトキシ)－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 5－tert－ブチル－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 5－ベンジル－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 2－フルオロ－ 5－イソブチル－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 4－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ビフェニル－ 3－カルボキサミド；

(R)－ 5－シクロプロピル－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 5－エチル－ 2－フルオロ－ 4－メチル－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 5－エチル－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ ((4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) メチル) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 2－フルオロ－ 5－イソプロピル－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル) ベンズアミド；

(R)－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) ベンズアミド) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル)－ 5－ (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド；

(R)－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ (4－ (メチルスルホニル) ベンズアミド) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル)－ 3－ (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド；

(R)－ 2－フルオロ－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ ((4－ (メチルスルホニル) ベンジル) アミノ) ピペリジン－ 1－イル)－ 1－オキシブタン－ 2－イル)－ 5－ (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド；

(R)－ 2－フルオロ－ N－ (1－ (4－ ((4－メトキシベンジル) アミノ)－ 4－メチルピペリジン－ 1－イル)－ 3－メチル－ 1－オキシブタン－ 2－イル)－ 5－ (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド；

(R)－ N－ (3－メチル－ 1－ (4－メチル－ 4－ ((4－ (メチルスルホニル) ベン

10

20

30

40

50

ジル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミド;

(S)-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル) ベンジル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミド;

(R)-N-(1-(4-(4-メトキシベンジル) アミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミド

から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目45)

1種または複数の医薬担体を用いて、または用いずに製剤化された、項目1から44のいずれか一項に記載の化合物または塩を含む、医薬組成物。

(項目46)

ATXにより少なくとも部分的に媒介される、がん、リンパ球ホーミング、慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症のうちの少なくとも1種を処置するための方法であって、それを必要とする対象に、項目1から44のいずれか一項に記載の化合物もしくは塩または項目45に記載の組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

(項目47)

がん、リンパ球ホーミング、慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症のうちの少なくとも1種を処置するための方法であって、それを必要とする対象に、ATXに結合し、阻害して、LPAレベルの減少をもたらす、項目1から44のいずれか一項に記載の化合物もしくは塩または項目45に記載の組成物の治療有効量を投与することを含む、方法。

(項目48)

哺乳動物において、線維症、炎症、がん、血管新生、または疼痛を処置する方法であって、項目1から44のいずれか一項に記載の化合物、もしくは項目45に記載の組成物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目49)

哺乳動物において、肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、腎臓線維症、急性腎損傷、慢性腎臓疾患、肝線維症、皮膚線維症、腸の線維症、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、グリア芽細胞腫、骨がん、結腸がん、腸がん、頭頸部がん、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、がん性疼痛、腫瘍転移、移植器官拒絶反応、強皮症、眼の線維症、加齢性黄斑変性(AMD)、糖尿病性網膜症、膠原血管病、アテローム性動脈硬化症、レイノー現象、関節リウマチ、骨関節炎または神経障害性疼痛を処置する方法であって、項目1から44のいずれか一項に記載の化合物、もしくは項目45に記載の組成物、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目50)

コルチコステロイド、免疫抑制剤、鎮痛剤、抗がん剤、抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、二重シクロオキシゲナーゼ-1および-2阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤、TNF α 遮断剤、キナーゼ阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、プロスタグランジン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼA1阻害剤、ホスホリパーゼA2阻害剤、リゾホスホリパーゼD(リゾPLD)阻害剤、オートタキシン阻害剤、ならびにLPA受容体アンタゴニストから選択される1種または複数の追加の治療活性剤を、前記哺乳動物に投与することを含む、項目46から49のいずれか一項に記載の方法。

【0016】

10

20

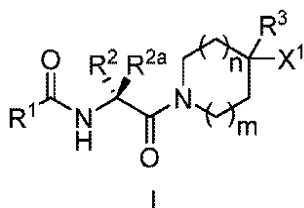
30

40

50

本発明は、式 I の化合物および薬学的に許容されるその塩を含む：

【化 1】



(式中、 X^1 は、 $-C_{1 \sim 2}$ アルキル R^4 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) $C(O)R^4$ 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) SO_2R^4 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) NR^4R^{4a} 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) OR^4 、または $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) $CR^4R^{10}R^{11}$ から選択され、 m および n は、それぞれ独立して、0、1 または 2 から選択される)。上記のいずれもが、さらに置換されていてもよい。式 I の化合物は A T X を阻害する。

10

【0017】

一部の実施形態では、本発明の化合物は A T X の阻害剤である。一部の実施形態では、本発明の化合物は A T X の選択的阻害剤である。

【0018】

一部の実施形態では、本発明は、L P A レベルの増加および／または A T X の活性化により、少なくとも部分的に引き起こされ、媒介され、そして／または増殖される、がん、リンパ球ホーミングおよび慢性炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症を、単独でまたは他の療法との併用レジメンで処置する方法を含む。

20

【0019】

本発明の実施形態は、本明細書の化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物および水和物を含むその任意の物理的形態、化合物の調製、中間体、ならびに医薬組成物およびその製剤を含む。

【発明を実施するための形態】

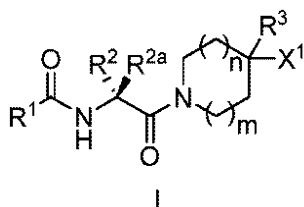
【0020】

詳細な説明

一部の実施形態では、本発明は、以下に示され、本明細書で定義されているような式 I の化合物およびその塩に関する。

30

【化 2】



(式中、 X^1 は、 $-C_{1 \sim 2}$ アルキル R^4 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) $C(O)R^4$ 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) SO_2R^4 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) NR^4R^{4a} 、 $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) OR^4 、または $-(C_{0 \sim 2}$ アルキル) $CR^4R^{10}R^{11}$ から選択され、 m および n は、それぞれ独立して、0、1 または 2 から選択され、

40

R^1 は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1 つまたは複数の独立した G^1 置換基で任意選択で置換されており、

R^2 は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル

50

一、アリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^2 置換基で任意選択で置換されており、 R^{2a} は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^{2a} 置換基で任意選択で置換されており、

R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^2 および R^{2a} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3～12員の飽和または不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_m$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

R^3 は、 $-CN$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_{n0}R^7R^8$ 、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、またはヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^3 置換基で任意選択で置換されており、

R^4 は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^4 置換基で任意選択で置換されており、

R^{4a} は、 $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、アリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した G^{4a} 置換基で任意選択で置換されており、

G^1 、 G^2 、 G^{2a} 、 G^3 、 G^4 および G^{4a} は、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCSO$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5$ 、 R^6 、 $-NO_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-PO(OR^{12})_2$ 、 $-PO(OR^{12})R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{12}OH$ 、 $-C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $-C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $-C_{2 \sim 12}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $C_{3 \sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、アリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{0 \sim 12}$ アルキル、 $-OC_{0 \sim 12}$ アルキル、 $-S(O)_{n1}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_{n2}R^{12}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{16}S(O)$

) ${}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ もしくは $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ のうちの1つまたは複数から選択されるか、または2つの G^1 置換基が、これらが結合している原子と組み合わせ、 $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した Q^1 置換基で任意選択で置換されており、

Q^1 は、H、D、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{オキソ}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{17})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{17})\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{OH}$ 、 $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、 $-\text{C}_{2\sim 12}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 12}$ アルキニル、アリール- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、アリール- $\text{C}_{0\sim 12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 12}$ アルキル- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、アリール- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{OR}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ または $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ から選択され、これらのいずれもが、1つまたは複数の独立した Q^2 置換基で任意選択で置換されており、

Q^2 は、H、D、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{オキソ}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{27})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{27})\text{R}^{28}$ 、 $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{2\sim 12}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2\sim 12}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{0\sim 12}$ アルキル、アリール- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル、アリール- $\text{C}_{0\sim 12}$ シクロアルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{3\sim 12}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1\sim 12}$ アルキル- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、アリール- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{3\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}_{0\sim 12}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{27}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{27}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{28}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{OR}^{27}$ 、 $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_{n5}\text{S}(\text{O})_{n6}\text{R}^{27}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ または $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 置換基のうちの1つまたは複数から選択され、これらのいずれもが、任意選択で置換されていてもよく、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、および R^{16} は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル、アリール- $\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル、アリール- $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキル、アリール- $\text{C}_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、ヘテロアリール- $\text{C}_{3\sim 8}$ シクロアルキルまたはヘテロアリール- $\text{C}_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキルのうちの1つまたは複

10

20

30

40

50

数から選択され、これらのいずれもが、任意選択で置換されていてもよく、
 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、および R^{30} は、
 それぞれ独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim6}$ アルキル、
 $C_{3\sim8}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{0\sim6}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim6}$ アルキル、
 アリール、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、アリール、 $C_{3\sim8}$ ヘテロシクロアルキル、
 ヘテロアリール、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、
 またはヘテロアリール、 $C_{3\sim8}$ ヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれ
 もが、任意選択で置換されていてもよく、

— NR^5R^6 および — $NR^{12}R^{13}$ は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、
 R^5 と R^6 、もしくは R^{12} と R^{13} はそれぞれ、これらが結合している窒素原子と
 一緒になって、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、 O 、 N 、または
 $S(O)_{m2}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、
 — $CR^{10}R^{11}$ および — $CR^{14}R^{15}$ は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、
 または、 R^{10} と R^{11} 、もしくは R^{14} と R^{15} はそれぞれ、これらが結合している炭
 素原子と一緒に、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、 O 、
 N 、または $S(O)_{m3}$ から選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、
 — $CR^{19}R^{20}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{19} および R^{20} は、これらが結
 合している炭素原子と一緒に、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前
 記環は、 O 、 N 、または $S(O)_{m4}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子
 を任意選択で含み、

— $NR^{17}R^{18}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{17} および R^{18} は、これらが結
 合している窒素原子と一緒に、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前
 記環は、 O 、 N 、または $S(O)_{m5}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子
 を任意選択で含み、

— $CR^{29}R^{30}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{29} および R^{30} は、これらが結
 合している炭素原子と一緒に、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前
 記環は、 O 、 N 、または $S(O)_{m6}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子
 を任意選択で含み、

— $NR^{27}R^{28}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{27} および R^{28} は、これらが結
 合している窒素原子と一緒に、3～12員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前
 記環は、 O 、 N 、または $S(O)_{m7}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子
 を任意選択で含み、

$m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 、 $m7$ 、 $n0$ 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ およ
 び $n6$ は、それぞれ独立して、0、1または2から選択される)

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【0021】

一部の実施形態では、

R^1 は、 $C_{0\sim8}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim8}$ アルキル、またはア
 リール、 $C_{0\sim8}$ アルキルから選択され、

G^1 は、 D 、ハロ、— CN 、— CD_3 、— OCD_3 、—オキソ、— CF_3 、— OCF_3
 、— $OCHF_2$ 、— $B(OH)_2$ 、— $C_{0\sim8}$ アルキル、— $C_{2\sim8}$ アルケニル、— $C_{2\sim8}$
 アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim8}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ ヘテロシクロ
 アルキル、 $C_{0\sim8}$ アルキル、アリール、 $C_{0\sim8}$ アルキル、ヘテロアリール、 $C_{0\sim8}$
 アルキル、— $OC_{0\sim8}$ アルキル、または— $S(O)_{n1}R^{12}$ のうちの1つまたは
 複数から選択される。

【0022】

一部の実施形態では、

G^1 は、 D 、ハロ、— CN 、— CD_3 、— OCD_3 、—オキソ、— CF_3 、— OCF_3
 、— $OCHF_2$ 、— $B(OH)_2$ 、— $C_{0\sim8}$ アルキル、— $C_{2\sim8}$ アルケニル、— $C_{2\sim8}$
 アルキニル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{0\sim8}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ ヘテロシクロ

アルキル- $C_0 \sim 8$ アルキル-, アリール- $C_0 \sim 8$ アルキル-, ヘテロアリール- $C_0 \sim 8$ アルキル-, $-OC_0 \sim 8$ アルキル、または $-S(O)_{n-1}R^{1,2}$ のうちの0~3つから選択される。

一部の実施形態では、

R^1 は、 $C_0 \sim 2$ アルキル-, $C_4 \sim 6$ シクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, またはアリール- $C_0 \sim 2$ アルキル-から選択され、

G^1 は、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OK$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C_0 \sim 2$ アルキル、 $-C_2 \sim 4$ アルケニル、 $-C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, アリール- $C_0 \sim 3$ アルキル-, ヘテロアリール- $C_0 \sim 2$ アルキル-, $-OC_0 \sim 2$ アルキル、または $-S(O)_{n-1}R^{1,2}$ のうちの1つまたは複数から選択される。

10

【0023】

一部の実施形態では、

G^1 は、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OK$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-B(OH)_2$ 、 $-C_0 \sim 2$ アルキル、 $-C_2 \sim 4$ アルケニル、 $-C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, アリール- $C_0 \sim 3$ アルキル-, ヘテロアリール- $C_0 \sim 2$ アルキル-, $-OC_0 \sim 2$ アルキル、または $-S(O)_{n-1}R^{1,2}$ のうちの0~2つから選択される。

20

【0024】

一部の実施形態では、

R^2 は、 $C_0 \sim 8$ アルキル-, $C_3 \sim 8$ シクロアルキル- $C_0 \sim 8$ アルキル-, もしくは $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル- $C_0 \sim 8$ アルキル-から選択され、

R^{2a} は $C_0 \sim 8$ アルキル-であるか、あるいは

R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^2 および R^{2a} が、これらが結合している炭素原子と一緒に、3~6員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、

G^2 および G^{2a} は、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OK$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_0 \sim 8$ アルキル、 $-C_2 \sim 8$ アルケニル、 $-C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル- $C_0 \sim 8$ アルキル-, または $-OC_0 \sim 8$ アルキルのうちの1つまたは複数から選択される。

30

【0025】

一部の実施形態では、

G^2 および G^{2a} は、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OK$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_0 \sim 8$ アルキル、 $-C_2 \sim 8$ アルケニル、 $-C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル- $C_0 \sim 8$ アルキル-, または $-OC_0 \sim 8$ アルキルのうちの0~3つから選択される。

一部の実施形態では、

R^2 は、 $C_0 \sim 2$ アルキル-, $C_4 \sim 6$ シクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, もしくは $C_4 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-から選択され、

R^{2a} は $C_0 \sim 2$ アルキル-であるか、あるいは

R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^2 および R^{2a} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3~6員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、

G^2 および G^{2a} は、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OK$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_0 \sim 2$ アルキル、 $-C_2 \sim 4$ アルケニル、 $-C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル- $C_0 \sim 2$ アルキル-, または $-OC_0 \sim 2$ アルキルのうちの1つまたは複数から選択される。

40

【0026】

50

一部の実施形態では、

G^2 および G^{2a} は、それぞれ独立して、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ キソー、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C_{0\sim 2}$ アルキル、 $-C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 2}$ アルキル、または $-OC_{0\sim 2}$ アルキルのうちの0~2つから選択される。

【0027】

一部の実施形態では、

R^3 は、 $-CN$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_{n_0}R^7R^8$ 、 $C_{0\sim 8}$ アルキル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 8}$ アルキルから選択される。

【0028】

一部の実施形態では、

R^3 は、 $-CN$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_{n_0}R^7R^8$ 、 $C_{0\sim 2}$ アルキル、または $C_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 2}$ アルキルから選択される。

【0029】

一部の実施形態では、

R^4 は、 $C_{0\sim 8}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 8}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0\sim 8}$ アルキル、アリール- $C_{0\sim 8}$ アルキル、アリール- $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、アリール- $C_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0\sim 8}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{3\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、

R^{4a} は、 $C_{0\sim 8}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 8}$ アルキル、アリール- $C_{0\sim 8}$ アルキルから選択され、

G^4 は、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ キソー、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^{12}OH$ 、 $-C_{0\sim 8}$ アルキル、 $-C_{2\sim 8}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 8}$ アルキニル、 $-OC_{0\sim 8}$ アルキル、 $-S(O)_{n_1}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n_1}OR^{12}$ 、または $-(CR^{14}R^{15})_{n_1}S(O)_{n_2}R^{12}$ のうちの1つまたは複数から選択される。

【0030】

一部の実施形態では、

G^4 は、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ キソー、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^{12}OH$ 、 $-C_{0\sim 8}$ アルキル、 $-C_{2\sim 8}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 8}$ アルキニル、 $-OC_{0\sim 8}$ アルキル、 $-S(O)_{n_1}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n_1}OR^{12}$ 、または $-(CR^{14}R^{15})_{n_1}S(O)_{n_2}R^{12}$ のうちの0~3つから選択される。

【0031】

一部の実施形態では、

R^4 は、 $C_{0\sim 2}$ アルキル、 $C_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 2}$ アルキル、 $C_{4\sim 6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{0\sim 2}$ アルキル、アリール- $C_{0\sim 2}$ アルキル、アリール- $C_{4\sim 6}$ シクロアルキル、アリール- $C_{4\sim 6}$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{0\sim 2}$ アルキル、ヘテロアリール- $C_{4\sim 6}$ シクロアルキル、ヘテロアリール- $C_{4\sim 6}$ ヘテロシクロアルキル、またはピリジン-N-オキシドから選択され、

R^{4a} は、 $C_{0\sim 2}$ アルキル、 $C_{4\sim 6}$ シクロアルキル- $C_{0\sim 2}$ アルキル、アリール- $C_{0\sim 2}$ アルキルから選択され、

G^4 は、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ キソー、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^{12}OH$ 、 $-C_{0\sim 2}$ アルキル、 $-C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $-C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $-OC_{0\sim 2}$ アルキル、 $-S(O)_{n_1}R^{12}$

、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$ 、または $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_{n2}R^{12}$ のうちの1つまたは複数から選択される。

【0032】

一部の実施形態では、

G^4 は、D、ハロ、 $-CN$ 、 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-O$ キソー、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^{12}OH$ 、 $-C_0 \sim 2$ アルキル、 $-C_2 \sim 4$ アルケニル、 $-C_2 \sim 4$ アルキニル、 $-OC_0 \sim 2$ アルキル、 $-S(O)_{n1}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$ 、または $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_{n2}R^{12}$ のうちの0～2つから選択される。

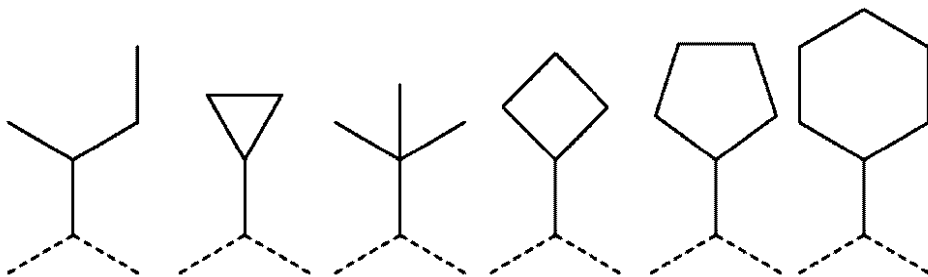
10

【0033】

一部の実施形態では、

R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または以下の基：

【化3】



20

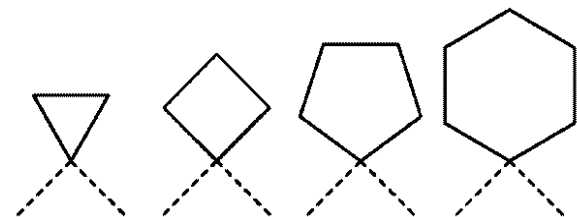
のうちの1つから選択され、

R^{2a} は、H、メチル、エチル、プロピル、もしくはイソプロピルから選択されるか、または

R^2 および R^{2a} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、以下の基：

【化4】

30



のうちの1つを形成する。

【0034】

一部の実施形態では、

$-NR^5R^6$ および $-NR^{12}R^{13}$ は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^5 と R^6 、もしくは R^{12} と R^{13} はそれぞれ、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m2}$ から選択される1個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、 $m2$ は、0、1または2から選択される。

40

【0035】

一部の実施形態では、

$-CR^{10}R^{11}$ および $-CR^{14}R^{15}$ は、それぞれ独立して、直鎖の構造であるか、または、 R^{10} および R^{11} 、もしくは R^{14} および R^{15} はそれぞれ、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m3}$ から選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択

50

で含み、

m_3 は 0、1 または 2 から選択される。

【0036】

一部の実施形態では、

— $CR^{19}R^{20}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{19} および R^{20} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m_4}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m_4 は、0、1 または 2 から選択される。

【0037】

一部の実施形態では、

— $NR^{17}R^{18}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{17} および R^{18} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m_5}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m_5 は、0、1 または 2 から選択される。

【0038】

一部の実施形態では、

— $CR^{29}R^{30}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{29} および R^{30} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m_6}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m_6 は、0、1 または 2 から選択される。

【0039】

一部の実施形態では、

— $NR^{27}R^{28}$ は、直鎖の構造であるか、または、 R^{27} および R^{28} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和もしくは不飽和の環を形成し、前記環は、O、N、または $S(O)_{m_7}$ から選択される 1 個または複数の追加のヘテロ原子を任意選択で含み、

m_7 は、0、1 または 2 から選択される。

【0040】

一部の実施形態では、

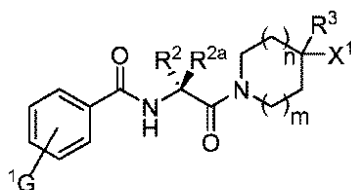
R^1 は、 C_6 シクロアルキル— $C_{0\sim6}$ アルキル—、 C_6 ヘテロシクロアルキル— $C_{0\sim6}$ アルキル—、6 員アリール— $C_{0\sim6}$ アルキル—、または 6 員ヘテロアリール— $C_{0\sim6}$ アルキル—のうちの 1 つから選択され、

R^1 の 4 位は水素であり、 R^1 は、2 位、3 位、5 位および 6 位において 1 つまたは複数の G^1 置換基で任意選択で置換されている。

【0041】

式 I の一部の実施形態では、本発明の化合物は、式 Ia：

【化 5】



Ia

を有する、式 I の垂属である。

【0042】

一部の実施形態では、化合物は、式 Id の構造：

10

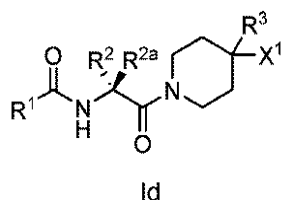
20

30

40

50

【化 6】



を有する。

【0043】

一部の実施形態では、 R^1 は、1つまたは複数の独立した G^1 置換基（例えば、この G^1 置換基は、それぞれ独立して、水素、ハロ、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、アリーール- $C_{1 \sim 12}$ アルキル、アリーール、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキルであるか、または2つの G^1 置換基が、これらが結合している炭素と組み合わせさせて、任意選択で置換されている $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキルを形成する）で置換されているアリーールである。一部の実施形態では、 R^1 は、2-フルオロ-3-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-エチル-フェニル、2-フルオロ-5-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、6-フルオロ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン、2-フルオロ-5-ジフルオロメチル-フェニル、2-フルオロ-5-tert-ブチル-フェニル、2-フルオロ-5-ベンジル-フェニル、2-フルオロ-5-sec-ブチル-フェニル、2-フルオロ-5-フェニル-フェニル、2-フルオロ-5-シクロプロピル-フェニル、2-フルオロ-4-メチル-5-エチル-フェニル、または2-フルオロ-5-イソプロピル-フェニルである。

【0044】

一部の実施形態では、 R^2 は、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル（例えば、イソプロピル）、または $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。一部の実施形態では、 R^{2a} は、水素または $C_{1 \sim 12}$ アルキル（例えば、イソプロピル）である。一部の実施形態では、 R^2 または R^{2a} の一方が $C_{1 \sim 12}$ アルキル（例えば、イソプロピル）、または $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である場合、他方は水素である。

【0045】

一部の実施形態では、 R^3 は、水素、CN、 $C(O)NR^7R^8$ （例えば、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ ）、または $C_{1 \sim 12}$ アルキル（例えば、メチル、または $-CH_2OCH_3$ ）である。

【0046】

一部の実施形態では、 X^1 は、 $-(C_{0 \sim 2} \text{アルキル})-NR^4R^{4a}$ または $-(C_{0 \sim 2} \text{アルキル})-OR^4$ である。一部の実施形態では、 R^{4a} は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、 R^4 は、1つまたは複数の独立した G^4 置換基（例えば、この G^4 置換基は、水素、 $-CN$ 、 $-OC_{0 \sim 12}$ アルキル、 $-NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、または $-C_{0 \sim 12}$ アルキル- $S(O)_nR^{12}$ である）で置換されている、アリーール、アリーール- $C_{1 \sim 12}$ アルキル、またはヘテロアリーールである。一部の実施形態では、 G^4 置換基は、水素、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、または $-C(O)OtBu$ である。

【0047】

一部の実施形態では、 X^1 は、

10



【 0 0 4 8 】

【 0 0 4 9 】

【 0 0 5 0 】

【 0 0 5 1 】

【 0 0 5 2 】

【 0 0 5 3 】

【 0 0 5 4 】

T細胞リンパ腫、がん性疼痛、腫瘍転移、移植器官拒絶反応、弾皮症、眼の線維症、加齢 50

性黄斑変性（AMD）、糖尿病性網膜症、膠原血管病、アテローム性動脈硬化症、レイノー現象、関節リウマチ、骨関節炎または神経障害性疼痛を処置する方法であって、式 I による化合物、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、方法を含む。

【0055】

一部の実施形態では、本発明は、コルチコステロイド、免疫抑制剤、鎮痛剤、抗がん剤、抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、二重シクロオキシゲナーゼ 1 および 2 阻害剤、シクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害剤、TNF α 遮断剤、キナーゼ阻害剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、気管支拡張剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエン形成阻害剤、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、プロスタグランジン形成阻害剤、モノアシルグリセロールキナーゼ阻害剤、ホスホリパーゼ A 1 阻害剤、ホスホリパーゼ A 2 阻害剤、リゾホスホリパーゼ D（リゾPLD）阻害剤、オートタキシン阻害剤、ならびに LPA 受容体アンタゴニストから選択される 1 種または複数の追加的治療活性剤を、哺乳動物に投与することをさらに含む。

10

【0056】

式 I の一部の実施形態では、化合物は、実質的に純粋な形態の物質として存在する。

【0057】

式 I の一部の実施形態では、化合物は、本明細書の実施例のうちのいずれか 1 つまたは薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0058】

上記の各変数の定義は、その任意のサブセットを含み、式 I の化合物は、このような変数または変数サブセットの任意の組合せを含む。

20

【0059】

本発明は、化合物およびその塩、これらの物理的な形態、化合物の調製、有用な中間体、ならびに医薬組成物およびその製剤を含む。

【0060】

本発明の化合物および特許請求の範囲の中の「化合物」という用語は、文脈において具体的に記述されているかどうかに関わらず、任意の薬学的に許容される塩または溶媒和物、および任意の非晶質もしくは結晶形態、または互変異性体を含む。

【0061】

本発明は、化合物のすべての異性体を含む。1 個または複数の不斉炭素原子を有し得る化合物は、2 つまたはそれ超の立体異性体として存在することができる。本発明の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何学的シス／トランス（または Z／E）異性体は可能である。化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含有する場合、互変異性異性（「互変異性」）を生じることができる。単一の化合物は、1 種より多くのタイプの異性を示し得る。

30

【0062】

本発明は、任意の立体異性体（たとえ個々ならびに混合物として具体的に示されていないとしても）、幾何異性体、および薬学的に許容されるその塩を含む。化合物または立体中心が明確な立体化学なしに記載または示されている場合、これは、すべての可能な個々の異性体、立体配置、およびその混合物を包含するとみなされる。したがって、立体異性体の混合物を含有する物質の試料は、立体異性体のいずれかの記述または明確な立体化学なしの記述に包含される。記載されている化合物の任意のシス／トランス異性体または互変異性体もまた想定される。

40

【0063】

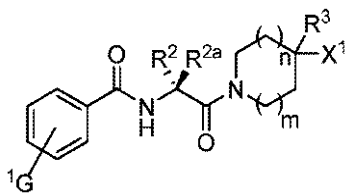
本発明は、1 種超のタイプの異性、およびその 1 種または複数の混合物を示す化合物を含めて、本発明の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性形態を含む。式 I の化合物の互変異性体が存在する場合、本発明の式 I の化合物は、別途具体的に述べられている場合を除いて、任意の可能な互変異性体および薬学的に許容されるその塩およびこれらの混合物を含む。

50

【0064】

一部の実施形態では、式 I の垂属が、式 I a の化合物：

【化 8】



Ia

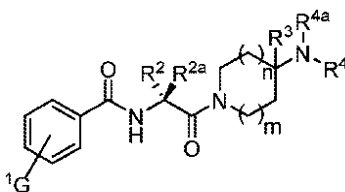
10

(式中、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 G^1 、 X^1 、 m および n は、式 I の化合物に対して以前に記載されている通りである)で表される、式 I の垂属および上記実施形態が提供される。

【0065】

一部の実施形態では、式 I の垂属が、式 I b の化合物：

【化 9】



Ib

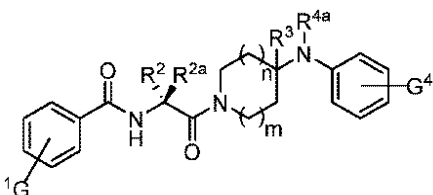
20

(式中、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 G^1 、 m および n は、式 I の化合物に対して以前に記載されている通りである)で表される、式 I の垂属および上記実施形態が提供される。

【0066】

一部の実施形態では、式 I の垂属が、式 I c の化合物：

【化 10】



Ic

30

(式中、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{4a} 、 G^1 、 G^4 、 m および n は、式 I の化合物に対して以前に記載されている通りである)で表される、式 I の垂属および上記実施形態が提供される。

【0067】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、本明細書に記載されている化合物のうちのいずれか 1 つ (例えば、実施例 1 から 43 に記載されている化合物のうちのいずれか 1 つ) である。

40

【0068】

本発明は、本明細書に記載されている化合物、中間体、例および合成法を含む。式 I の化合物は、本明細書に記載されている反応スキームに従い調製される。他に指摘されていない限り、スキームにおける置換基は上記のように定義される。

【0069】

組成物：

本発明は、1 つまたは複数の薬学的に許容される有用な担体を用いて、または用いずに、所望の投与モードに対して製剤化される、本発明の化合物または薬学的に許容されるそ

50

の塩を含む医薬組成物を含む。

【0070】

本明細書に記載されている化合物は、全部で組成物の総重量の1～95重量%となる量で存在し得る。組成物は、関節内、経口、非経口（例えば、静脈内、筋肉内）、直腸、皮膚、皮下、局所的、経皮的、舌下、鼻腔用、経膈、膀胱内、尿道内、髄腔内、硬膜外、耳、もしくは眼の投与、または注射、吸入によるもの、または鼻腔、尿生殖器、生殖器もしくは口腔の粘膜に直接接触することに適切である剤形で提供される。したがって、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒、懸濁剤、乳剤、液剤、ゲル剤（ヒドロゲルを含む）、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、硬膏剤、飲薬、浸透圧送達デバイス、坐剤、浣腸剤、注射剤、インプラント、スプレー剤、イオン導入送達に適切な調製物、またはエアゾール剤の形態であってよい。組成物は、従来の薬務に従い製剤化することができる。

10

【0071】

一般的に、処置における使用のために、本明細書に記載されている化合物は、単独で、または1種もしくは複数の他の活性剤と組み合わせて使用することができる。本明細書に記載されている化合物と組み合わせるための他の医薬品の例として、同じ適応症の処置のための医薬品が挙げられる。本明細書に記載されている化合物と組み合わせるのに有望な医薬品の別の例として、異なるものではあるが、関連するまたは関係する症状または適応症の処置のための医薬品が挙げられる。投与のモードに応じて、化合物は、容易な送達を可能にするのに適切な組成物へと製剤化される。組合せ療法の各化合物は、当技術分野で公知の様々な方式で製剤化することができる。例えば、組合せ療法の第1および第2の薬剤は、一緒に製剤化しても別々に製剤化してもよい。望ましくは、第1および第2の薬剤は、薬剤の同時またはほぼ同時の投与のために一緒に製剤化される。

20

【0072】

化合物はまた、1つまたは複数の他の治療的活性化合物と組み合わせて医薬組成物に含まれていてもよい。

【0073】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての本発明の化合物（または薬学的に許容されるその塩）と、任意選択の薬学的に許容される担体（複数可）と、任意選択で他の治療成分またはアジュバントを含む。組成物としては、経口、直腸、局所的、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に適切な組成物が挙げられるが、ただし、任意の所与の場合における最も適切なルートは、特定の宿主、ならびに活性成分が投与される状態の性質および重症度に依存する。医薬組成物は、単位剤形で好都合に提示され得、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかにより調製され得る。

30

【0074】

本発明の化合物は、活性成分として、医薬担体との密接な混和物中で、従来の薬学的配合技術に従って組み合わせることができる。担体は、例えば、経口または非経口の（静脈内を含む）投与に対して所望される調製形態に応じて多種多様な形態を取ることができる。したがって、本発明の医薬組成物は、それぞれ既定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤など、経口投与に適切な別個の単位として提示することができる。さらに、組成物は、散剤として、粒剤として、液剤として、水性液体中の懸濁剤として、非水性液体として、水中油型乳剤として、または油中水型液体乳剤として提示することができる。上記に提示した一般的剤形に加えて、式Iで表される化合物、または薬学的に許容されるその塩はまた、制御放出手段および／またはデリバリーデバイスで投与することができる。組成物は、薬学の任意の方法で調製することができる。一般的に、このような方法は、活性成分を、1種または複数の必要な成分を構成する担体と一緒にするステップを含む。一般的に、組成物は、活性成分を液体担体または微粉碎された固体担体または両方と、均一に密に混和することによって調製される。次いで、生成物は、所望の提示へと好都合に造形することができる。

40

【0075】

50

利用する医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体であってよい。固体担体の例として、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が挙げられる。液体担体の例は糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、および水である。気体担体の例として二酸化炭素および窒素が挙げられる。

【0076】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意選択で、1種または複数の副成分またはアジュバントと共に圧縮または成形により調製することができる。圧縮錠は、適切な機器内で、活性成分を、流動性の形状、例えば、散剤または粒剤で、任意選択で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤などと混合して、圧縮することによって調製することができる。成型した錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機器内で成形することによって、作製することができる。各錠剤は、約0.05mg～約5gの活性成分を好ましくは含有し、各カプセル剤またはカプセル剤は、約0.05mg～約5gの活性成分を好ましくは含有する。

【0077】

ヒトへの経口投与を意図する製剤は、約0.5mg～約5gの活性剤を、全組成物の約5から約95パーセントまで変動し得る担体材料の適当な便利な量と混合して含有することができる。単位剤形は、約1mg～約2g、通常25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgの間の活性成分を一般的に含有する。

【0078】

本発明の化合物は、高い純度、例えば少なくとも約90重量%、95重量%、または98重量%の純度で製剤を提供することができる。

【0079】

非経口投与に適切な本発明の医薬組成物は、活性化合物の水中の液剤または懸濁剤として調製することができる。適切な界面活性剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどを含むことができる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のこれらの混合物中で調製することができる。さらに、微生物の有害な成長を阻止するために防腐剤を含むことができる。

【0080】

注射の使用に適切な本発明の医薬組成物として、無菌の水溶液または水分散液が挙げられる。さらに、組成物は、このような無菌注射溶液または分散液の即時調合のための無菌粉末の形態であることができる。全ての場合において、最終的な注射用の形態は無菌でなければならず、容易なシリンジ注入性のために効果的に流動的でなければならない。医薬組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定していなければならず、したがって、好ましくは、微生物、例えば、細菌および真菌などの汚染作用から守られるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびこれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒体であることができる。

【0081】

本発明の医薬組成物は、局所的使用に適切な形態、例えば、エアゾール剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、散布剤などであることができる。さらに、組成物は、経皮デバイスにおける使用に適切な形態であることができる。これらの製剤は、本発明の式Iで表される化合物、または薬学的に許容されるその塩を、従来のプロセッシング方法を介して利用して調製することができる。例として、クリーム剤または軟膏剤は、親水性物質および水を、約5重量%～約10重量%の化合物と一緒に混和して、所望の粘度を有するクリーム剤または軟膏剤を生成することによって調製することができる。

【0082】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である直腸投与に適切な形態であることができる。混合物が単位用量坐剤を形成することが好ましい。適切な担体として、ココアバターおよ

10

20

30

40

50

び当技術分野で一般的に使用される他の物質が挙げられる。坐剤は、組成物を、軟質化させるか、または溶融した担体（複数可）と最初に混和し、これに続いて冷却し、型で成形することによって、好都合に形成することができる。

【0083】

上述の担体成分に加えて、上に記載されている医薬製剤は、必要に応じて、1種または複数の追加的担体成分、例えば、希釈剤、緩衝剤、矯味矯臭剤、結合剤、表面活性剤、増粘剤、滑沢剤、防腐剤（酸化防止剤を含む）などを含んでもよい。さらに、他のアジュバントを含むことによって、製剤を、意図するレシピエントの血液に対して等張性に行うことができる。

【0084】

式 I で記載されている化合物、または薬学的に許容されるその塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮物の形態で調製することができる。

使用：

【0085】

本発明の化合物は、ヒトを含む動物において A T X の活性を阻害し、L P A レベルの増加および／または A T X の活性化により引き起こされ、媒介され、そして／または増殖される、様々な疾患および状態、例えば、がん、リンパ球ホーミングおよび炎症、神経障害性疼痛、線維性疾患、血栓症、および胆汁うっ滞性掻痒症などの処置および／または予防に有用である。特に、本発明の化合物、およびその組成物は A T X の阻害剤であり、A T X により少なくとも部分的にモジュレートされる状態を処置するのに有用である。

【0086】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、がんを処置する方法を含む。

【0087】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式 I の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T X により少なくとも部分的に媒介されるがんを処置する方法を含む。

【0088】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T X により少なくとも部分的に媒介されるがん、例えば、本明細書に記載されているものなどを処置する方法または処置するための医薬品の製造方法を含む。

【0089】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、リンパ球ホーミングおよび炎症を処置する方法を含む。

【0090】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式 I の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T X により少なくとも部分的に媒介されるリンパ球ホーミングおよび炎症を処置する方法を含む。

【0091】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T X により少なくとも部分的に媒介されるリンパ球ホーミングおよび炎症、例えば、本明細書に記載されているものなどを処置する方法または処置するための医薬品の製造方法を含む。

【0092】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、神経障害性疼痛を処置する方法を含む。

【0093】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式 I の化合物または塩

10

20

30

40

50

の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される神経障害性疼痛を処置する方法を含む。

【0094】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される神経障害性疼痛、例えば、本明細書に記載されているものなどを処置する方法または処置するための医薬品の製造方法を含む。

【0095】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、線維性疾患を処置する方法を含む。

10

【0096】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式 I の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される線維性疾患を処置する方法を含む。

【0097】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される線維性疾患、例えば、本明細書に記載されているものなどを処置する方法または処置するための医薬品の製造方法を含む。

【0098】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、血栓症を処置する方法を含む。

20

【0099】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式 I の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される血栓症を処置する方法を含む。

【0100】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される血栓症、例えば、本明細書に記載されているものなどを処置する方法または処置するための医薬品の製造方法を含む。

30

【0101】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、胆汁うっ滞性掻痒症を処置する方法を含む。

【0102】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式 I の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される胆汁うっ滞性掻痒症を処置する方法を含む。

【0103】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含む、A T Xにより少なくとも部分的に媒介される胆汁うっ滞性掻痒症、例えば、本明細書に記載されているものなどを処置する方法または胆汁うっ滞性掻痒症のための医薬品の製造方法を含む。

40

【0104】

本発明の式 I の化合物は、限定されないが、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、黒色腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌、造血性悪性腫瘍、および悪性腹水を含む様々ながんの処置に有用である。より具体的には、がんとして、限定されないが、肺がん、膀胱がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がん、乳がん、結腸がん、前立腺がん（骨転移を含む）、肝細胞癌、卵巣がん、食道の扁平上皮癌、黒色腫、未分化大細胞型リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、およびグリア芽細胞腫が挙げられる。

50

【0105】

一部の実施形態では、上記方法を使用して、膀胱がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、乳がん、または膵臓がんのうちの1種または複数を処置する。一部の実施形態では、上記方法を使用して、卵巣がん、胃がん、頭頸部がん、前立腺がん、肝細胞がん、腎臓がん、神経膠腫がん、または肉腫がんのうちの1種または複数を処置する。

【0106】

一部の実施形態では、本発明は、化合物が細胞の上皮間葉転換（EMT）を阻害するために使用される上記方法を含む方法を含む。

【0107】

一部の実施形態では、本方法は、少なくとも1種の追加の活性剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、本発明の化合物または塩の治療有効量を投与することを含むがんを処置する方法であって、少なくとも1種の追加の、活性のある抗がん剤が本方法の一部として使用される、方法を含む。

10

【0108】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物または塩と、少なくとも1種の追加の活性剤とを含む治療上有効なレジメンを施すことを含む、ATXにより少なくとも部分的に媒介される、本明細書に記載されている疾患を処置する方法を含む。一般的に、1日当たり約0.01mg/kg～約150mg/kg（体重）程度の投与量レベル、または代わりに患者一人当たり、1日当たり約0.5mg～約7gが、上記に示された状態の処置に有用である。例えば、炎症、がん、乾癬、アレルギー／喘息、免疫系の疾患および状態、中枢神経系（CNS）の疾患および状態は、体重1キログラム当たり、1日当たり約0.01～50mg、または代わりに患者一人当たり、1日当たり約0.5mg～約3.5gの化合物の投与により効果的に処置することができる。

20

【0109】

しかし、任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食生活、投与時間、投与経路、排せつ速度、薬物併用および療法を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存することになることが理解されている。

【0110】

定義

別途示されている場合を除いて、以下の一般的な慣例および定義が適用される。本明細書中で他に指摘されていない限り、言語および用語は、当業者により理解されているような、これらの最も幅広い妥当な解釈を与えられるものとする。任意の所与の例は非限定的である。

30

【0111】

本明細書中での任意のセクション表題または副標目は、読者の利便性のため、および／または形式に従うためであり、非限定的である。

【0112】

本明細書での化合物の記述は、記述された化合物を含有する任意の物質または組成物（例えば、ラセミ混合物、互変異性体、エピマー、立体異性体、不純な混合物などを含有する組成物）に利用可能であり、これらを包含する。化合物の塩、溶媒和物、または水和物、多形、または他の複合体の中に、化合物それ自体が含まれるので、化合物の記述は、このような形態を含有する物質を包含する。具体的に除外されている場合を除いて、同位体標識した化合物もまた包含される。例えば、水素は、ゼロ個の中性子を含有する水素に限定されない。

40

【0113】

本発明の「活性剤」という用語は、任意の塩、多形、結晶、溶媒和物、または水和形態の本発明の化合物を意味する。

【0114】

「薬学的に許容される塩」という用語は、当技術分野で公知であり、化合物中に存在することができる酸性基または塩基性基の塩を含み、薬学的に許容される塩基または酸から

50

調製される、または生じる。

【0115】

「置換されている」という用語および本明細書中の式に含有されている置換とは、所与の構造内の1つもしくは複数の水素基を特定された基で置き換えること、または、特定されていない場合、任意の化学的に実行可能な基で置き換えることを指す。所与の構造内の1つより多くの位置が、特定された基から選択される1つより多くの置換基で置換されていることができる場合、置換基は、他に指摘されていない限り、すべての位置（独立して選択される）において同じでもまたは異なってもよい。ある場合には、所与の構造内の2つの位置が、1個の共有された置換基で置換されていてもよい。当業者であれば理解しているように、化学的に不可能なまたは極めて不安定である構成は所望も意図もされないことが理解される。

10

【0116】

主題（例えば、所与の分子の位置での置換）が可能な選択枝の群から選択されるものと記述されている記載および請求項において、その記述は、記述された群の任意のサブセットを含むことを具体的に意図する。複数の可変の位置または置換基の場合、基または変数のサブセットの任意の組合せもまた想定される。

【0117】

別途示されていない限り、本明細書中に言及された置換基、ジラジカルまたは他の基は、参照した対象分子に対して任意の適切な位置を介して結合することができる。例えば、「インドリル」という用語は、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリルなどを含む。

20

【0118】

ある特定の部分の炭素含有量を記載するための慣習は、「 $(C_a \sim b)$ 」または「 $C_a \sim C_b$ 」であり、これは、この部分が、「a」から「b」の任意の数の炭素原子を含有することができることを意味する。 C_0 アルキルは、これが連結部分である場合、単一の共有結合の化学結合を意味し、これが末端部分である場合、水素を意味する。同様に、「 $x \sim y$ 」は、xからy個の原子を含有する部分を示すことができ、例えば、 $5 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、5または6個の環員を有するヘテロシクロアルキルを意味する。「 $C_x \sim y$ 」は、基の中の炭素の数を定義するために使用することができる。例えば、「 $C_0 \sim 12$ アルキル」は、0～12個の炭素を有するアルキルを意味し、 C_0 アルキルは、これが連結基である場合、単一の共有結合の化学結合を意味し、末端基である場合、水素を意味する。

30

【0119】

「存在しない」という用語は、構造変数を記載するために本明細書で使用する場合（例えば、「 $-R-$ は存在しない」）、他に指摘されていない限り、ジラジカルRは原子を有さないことを意味し、他の隣接する原子との間の結合を単に意味する。

【0120】

他に指摘されていない限り（例えば、連結する「 $-$ 」により）、化合物名の部分の連結は、記述された部分の右端にある。すなわち、置換基名は、末端部分から開始し、任意の架橋の部分が続き、連結部分で終了する。例えば、「ヘテロアリールチオ $C_1 \sim 4$ アルキル」は、ヘテロアリール基が硫黄を介して $C_1 \sim 4$ アルキルに連結し、アルキルはこの置換基を持つ化学種に連結している。

40

【0121】

「脂肪族」という用語は、任意の炭化水素部分を意味し、直鎖、分枝、および環状の部分を含むことができ、飽和であっても不飽和であってもよい。

【0122】

「アルキル」という用語は、直鎖または分枝である任意の飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルなどが挙げられる。

【0123】

50

「アルケニル」という用語は、任意のエチレン性不飽和の直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。代表的な例として、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-, 2-, または3-ブテニルなどが挙げられる。

【0124】

「アルキニル」という用語は、任意のアセチレン性不飽和の直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。代表的な例として、限定されないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-, 2-, または3-ブチニルなどが挙げられる。

【0125】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル、-O-アルケニル、または-O-アルキニルを意味する。「ハロアルコキシ」は、-O-（ハロアルキル）基を意味する。代表的な例として、限定されないが、トリフルオロメトキシ、トリブロメトキシなどが挙げられる。

【0126】

「ハロアルキル」は、1個または複数の同じまたは異なるハロ原子で置換されている、アルキル、好ましくは低級アルキルを意味する。

【0127】

「ヒドロキシアルキル」は、1、2、または3つのヒドロキシ基で置換されているアルキル、好ましくは低級アルキルを意味し、例えば、ヒドロキシメチル、1もしくは2-ヒドロキシエチル、1, 2-, 1, 3-, または2, 3-ジヒドロキシプロピルなどである。

【0128】

「アルカノイル」という用語は、-C(O)-アルキル、-C(O)-アルケニル、または-C(O)-アルキニルを意味する。

【0129】

「アルキルチオ」は、-S-（アルキル）または-S-（非置換シクロアルキル）基を意味する。代表的な例として、限定されないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなどが挙げられる。

【0130】

「環式」という用語は、ヘテロ原子（N、O、またはS(O)_{0~2}）を有するまたは有さない、飽和であっても不飽和であってもよい、任意の環系を意味する。環系は、架橋していてもよく、縮合環を含むことができる。環系のサイズは、「_{x~y}環式の」などの専門用語を使用して記載することができる、これは、_{x~y}個の環原子を有することができる環式の環系を意味する。例えば、「_{9~10}炭素環式」という用語は、飽和であっても、不飽和であっても、芳香族であってもよい、5, 6または6, 6縮合二環式炭素環系を意味する。これはまた、1つの5または6員の飽和または不飽和の炭素環式基に縮合したフェニルも意味する。このような基の非限定的な例として、ナフチル、1, 2, 3, 4テトラヒドロナフチル、インデニル、インダニルなどが挙げられる。

【0131】

「炭素環式」という用語は、芳香族性に関係なく環に炭素原子のみを含有する環式の環部分を意味する。3~10員の炭素環式とは、3から10個の環原子を有する化学的に実行可能な単環式および縮合二環式の炭素環式を意味する。同様に、4~6員の炭素環式とは、4~6個の環炭素を有する単環式炭素環部分を意味し、9~10員の炭素環式とは、9~10個の環炭素を有する縮合二環式炭素環部分を意味する。

【0132】

「シクロアルキル」という用語は、非芳香族の、3~12個の炭素の単環式、二環式、もしくは多環式の脂肪族環部分を意味する。シクロアルキルは、ビスシクロアルキル、ポリシクロアルキル、架橋、またはスピロアルキルであってよい。環のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数の二重結合を含有することができるが、いずれの環も完全に共役したπ電子系を有さない。シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロパン、シク

10

20

30

40

50

ロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、アダマンタン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエンなどである。

【0133】

「不飽和の炭素環式」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有する任意のシクロアルキルを意味する。「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を環部分に有するシクロアルキルを意味する。

【0134】

「ビシクロアルキル」および「ポリシクロアルキル」という用語は、2個またはそれ超の原子を共通して有する、2つまたはそれ超のシクロアルキル部分からなる構造を意味する。シクロアルキル部分が、まさに2個の原子を共通して有する場合、これらは「縮合している」と言われる。例として、限定されないが、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル、パーヒドロナフチルなどが挙げられる。シクロアルキル部分が2個超の原子を共通して有する場合、これらは「架橋している」と言われる。例として、限定されないが、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル（「ノルボルニル」）、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルなどが挙げられる。

【0135】

「スピロアルキル」という用語は、まさに1個の原子を共通して有する2つのシクロアルキル部分からなる構造を意味する。例として、限定されないが、スピロ[4. 5]デシル、スピロ[2. 3]ヘキシルなどが挙げられる。

【0136】

「芳香族」という用語は、 $4n + 2$ 個の π 電子（ここで n は整数である）を含有する平面環部分を意味する。

【0137】

「アリール」という用語は、その環系に炭素原子のみを含有する芳香族部分を意味する。非限定的例として、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。「アリールアルキル」または「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、末端アリールとの架橋の部分形成する任意のアルキルを指す。

【0138】

「アラルキル」は、上で定義されたようなアリール基で置換されているアルキルを意味し、例えば、 $-\text{CH}_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_3$ フェニル、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ フェニルなど、およびその誘導体である。

【0139】

「複素環式」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子（N、O、またはS（O）₀ ~ ₂）を含有する環式の環部分を意味し、これは、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル（不飽和の複素環を含めて）を含む。

【0140】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または複数のヘテロ原子を有する少なくとも1つの環を含有する、3~12個の環原子の非芳香族の単環式、二環式、または多環式の複素環部分を意味する。環はまた1つまたは複数の二重結合を有してもよい。しかし、環は完全に共役した π 電子系を有さない。ヘテロシクロアルキル環の例として、限定されないが、アゼチジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン、チエタン、チアゾリジン、オキサゾリジン、オキサゼチジン、ピラゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、チエパン、チオカン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン（diazapane）、アゾカン、[1, 3]ジオキササン、オキサゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル環の他の例として、酸化形態の硫黄含有環が挙げられる。したがって、テトラヒドロチオフェン-1-オキシド、テトラヒドロチオフェン-1, 1-ジオキシド、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロチオピラン-1-オキシ

10

20

30

40

50

ド、テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオキシド、チアゾリジン-1-オキシド、およびチアゾリジン-1, 1-ジオキシドもまたヘテロシクロアルキル環であると考えられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語はまた縮合環系も含み、部分的または完全に不飽和である炭素環、例えば、ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル環を形成するベンゼン環などを含むことができる。例えば、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンなど。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個または複数の炭素原子が、O、N、およびSから選択される1個または複数のヘテロ原子で置き換えられているビシクロアルキル、ポリシクロアルキル、またはスピロアルキルである、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロポリシクロアルキル、またはヘテロスピロアルキルもまた含む。例えば、2-オキサースピロ[3. 3]ヘプタン、2, 7-ジアザースピロ[4. 5]デカン、6-オキサ-2-チアースピロ[3. 4]オクタン、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、7-アザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-オキサ-ビシクロ[2. 2. 2]オクタンなどはこのようなヘテロシクロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0141】

飽和した複素環式基の例として、限定されないが、オキシラニル、チアラニル(thiara-nyl)、アジリジニル、オキセタニル、チアタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、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、ペペリジニル、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、ペペラジニル、1, 4-アザチアニル(1,4-azathianyl)、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-チエアゼパニル(1,4-thieazepanyl)、および1, 4-ジアゼパニルが挙げられる。

【0142】

非アリール複素環式基は、飽和および不飽和の系を含み、これらの環系に4個のみの原子を有する基を含むことができる。複素環式基は、ベンゾ縮合環系および1つまたは複数のオキソ部分で置換されている環系を含む。環硫黄の記述は、実行可能である場合、スルフィド、スルホキシドまたはスルホンを含むと理解されている。複素環式基はまた、部分的に不飽和のまたは完全に飽和した4~10員環系、例えば、4~8個の原子サイズの単環および二環系(非芳香族環に縮合している芳香族6員のアリールまたはヘテロアリール環を含む)も含む。4~6員環系(「4~6員の複素環式」)もまた含まれ、これは、5~6員のヘテロアリールを含み、アゼチジニルおよびペペリジニルなどの基を含む。複素環式は、これが可能であるならば、ヘテロ原子結合していてもよい。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール-1-イル(N-結合している)であってもピロール-3-イル(C-結合している)であってもよい。他の複素環式として、イミダゾ(4, 5-b)ピリジン-3-イルおよびベンゾイミダゾール-1-イルが挙げられる。

【0143】

複素環式基の例として、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリル、キノリジニルなどが挙げられる。

【0144】

「不飽和複素環式」という用語は、少なくとも1つの不飽和結合を含有するヘテロシクロアルキルを意味する。「ヘテロビシクロアルキル」という用語は、少なくとも1個の炭

素原子がヘテロ原子で置き換えられているビシクロアルキル構造を意味する。「ヘテロスピロアルキル」という用語は、少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられているスピロアルキル構造を意味する。

【0145】

部分的不飽和のヘテロ脂環式基の例として、限定されないが、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラニル、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、2H-ピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジニル、および1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

【0146】

「ヘテロアリール」または「ヘタリール」という用語は、5~12個の原子を含有する単環式、二環式、または多環式芳香族複素環部分を意味する。このようなヘテロアリール環の例として、限定されないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語はまた、部分的または完全に不飽和である縮合炭素環系を有するヘテロアリール環、例えば、ベンゾ縮合ヘテロアリールを形成するベンゼン環なども含む。例として、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン、キノキサリンなどが挙げられる。さらに、「ヘテロアリール」という用語は、環接合点において1個の窒素原子を任意選択で有する縮合した5-6、5-5、6-6環系を含む。このようなヘタリール環の例として、限定されないが、ピロロピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン、ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジニルなどが挙げられる。ヘテロアリール基は、適切である場合、これらの炭素原子またはヘテロ原子を介して他の基に結合していてもよい。例えば、ピロールは、窒素原子において、または炭素原子のいずれかにおいて連結されていてもよい。

【0147】

ヘテロアリールとして、例えば、5および6員の単環式、例えば、ピラジニルおよびピリジニルなど、ならびに9および10員の縮合二環式環部分、例えば、キノリニルなどが挙げられる。ヘテロアリールの他の例として、キノリン-4-イル、7-メトキシキノリン-4-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-2-イルが挙げられる。ヘテロアリールの他の例として、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インドゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニルなどが挙げられる。5~6員のヘテロアリールの例として、チオフエニル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニルなどが挙げられる。

【0148】

「ヘテロアラルキル」基は、ヘテロアリール基で置換されているアルキル、好ましくは低級アルキルを意味し、例えば、-CH₂ピリジニル、-(CH₂)₂ピリミジニル、-(CH₂)₃イミダゾリルなど、およびその誘導体である。

【0149】

薬学的に許容されるヘテロアリールは、本発明の化合物へと結合し、医薬組成物へと製

10

20

30

40

50

剤化され、続いてそれを必要とする患者に投与するのに十分に安定しているものである。

【0150】

単環式ヘテロアリール基の例として、限定されないが：ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、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、ピラジニルが挙げられる。

【0151】

縮合環ヘテロアリール基の例として、限定されないが、ベンゾフラニル (benzoduranyl)、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、ピロロ [3, 2-b] ピリジニル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、ピラゾロ [4, 3-d] ピリジニル、ピラゾロ [4, 3-c] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-c] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、インドリニル、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、アザキナゾリン、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、ピリミド [2, 3-b] ピラジニル、ピリミド [4, 5-d] ピリミジニルが挙げられる。

【0152】

「アリールチオ」は、本明細書で定義されたような-S-アリールまたは-S-ヘテロアリール基を意味する。代表的な例として、限定されないが、フェニルチオ、ピリジニルチオ、フラニルチオ、チエニルチオ、ピリミジニルチオなどおよびその誘導体が挙げられる。

【0153】

「9~10員の複素環式」という用語は、飽和であっても、不飽和であっても、芳香族であってもよい、縮合した5, 6または6, 6二環式複素環部分を意味する。「9~10員の縮合二環式複素環式」という用語はまた、1つの5または6員の複素環式基に縮合したフェニルを意味する。例として、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル、ジヒドロフタラジニル (dihydrophtaziny1)、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-1-イル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、1, 3-ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2H-クロマニル、イソクロマニル、5-オキソ-2, 3ジヒドロ-5H- [1, 3] チアゾロ [3, 2-a] ピリミジニル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 4, 5, 6テトラヒドロピリダジニル、1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサヒドロプテリジニル、2-チオキソ-2, 3, 6, 9-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル、3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル、3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2H-クロメニル、クロマニル、3, 4-ジヒドロフタラジニル、2, 3-ジヒドロ (ihydro)-1H-インドリル、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル、2, 4, 7-トリオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサヒドロプテリジン-1-イル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、4-オキソ-4, 7-ジヒドロ-3H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-1-イル、1, 3-ジメチル-6-オキソ-2-チオキソ-2, 3, 6, 9-テトラヒドロ-1H-プリニル、1, 2-ジヒド

10

20

30

40

50

ロイソキノリニル、2-オキソ-1, 3-ベンゾオキサゾリル、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 3-チアゾロ- [3, 2-a] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、4-オキソクロマニル、1, 3-ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、フリルピリジル、チオフェニルピリミジル、チオフェニルピリジル、ピロリルピリジル、オキサゾリルピリジル、チアゾリルピリジル、3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イルイミダゾリルピリジル、キノリイル (quinolyl)、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピラゾリル [3, 4] ピリジン、1, 2-ジヒドロイソキノリニル、シンノリニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシシン-4-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ [b] -チオフェニル-2-イル、1, 8-ナフチリジニル、1, 5-ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジニル、1, 7-ナフチリジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、4, 8-ジヒドロキシーキノリニル、1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリニル、4-フェニル- [1, 2, 3] チアジアゾリルなどが挙げられる。

10

【0154】

「アリールオキシ」という用語は、本明細書で定義されたような-O-アリールまたは-O-ヘテロアリール基を意味する。代表的な例として、限定されないが、フェノキシ、ピリジニルオキシ、フラニルオキシ、チエニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシなど、およびその誘導体が挙げられる。

【0155】

「オキソ」という用語は、カルボニル基を含有する化合物を意味する。当業者であれば、「オキソ」は、オキソが結合している原子からの第2の結合を必要とすることを理解している。

20

【0156】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【0157】

「アシル」は、-C(O)R基（式中、Rは、水素または任意選択で置換されている低級アルキル、トリハロメチル、非置換シクロアルキル、アリール、または他の適切な置換基の非限定的な群から選択することができる）を意味する。

【0158】

「チオアシル」または「チオカルボニル」は、-C(S)R基（Rは上で定義された通りである）を意味する。

30

【0159】

「保護基」という用語は、官能基に結合し、その後のステージで除去されてインタクトな官能基を出現させることができる適切な化学基を意味する。様々な官能基に適切な保護基の例は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley and Sons（1991年およびそれ以降の版）；L. Fieser およびM. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons（1994年）；およびL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons（1995年）に記載されている。「ヒドロキシ保護基」という用語は、本明細書で使用する場合、他に指摘されていない限り、Greeneにおいて言及されている基を含めて、当業者が熟知しているAc、CBZ、および様々なヒドロキシ保護基を含む。

40

【0160】

「直鎖の構造」という用語は、環系を形成するために環化していない置換基を有する部分を意味する。代表的な例として、限定されないが、-NR⁵R⁶（式中、「R⁵」の任意の原子および「R⁶」の任意の原子は環を形成するために連結しない）を含む化合物が挙げられる。

【0161】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の生物学

50

的有効性および特性を保持し、克服できない安全性または毒性問題を提示しないような塩を意味する。

【0162】

「医薬組成物」という用語は、対象への有効な投与に適切な任意の形態の活性化化合物、例えば、化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体の混合物を意味する。

【0163】

本明細書で使用する場合、「生理学的／薬学的に許容される担体」は、生物に有意な刺激を引き起こず、投与される化合物の生物活性および特性を取り消さない担体または希釈剤を意味する。

【0164】

「薬学的に許容される賦形剤」は、化合物の投与をさらに促進するために医薬組成物に加えられる不活性物質を意味する。賦形剤の例として、限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖および様々なタイプのデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0165】

「処置する」、「処置」、および「処置すること」という用語は、このような用語が適用される障害もしくは状態、またはこのような障害もしくは状態のうちの1種もしくは複数の症状の進行を逆転、軽減または阻害することを意味する。「予防すること」とは、障害または状態が生じる前に、部分的または完全に処置することを意味する。

【0166】

「治療有効量」とは、治療している障害の症状のうちの1種もしくは複数がある程度緩和するか、または状態の進行の阻害もしくは少なくとも部分的な逆転を結果として生じる、投与される化合物の量を意味する。

【0167】

合成および調製：

本発明の化合物は、本明細書に記載されている中間体、例、および合成法を含む。

【0168】

式Iの化合物は、有機化学の分野で公知の合成法、または当業者が精通している修飾および誘導体化と一緒に、以下に記載されている方法で調製することができる。本明細書で使用されている出発物質は市販のものであるか、または当技術分野で公知の慣用的な方法[例えば、Compendium of Organic Synthetic Methods、I～VI巻(Wiley-Interscience)またはthe Comprehensive Organic Transformations、R. C. Larock (Wiley-Interscience)などの標準的な参考文献の本において開示されているような方法]で調製してもよい。好ましい方法として、限定されないが、以下に記載されているものが挙げられる。

【0169】

以下の合成順序のいずれかの間に、関連する分子のいずれかの上の感応性基または反応性基を保護することが必要であり、および／または望ましいこともある。これは、例えば、参照により本明細書に援用されている、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、1981年、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、1991年ならびにT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、1999年などに記載されている従来の保護基の手段により実現することができる。

【0170】

式Iの化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩は、本明細書で以下に考察される反応スキームおよび当技術分野での一般的な知識に従い調製することができる。他に指摘されていない限り、スキームにおける置換基は上記のように定義される。生成物の単離および精製は、通常の知識を有する化学者には公知の標準的手順により達成される。

【0171】

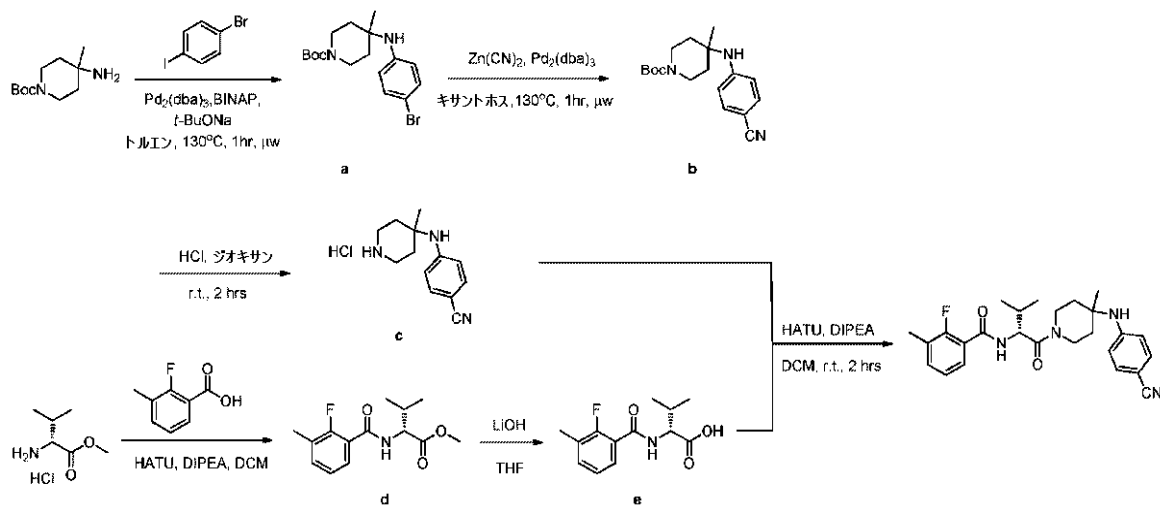
一般的なまたは例示的合成手順が言及されている場合、当業者は、適当な試薬を、これ
 が示されていない場合、一般的または例示の手順から推定して、容易に決定することがで
 きる。一般的手順のいくつかは、特定の化合物を調製するための例として与えられている
 。当業者であれば、このような手順を他の化合物の合成に容易に適応させることができる
 。一般的手順の中に示されているまたは言及されている構造の非置換の位置の表示は、便
 宜上のためのみであり、本明細書中の他の箇所で記載されている置換を排除しない。一般
 的手順における基としてまたは示されていない任意選択の置換基として存在できる特定の
 基に関しては、特許請求の範囲、要旨および詳細な説明を含めた本文書の残りの部分にお
 ける記載を参照されたい。

【実施例】

【0172】

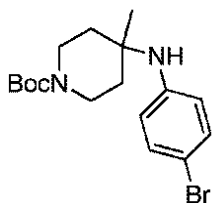
スキーム I：実施例 1 の合成

【化 1 1】



tert-ブチル-4-(4-ブロモフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カル
 ボキシレート

【化 1 2】



トルエン中の tert-ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレ
 ート (200 mg、0.93 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、1-ブロモ-4
 -ヨードベンゼン (580 mg、1.87 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン)
 ジパラジウム (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (54 mg、0.09 mmol)、2,2'-
 ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) (116 mg、
 0.19 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (270 mg、2.8 mmol)
 を順次添加した。マイクロ波反応器内で、反応混合物を 130°C に 1 時間加熱した
 。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 5：1 で溶出するシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-(4-ブロ
 モフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを褐色油状物 (100
 mg、29%) として得た。

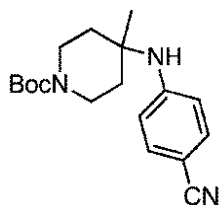
LCMS (ESI)： $m/z = 369$ 、 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0173】

tert-ブチル-4-(4-シアノフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カル

ルボキシレート

【化 1 3】



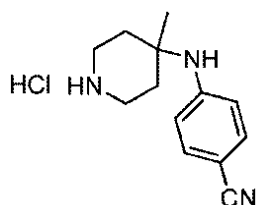
N, N-ジメチルホルムアミド中の *tert*-ブチル-4-(4-ブロモフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.27 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、シアン化亜鉛 (158 mg、1.36 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂(dba)₃) (18 mg、0.03 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントロス) (35 mg、0.06 mmol) を順次添加した。マイクロ波反応器内で反応混合物を 130 °C に 1 時間加熱した。氷水 (5 mL) でクエンチした後、反応混合物を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル-4-(4-シアノフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを褐色油状物 (90 mg、100%) として得た。

LCMS (ESI) : m/z = 316 [M+H]⁺。

【0174】

4-(4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾニトリル塩酸塩

【化 1 4】



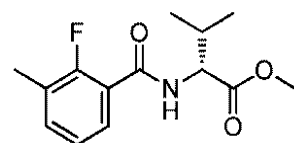
塩酸のジオキサン中 6.0 M 溶液 (10 mL) 中の *tert*-ブチル-4-(4-シアノフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.00026 mol) の溶液を、30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製 4-(4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾニトリル塩酸塩 (92 mg、粗製) を得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS (ESI) : m/z = 216 [M+H]⁺。

【0175】

(R)-メチル-2-(2-フルオロ-3-メチルベンズアミド)-3-メチルブタノエート

【化 1 5】



ジクロロメタン (50 mL) 中の 2-フルオロ-3-メチル安息香酸 (1.54 g、10 mmol) の溶液に、D-バリンメチルエステル塩酸塩 (1.71 g、10.2 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (4.2 g、11.0 mmol) および N-ジイソプロピルエチルアミン (3.9 g、30 mmol)

m o l) を順次添加した。氷水 (50 mL) でクエンチする前に、反応物を 2 時間撹拌した。混合物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 4 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R) - メチル - 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド) - 3 - メチルブタノエートを濃厚な油状物 (3.5 g、粗製) として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

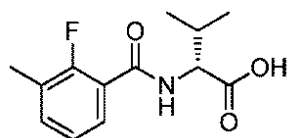
L C M S (E S I) : $m/z = 268.2 [M+H]^+$ 。

【0176】

(R) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド) - 3 - メチルブタン酸

【化16】

10



メタノール (30 mL) 中の (R) - メチル - 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート (3.9 g、粗製) の溶液に、水酸化リチウム水溶液 (20 mL、2.0 M、0.044 mol) を添加した。氷水 (20 mL) でクエンチする前に、反応物を 1 時間撹拌した。溶液の pH を 5% 塩酸水溶液の添加により 3 に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル (30 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、(R) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド) - 3 - メチルブタン酸を濃厚な油状物 (2.40 g、2 ステップにわたって 94%) として得た。

20

L C M S (E S I) : $m/z = 254.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 6H), 2.32 (s, 3H), $2.34\text{-}2.44$ (m, 1H), $4.78\text{-}4.82$ (m, 1H), $7.06\text{-}7.13$ (m, 1H), $7.27\text{-}7.35$ (m, 1H), $7.79\text{-}7.91$ (m, 1H)。

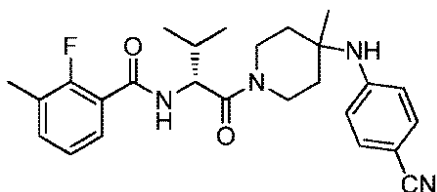
【0177】

(実施例 1)

(R) - N - (1 - (4 - (4 - シアノフェニルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド

30

【化17】



ジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) ベンズニトリル塩酸塩 (92 mg、粗製) の懸濁液に、(R) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド) - 3 - メチルブタン酸 (100 mg、0.394 mmol)、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (H A T U) (204 mg、0.538 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (139 mg、1.076 mmol) を添加した。反応物を 2 時間撹拌した後、氷水でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1 を用いる分取 T L C により精製して、(R) - N - (1 - (4 - (4 - シアノフェニルアミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 3 - メチルベンズアミド (実施例 1) を白色固体 (30 mg、23%) として得た。

40

L C M S (E S I) : $m/z = 451.2 [M+H]^+$ 。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98-1.06 (m, 6H), 1.27-1.30 (m, 3H), 1.62-1.77 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 3H), 2.38-2.39 (m, 3H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.42-4.31 (m, 3H), 4.95-4.97 (m, 1H), 6.82-7.56 (m, 6H), 8.25-8.27 (m, 1H).

【0178】

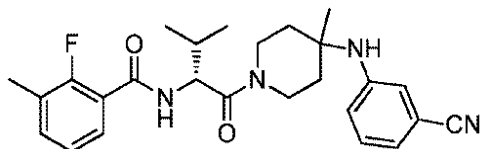
(実施例2)

実施例1と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(1-(4-(3-シアノフェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド

10

【化18】



10 mg、収率：12%、外観：白色固体。

LCMS (ESI): m/z = 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.93-1.11 (m, 6H), 1.42-1.45 (m, 3H), 1.61-1.88 (m, 2H), 1.89-2.28 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.77 (m, 1H), 3.92-4.15 (m, 2H), 4.85-4.96 (m, 1H), 6.97-7.68 (m, 8H).

20

【0179】

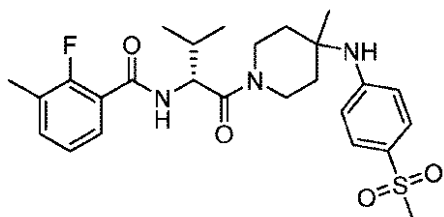
(実施例3)

実施例1と類似の方法を使用して調製した。

(R)-2-フルオロ-3-メチル-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド

【化19】

30



12.3 mg、収率：37%、外観：白色固体。

LCMS (ESI): m/z = 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.02-1.09 (m, 6H), 1.24-1.40 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 3H), 2.33-2.34 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.21-4.19 (m, 4H), 4.96-4.98 (m, 1H), 6.92-7.66 (m, 7H).

40

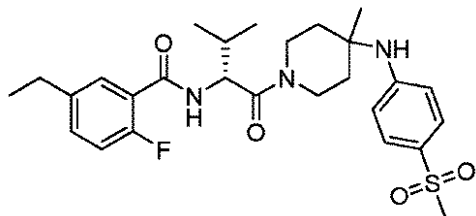
【0180】

(実施例4)

実施例1と類似の方法を使用して調製した。

(R)-5-エチル-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド

【化 2 0】



2. 8 mg、収率：14%、外観：白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 517.8 [M+H]^+$ 。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00-1.06$ (m, 6H), $1.22-1.31$ (m, 3H), $1.46-1.50$ (m, 3H), $1.63-1.82$ (m, 2H), $2.13-2.29$ (m, 3H), $2.65-2.73$ (m, 2H), $3.03-3.04$ (m, 3H), $3.15-3.22$ (m, 1H), $3.42-3.58$ (m, 1H), $3.67-3.72$ (m, 1H), $3.84-4.01$ (m, 1H), $4.17-4.20$ (m, 1H), $4.87-4.98$ (m, 1H), $6.89-6.92$ (m, 2H), $7.11-7.15$ (m, 1H), $7.39-7.40$ (m, 1H), $7.58-7.65$ (m, 3H), $8.18-8.20$ (m, 1H).

【0181】

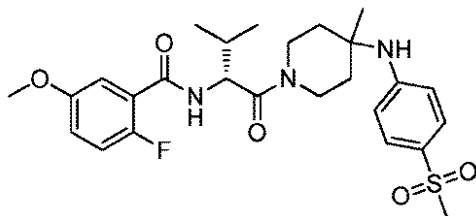
(実施例 5)

実施例 1 と類似の方法を使用して調製した。

(R)-2-フルオロ-5-メトキシ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド

20

【化 2 1】



23. 2 mg、収率：37%、外観：白色固体。

30

LCMS (ESI) : $m/z = 520.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00-1.06$ (m, 6H), $1.26-1.36$ (m, 1H), $1.45-1.50$ (d, 3H), $1.64-1.85$ (m, 2H), $2.12-2.29$ (m, 3H), 3.04 (m, 3H), $3.21-3.59$ (m, 1H), $3.65-3.78$ (m, 1H), $3.81-3.84$ (d, 3H), $3.92-4.18$ (m, 2H), $4.97-4.99$ (t, 1H), 6.91 (m, 2H), $7.08-7.20$ (m, 2H), $7.26-7.31$ (m, 1H), $7.63-7.66$ (m, 2H).

【0182】

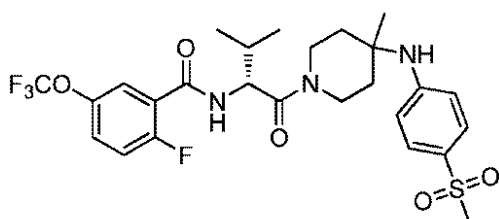
(実施例 6)

実施例 1 と類似の方法を使用して調製した。

(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

40

【化 2 2】



50

42. 4 mg、収率：67%、外観：白色固体。

L C M S (E S I) : $m/z = 573.6 [M+H]^+$ 。

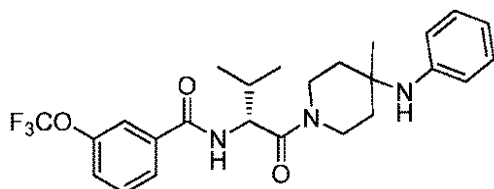
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00\text{--}1.05$ (m, 6H), $1.46\text{--}1.50$ (m, 3H), $1.64\text{--}1.85$ (m, 2H), $2.13\text{--}2.28$ (m, 3H), 3.04 (m, 3H), $3.21\text{--}3.59$ (m, 2H), $3.68\text{--}4.19$ (m, 4H), $4.95\text{--}4.97$ (m, 1H), $6.91\text{--}6.94$ (m, 2H), $7.34\text{--}7.41$ (m, 1H), $7.50\text{--}7.51$ (m, 1H), $7.63\text{--}7.66$ (m, 3H)。

【0183】

(実施例7)

実施例1と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド
【化23】



47. 8 mg、収率：65%、白色固体。

L C M S (E S I) : $m/z = 478.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.88$ (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), $7.64\text{--}7.59$ (m, Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), $7.17\text{--}7.11$ (m, Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), $4.07\text{--}3.39$ (m, 1H), $3.89\text{--}3.38$ (m, 4H), $2.25\text{--}2.20$ (m, 1H), $2.11\text{--}2.00$ (m, 2H), $1.75\text{--}1.54$ (m, 2H), 1.35 (d, $J = 18.9$ Hz, 3H), $1.08\text{--}0.89$ (m, 6H)。

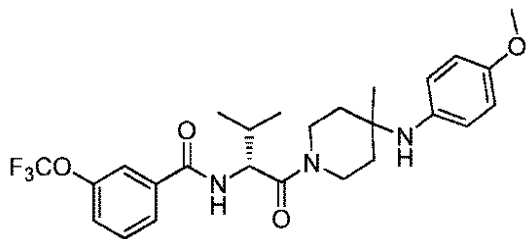
【0184】

(実施例8)

実施例1と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(1-(4-(4-methoxyphenyl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化24】



66. 1 mg、収率：68%、白色固体。

L C M S (E S I) : $m/z = 508.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.79$ (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), $7.71\text{--}7.46$ (m, 2H), $6.83\text{--}6.65$ (m, 3H), $4.81\text{--}4.69$ (m, 1H), 4.51 (s, 1H), $3.87\text{--}3.58$ (m, 5H), $3.47\text{--}3.37$ (m, 2H), $2.25\text{--}2.12$ (m, 1H), $1.93\text{--}1.73$ (m, 2H), $1.53\text{--}1.31$ (m, 2H), $1.27\text{--}1.10$ (m, 3H), $1.03\text{--}0.80$ (m, 6H)。

【0185】

(実施例9)

実施例1と類似の方法を使用して調製した。

10

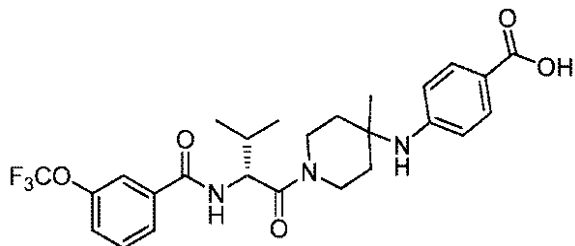
20

30

40

50

(R) - 4 - ((4 - メチル - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ)
ベンズアミド) ブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) 安息香酸
【化 2 5】



10

67.9 mg、収率：53%、白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 522.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.02$ (s, 1H), 8.79 (dd, $J = 11.8$, 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.6$, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 6.75 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 16.6$, 8.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 41.9$, 13.4 Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 29.0$, 10.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 21.6$, 10.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 14.7$, 8.0 Hz, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.61 (br, 1H), 1.50 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 19.1$ Hz, 3H), 0.96-0.89 (m, 6H).

20

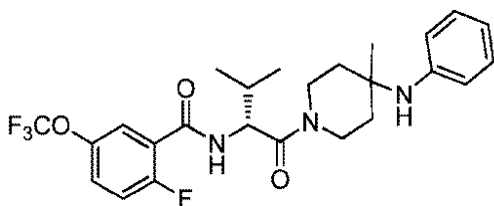
【0186】

(実施例 10)

実施例 1 と類似の方法を使用して調製した。

(R) - 2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 4 - (フェニルアミノ)
ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ)
ベンズアミド

【化 2 6】



30

69 mg、収率：72%、白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 496.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.71$ -7.61 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.76 (td, $J = 7.3$, 4.1 Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.05 (dt, $J = 12.7$, 4.2 Hz, 0.5H), 3.94-3.76 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.43 (ddd, $J = 13.6$, 10.7, 3.2 Hz, 0.5H), 2.25-2.06 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 15.5$ Hz, 3H), 1.11-0.94 (m, 6H).

40

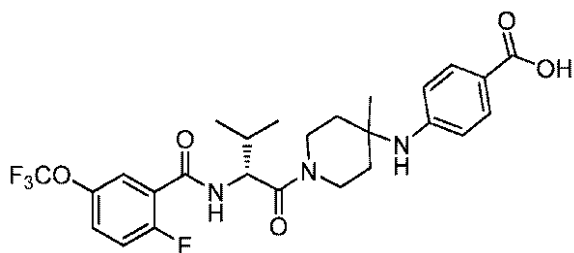
【0187】

(実施例 11)

実施例 1 と類似の方法を使用して調製した。

(R) - 4 - ((1 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド)
- 3 - メチルブタノイル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) 安息香酸

【化 2 7】



32.9 mg、収率：42%、白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 540.2 [M+H]^+$ 。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.02$ (s, 1H), 8.68-8.59 (m, 1H), 7.68-7.41 (m, 5H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.52 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H)。

【0188】

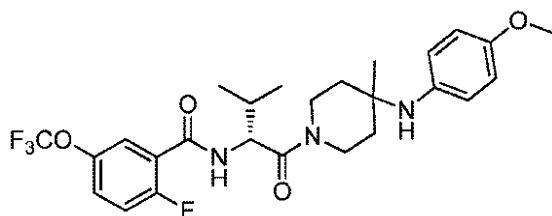
(実施例 12)

実施例 1 と類似の方法を使用して調製した。

(R)-2-フルオロ-N-(1-(4-(4-メトキシフェニル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

20

【化 2 8】



120.4 mg、収率：68%、白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 526.2 [M+H]^+$ 。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.71$ -7.61 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.38 (td, $J = 9.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.02-3.78 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 3.74-3.48 (m, 2H), 2.18 (dq, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 1.98-1.54 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 23.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

【0189】

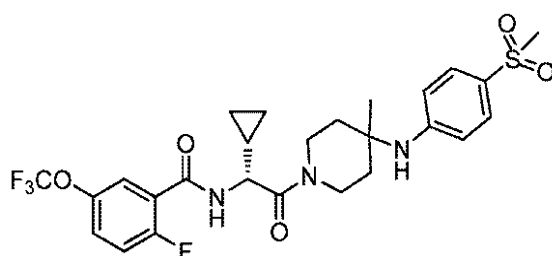
(実施例 13)

実施例 1 と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(1-シクロプロピル-2-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

40

【化 2 9】



50

89. 4 mg、収率：63%、白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 572.2 [M+H]^+$ 。

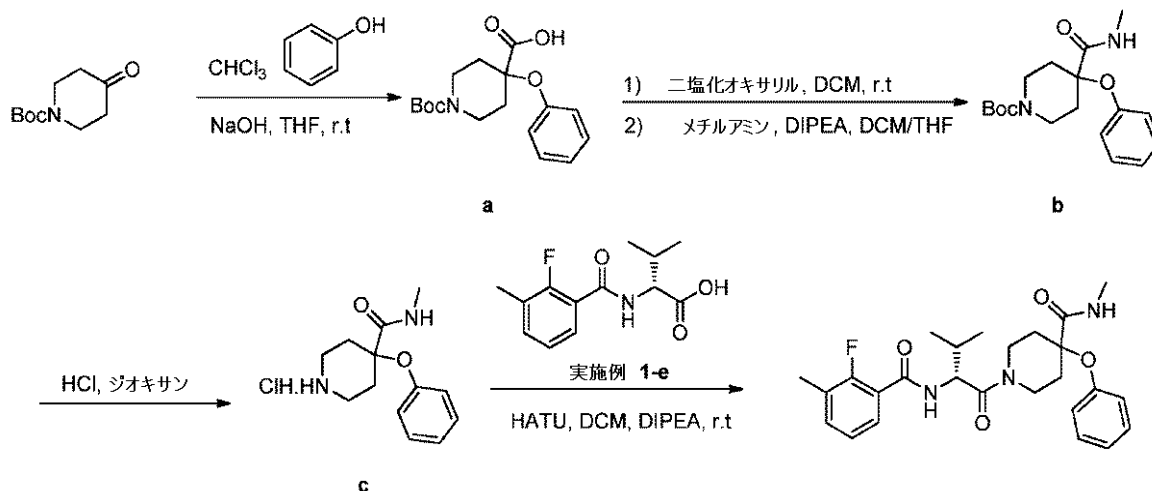
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.74\text{--}7.66$ (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 2H), 7.54–7.44 (m, 1H), 7.37 (td, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 2H), 4.72 (dd, $J = 13.5, 8.3$ Hz, 1H), 4.21–3.95 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70–3.44 (m, 1H), 3.35–3.15 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.90–1.60 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H), 1.35–1.23 (m, 1H), 0.69–0.40 (m, 4H)。

【0190】

スキーム I I : 実施例 14 の合成

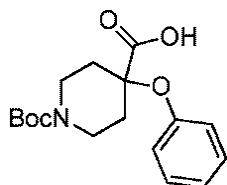
10

【化30】



20

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-phenoxypiperidine-4-carboxylic acid
【化31】



30

テトラヒドロフラン中のフェノール (10.0 g、0.106 mol) の溶液に、0℃で水酸化ナトリウム (21 g、0.533 mol) を添加した。0℃で10分間攪拌した後、得られた溶液に tert-ブチル 4-オキシピペリジン-1-カルボキシレート (42 g、0.233 mol) を添加した。得られた懸濁液を0℃で20分間攪拌した。この懸濁液に、クロロホルム (62.8 g、0.532 mol) を添加した。反応物を終夜攪拌した後、水 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。酢酸を添加して、水層の pH を pH 3 に調整し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去して、粗製の 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-phenoxypiperidine-4-carboxylic acid (30.8 g、粗製) を得、これをさらに精製することなく直接使用した。

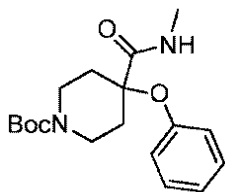
40

LCMS (ESI) : $m/z = 322.2 [M+H]^+$ 。

【0191】

tert-ブチル-4-(メチルカルバモイル)-4-フェノキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 2】



ジクロロメタン（5 mL）中の 1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-フェノキシピペリジン-4-カルボン酸（200 mg、0.623 mmol）の溶液に、0℃でN,N-ジメチルホルムアミド（1滴、触媒）、二塩化オキサリル（86 mg、0.64 mmol）を順次添加した。得られた溶液を1時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタン（10 mL）中に溶解した。溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（240 mg、1.87 mmol）を添加した。0℃で5分間攪拌した後、テトラヒドロフラン中のメチルアミンの2.0 M溶液（0.47 mL、0.934 mmol）をこの溶液に添加した。得られた混合物を終夜攪拌した。反応物をブラインでクエンチし、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：3で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-（メチルカルバモイル）-4-フェノキシピペリジン-1-カルボキシレート（110 mg、52%）を無色油状物として得た。

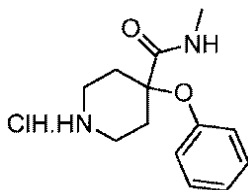
LCMS（ESI）： $m/z = 335.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： $\delta = 1.56$ (s, 9H), 1.95-2.21 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.99-3.09 (m, 2H), 3.87-4.01 (m, 2H), 6.33-6.54 (br, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H)。

【0192】

N-メチル-4-フェノキシピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

【化 3 3】



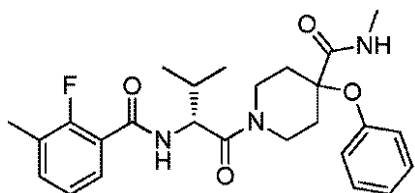
塩酸のジオキササン中 6.0 M 溶液（10 mL）中の tert-ブチル-4-（メチルカルバモイル）-4-フェノキシピペリジン-1-カルボキシレート（110 mg、0.33 mmol）の溶液を30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、N-メチル-4-フェノキシピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩（100 mg、粗製）を得、これをさらに精製することなく直接使用した。

【0193】

（実施例 14）

（R）-1-（2-（2-フルオロ-3-メチルベンズアミド）-3-メチルブタノイル）-N-メチル-4-フェノキシピペリジン-4-カルボキサミド

【化 3 4】



ジクロロメタン（5 mL）中の N-メチル-4-フェノキシピペリジン-4-カルボキ

サミド塩酸塩（100mg、粗製）の懸濁液に、（R）-2-（2-フルオロ-3-メチルベンズアミド）-3-メチルブタン酸（実施例1-eに記載した通りに調製した）（103mg、0.41mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（211mg、0.56mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（143mg、1.11mmol）を順次添加した。反応物を2時間攪拌した後、氷水（10mL）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（3×10mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝15：1を用いる分取TLCにより精製して、（R）-1-（2-（2-フルオロ-3-メチルベンズアミド）-3-メチルブタノイル）-N-メチル-4-フェノキシピペリジン-4-カルボキサミド（実施例14）を白色固体（20mg、2ステップにわたって12%）として得た。

10

LCMS（ESI）： $m/z = 470.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： $\delta = 0.94\text{--}1.12$ （m, 6H）, $1.63\text{--}1.82$ （m, 3H）, $2.06\text{--}2.11$ （m, 3H）, 2.34 （s, 3H）, $2.81\text{--}2.92$ （m, 3H）, $2.94\text{--}3.12$ （m, 1H）, $3.32\text{--}3.52$ （m, 1H）, $3.87\text{--}3.98$ （m, 1H）, $4.30\text{--}4.47$ （m, 1H）, $5.06\text{--}5.16$ （m, 1H）, $6.40\text{--}6.50$ （m, 1H）, $6.87\text{--}7.92$ （m, 8H）。

【0194】

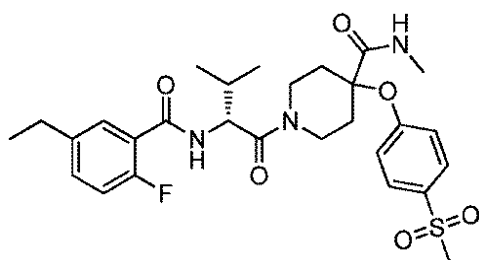
（実施例15）

実施例14と類似の方法を使用して調製した。

20

（R）-1-（2-（5-エチル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタノイル）-N-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェノキシ）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化35】



30

82mg、収率：65%、外観：白色固体。

LCMS（ESI）： $m/z = 562.0 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： $\delta = 0.99\text{--}1.06$ （m, 6H）, $1.23\text{--}1.28$ （m, 3H）, $2.08\text{--}2.33$ （m, 5H）, $2.66\text{--}2.78$ （m, 5H）, $3.03\text{--}3.20$ （m, 4H）, $3.48\text{--}3.61$ （m, 1H）, $4.10\text{--}4.43$ （m, 2H）, $4.95\text{--}4.98$ （m, 1H）, $7.11\text{--}8.42$ （m, 8H）。

【0195】

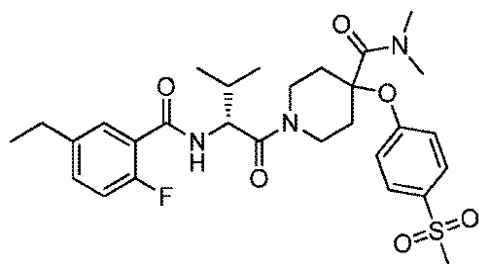
（実施例16）

実施例14と類似の方法を使用して調製した。

40

（R）-1-（2-（5-エチル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタノイル）-N,N-ジメチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェノキシ）ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 3 6】



53 mg、収率：41%、外観：白色固体。

10

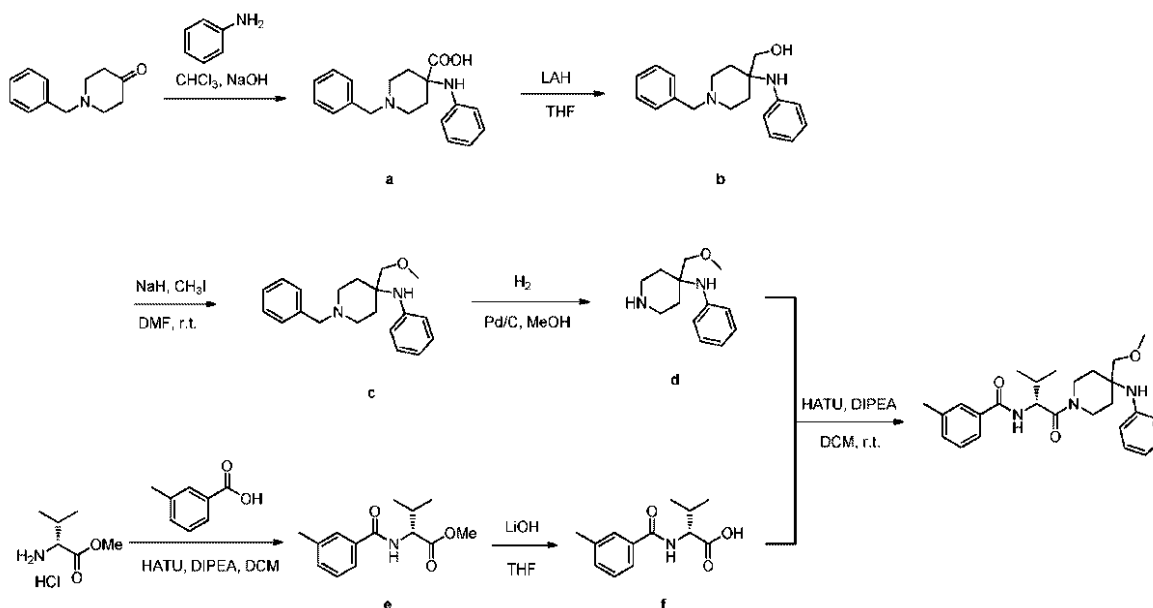
LCMS (ESI) : $m/z = 576.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00-1.06$ (m, 6H), 1.23-1.28 (m, 3H), 2.13-2.46 (m, 5H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 3H), 3.12-3.18 (m, 7H), 3.50-3.70 (m, 1H), 4.07-4.40 (m, 2H), 4.96-4.98 (m, 1H), 7.11-7.94 (m, 7H)。

【0196】

スキーム I I I : 実施例 17 の合成

【化 3 7】

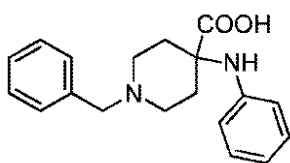


20

30

1-ベンジル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸

【化 3 8】



40

テトラヒドロフラン中のアニリン (2 g、21 mmol) の溶液に、0℃で水酸化ナトリウム (4.3 g、107 mmol) を添加した。0℃で10分間攪拌した後、得られた溶液に、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (43 g、21.6 mmol) を添加した。得られた懸濁液を0℃で20分間攪拌した。懸濁液に、クロロホルム (12.7 g、107 mmol) を添加した。反応物を終夜攪拌した後、水 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。5%塩酸塩水溶液の添加により水層のpHをpH 3に調整し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、1-ベンジル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸を褐色固体 (0.3

50

8 g、8%)として得た。

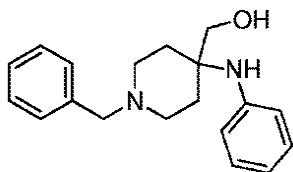
LCMS (ESI): $m/z = 311.2$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.18\text{--}2.28$ (m, 4H), $2.96\text{--}3.25$ (m, 4H), $4.25\text{--}4.35$ (m, 2H), $6.48\text{--}6.68$ (m, 3H), $7.04\text{--}7.18$ (m, 2H), $7.40\text{--}7.50$ (m, 3H), $7.56\text{--}7.73$ (m, 2H)。

【0197】

(1-ベンジル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-イル)メタノール

【化39】



10

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 1-ベンジル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg、0.94 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (0.8 mL、1.93 mmol) 中の水素化アルミニウムリチウムの 2.4 M 溶液を添加した。氷水 (1 mL) でクエンチする前に、反応物を 70 °C で 3 時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1-ベンジル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-イル)メタノールを黄色油状物 (45 mg、粗製) として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

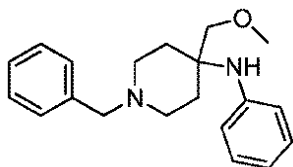
20

LCMS (ESI): $m/z = 297.1$ $[M+H]^+$ 。

【0198】

1-ベンジル-4-(メトキシメチル)-N-フェニルピペリジン-4-アミン

【化40】



30

N,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の (1-ベンジル-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-イル)メタノール (90 mg、0.304 mmol) の溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (24 mg、油中 60%、0.608 mmol) を添加し、15 分間撹拌した後、ヨードメタン (44 mg、0.304 mmol) を添加した。得られた混合物を 15 分間撹拌した。反応物を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：3 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ベンジル-4-(メトキシメチル)-N-フェニルピペリジン-4-アミンを黄色油状物 (85 mg、90%) として得た。

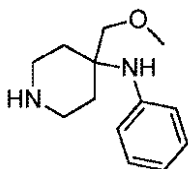
40

LCMS (ESI): $m/z = 311.2$ $[M+H]^+$ 。

【0199】

4-(メトキシメチル)-N-フェニルピペリジン-4-アミン

【化41】



酢酸 (3 mL) 中の 1-ベンジル-4-(メトキシメチル)-N-フェニルピペリジン-4-アミン (60 mg、0.186 mmol) の溶液に、5%パラジウム炭素 (60 m

50

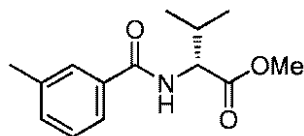
g、5%)を添加した。得られた懸濁液を水素雰囲気下で3時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、酢酸を減圧下で除去して、4-(メトキシメチル)-N-フェニルピペリジン-4-アミンを黄色油状物(45mg、粗製)として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS(ESI): $m/z = 221.2 [M+H]^+$ 。

【0200】

(R)-メチル-3-メチル-2-(3-メチルベンズアミド)ブタノエート

【化42】



10

ジクロロメタン(30mL)中の(R)-メチル-2-アミノ-3-メチルブタノエート塩酸塩(2.9g、17mmol)の懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.6g、40mmol)を添加した。得られた混合物に、ジクロロメタン(5mL)中の3-メチルベンゾイルクロリド(3.2g、20.6mmol)の溶液を0℃で滴下添加した。混合物を1時間攪拌した後、反応を氷水(10mL)でクエンチした。有機層を収集し、水層を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル=1：10で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-メチル-3-メチル-2-(3-メチルベンズアミド)ブタノエートを黄色油状物(3.3g、78%)として得た。

20

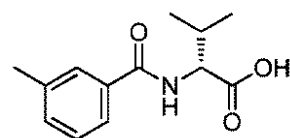
LCMS(ESI): $m/z = 250.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.19-2.36 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.59-4.83 (m, 1H), 6.55-6.66 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H)。

【0201】

(R)-3-メチル-2-(3-メチルベンズアミド)ブタン酸

【化43】



30

テトラヒドロフラン(12mL)中の(R)-メチル-3-メチル-2-(3-メチルベンズアミド)ブタノエート(1.5g、6mmol)の溶液に、水酸化リチウム水溶液(8mL、2.0M、0.016mol)を添加した。氷水(20mL)でクエンチする前に、反応物を1時間攪拌した。溶液のpHを5%塩酸水溶液の添加により3に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル(30mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、(R)-3-メチル-2-(3-メチルベンズアミド)ブタン酸を濃厚な油状物(1.1g、77%)として得た。

40

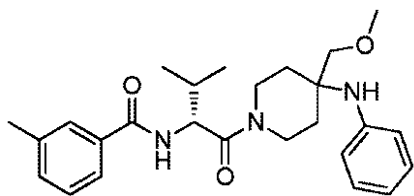
LCMS(ESI): $m/z = 236.1 [M+H]^+$ 。

【0202】

(実施例17)

(R)-N-(1-(4-(メトキシメチル)-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-メチルベンズアミド

【化 4 4】



ジクロロメタン（5 mL）中の 4-（メトキシメチル）-N-フェニルピペリジン-4-アミン（45 mg、0.204 mmol）および（R）-3-メチル-2-（3-メチルベンズアミド）ブタン酸（63 mg、0.265 mmol）の懸濁液に、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（108 mg、0.306 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（79 mg、0.613 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応物を氷水でクエンチした。混合物を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール=15：1を用いる分取TLCにより精製して、（R）-N-（1-（4-（メトキシメチル）-4-（フェニルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル）-3-メチルベンズアミド（実施例17）を白色固体（13 mg、2ステップにわたって13%）として得た。

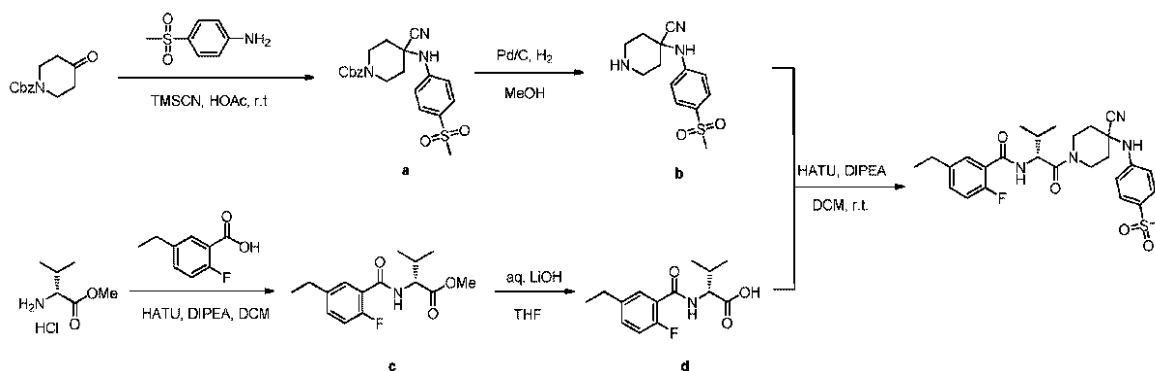
LCMS（ESI）： $m/z = 438.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： $\delta = 1.04\text{--}1.88$ （m, 15H）, 2.40（s, 3H）, 3.09（s, 3H）, 3.46-3.47（m, 1H）, 3.92-4.51（m, 3H）, 4.83-4.85（m, 1H）, 7.15-7.52（m, 9H）。

【0203】

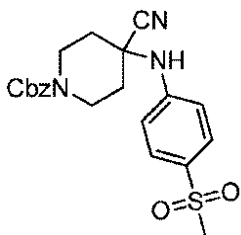
スキームIV：実施例18の合成

【化 4 5】



ベンジル-4-シアノ-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 6】



酢酸（20 mL）中の 4-（メチルスルホニル）アニリン（2.2 g、0.013 mol）の溶液に、ベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（3.3 g、0.014 mol）を添加した。得られた混合物を 0℃ に冷却し、トリメチルシリルシアニド（1

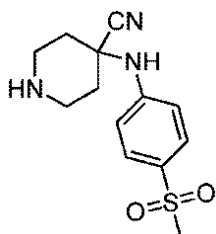
． 53 g、0.014 モル）を添加した。得られた溶液を終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した（50 mL）。混合物を濾過し、濾過ケーキを水（3 × 10 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、ベンジル-4-シアノ-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート白色固体（4.7 g、91%）として得た。

LCMS（ESI）： $m/z = 414.1 [M+H]^+$ 。

【0204】

4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化47】



10

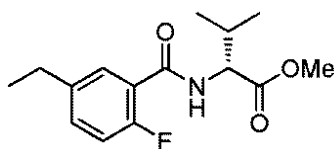
メタノール（20 mL）中のベンジル-4-シアノ-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（200 mg、0.44 mmol）の溶液に、5%パラジウム炭素（15 mg、5%）を添加した。混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌した後、触媒を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮して、4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-4-カルボニトリル（100 mg、74%）を得た。LCMS（ESI）： $m/z = 280.2 [M+H]^+$ 。

20

【0205】

（R）-メチル-2-（5-エチル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタノエート

【化48】



30

ジクロロメタン（50 mL）中の5-エチル-2-フルオロ安息香酸（1.00 g、5.95 mmol）の溶液に、D-バリンメチルエステル塩酸塩（1.2 g、7.18 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（3.4 g、8.94 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.9 g、14.7 mmol）を順次添加した。氷水（50 mL）でクエンチする前に、反応物を2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン（3 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：4で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（R）-メチル-2-（5-エチル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタノエートを濃厚な油状物（1.6 g、95%）として得た。

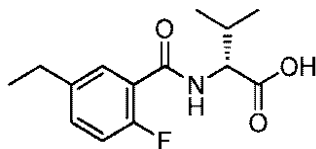
40

LCMS（ESI）： $m/z = 282.2 [M+H]^+$ 。

【0206】

（R）-2-（5-エチル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタン酸

【化 4 9】



テトラヒドロフラン（20 mL）中の（R）－メチル－2－（5－エチル－2－フルオロベンズアミド）－3－メチルブタノエート（1.6 g、粗製）の溶液に、水酸化リチウム水溶液（10 mL の水中 240 mg、17.8 mmol）を添加した。氷水（20 mL）でクエンチする前に、反応物を 1 時間撹拌した。溶液の pH を 9 % 塩酸水溶液の添加により 3 に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル（30 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、（R）－2－（5－エチル－2－フルオロベンズアミド）－3－メチルブタン酸を白色固体（1.3 g、2 ステップにわたって 94 %）として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 268.1 [M+H]^+$ 。

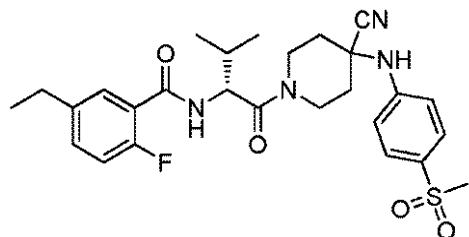
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 6H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.65 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 1H).

【0207】

（実施例 18）

（R）－N－（1－（4－シアノ－4－（4－（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン－1－イル）－3－メチル－1－オキソブタン－2－イル）－5－エチル－2－フルオロベンズアミド

【化 5 0】



ジクロロメタン（10 mL）中の 4－（4－（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン－4－カルボニトリル塩酸塩（100 mg、0.35 mmol）の溶液に、（R）－2－（5－エチル－2－フルオロベンズアミド）－3－メチルブタン酸（109 mg、0.40 mmol）、1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1H－1, 2, 3－トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム－3－オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（204 mg、0.54 mmol）、および N，N－ジイソプロピルエチルアミン（138 mg、1.075 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した後、反応物を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3 × 10 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン：メタノール＝15：1を用いる分取 TLC により精製して、（R）－N－（1－（4－シアノ－4－（4－（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン－1－イル）－3－メチル－1－オキソブタン－2－イル）－5－エチル－2－フルオロベンズアミド（実施例 18）を白色固体（23.6 mg、12 %）として得た。

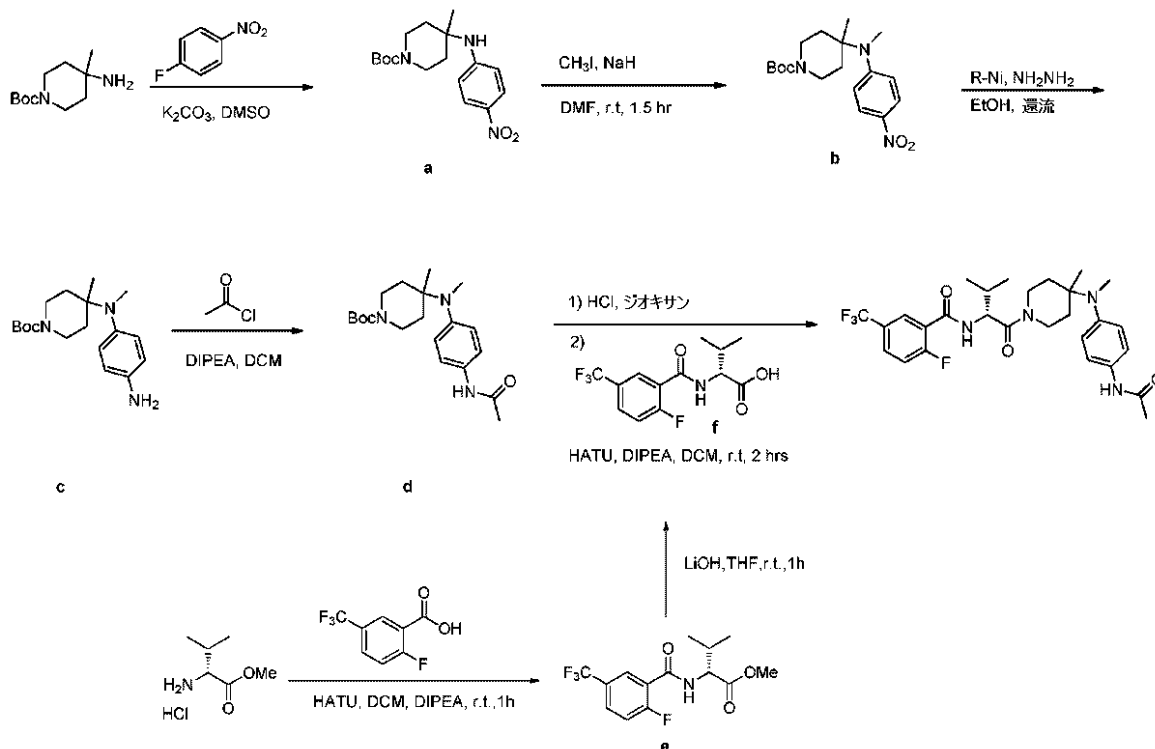
LCMS (ESI) : $m/z = 529.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02$ -1.07 (m, 6H), 1.21-1.28 (m, 3H), 1.89-2.14 (m, 3H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.63-3.65 (m, 1H), 4.02-4.29 (m, 2H), 4.87-4.97 (m, 1H), 7.13-8.28 (m, 8H).

【0208】

スキーム V：実施例 19 の合成

【化 5 1】

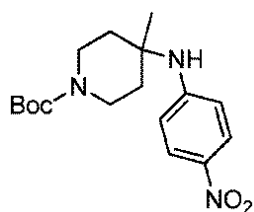


10

20

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 2】



30

ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の *tert*-ブチル-4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg, 0.23 mmol) の溶液に、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (39.5 mg, 0.28 mmol) および炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol) を添加した。得られた混合物を 120°C で 60 時間加熱した。反応物を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 2) により精製して、*tert*-ブチル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色油状物 (30 mg, 38%) として得た。

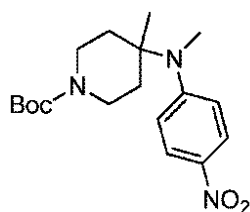
40

LCMS (ESI) : $m/z = 336.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0209】

tert-ブチル-4-メチル-4-(メチル(4-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 3】



50

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、0.09 mmol) の溶液に、0℃で水素化ナトリウム (50 mg、油状物中60%、0.13 mmol) を添加し、15分間攪拌した後、ヨードメタン (25 mg、0.18 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、反応を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、*tert*-ブチル-4-メチル-4-(メチル(4-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色油状物 (30 mg、粗製) として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

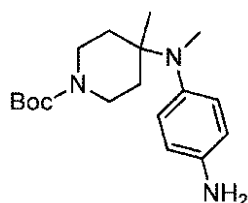
LCMS (ESI): $m/z = 350.2 [M+H]^+$ 。

10

【0210】

tert-ブチル-4-(4-アミノフェニル)(メチル)アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化54】



20

エタノール (5 mL) 中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-(メチル(4-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、粗製) の溶液に、ラネーNi (50 mg、エタノール中50%) を添加した。50℃に加熱後、ヒドラジン (50 mg、1 mmol) を懸濁液に滴下添加した。ラネーNiを濾過により除去する前に、反応混合物を50℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、さらに精製することなく直接使用した。

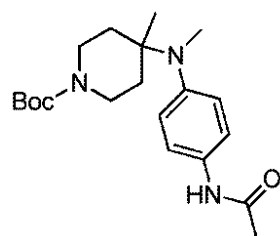
LCMS (ESI): $m/z = 320.2 [M+H]^+$ 。

【0211】

tert-ブチル-4-(4-アセトアミドフェニル)(メチル)アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化55】



ジクロロメタン (5 mL) 中の *tert*-ブチル-4-(4-アミノフェニル)(メチル)アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、粗製) の溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (24 mg、0.19 mmol) を添加した。10分間攪拌した後、得られた混合物に塩化アセチル (11 mg、0.14 mmol) を添加した。12 mLの氷水の添加によるクエンチの前に、反応物を室温で1.5分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (酢酸エチル:石油エーテル=1:1) により精製して、*tert*-ブチル-4-(4-アセトアミドフェニル)(メチル)アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを無色油状物 (24 mg、3ステップにわたって75%) として得た。

40

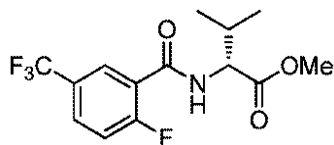
LCMS (ESI): $m/z = 362.4 [M+H]^+$ 。

【0212】

50

(R)－メチル－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)－3－メチルブタノエート

【化56】



ジクロロメタン(500 mL)中の2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)安息香酸(15.0 g、0.072 mol)の溶液に、D－バリンメチルエステル塩酸塩(12.0 g、0.072 mol)、1－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－1H－1,2,3－トリアゾロ[4,5－b]ピリジニウム－3－オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)(41 g、0.11 mol)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(23.3 g、0.18 mol)を順次添加した。氷水(50 mL)でクエンチする前に、反応物を1時間撹拌した。混合物をジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：5で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)－メチル－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)－3－メチルブタノエートを濃厚な油状物(18.6 g、81%)として得た。

10

LCMS(ESI): $m/z = 322.1 [M+H]^+$ 。

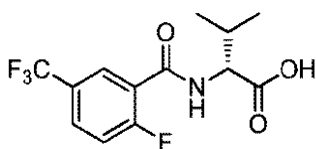
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.05$ (dd, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 6H), 2.22–2.35 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 1H)。

20

【0213】

(R)－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)－3－メチルブタン酸

【化57】



30

テトラヒドロフラン(50 mL)中の(R)－メチル－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)－3－メチルブタノエート(18.6 g、0.058 mol)の溶液に、水酸化リチウム水溶液(44 mL、2.0 M、0.088 mol)を添加した。氷水(20 mL)でクエンチする前に、反応物を1時間撹拌した。溶液のpHを5%塩酸水溶液(5%)の添加により3に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル(30 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、(R)－2－(2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)－3－メチルブタン酸を白色固体(16.7 g、94%)として得た。

LCMS(ESI): $m/z = 308.1 [M+H]^+$ 。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): $\delta = 0.95$ (dd, $J = 6.7, 4.7$ Hz, 6H), 2.13–2.17 (m, 1H), 4.31–4.35 (m, 1H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.58–7.85 (m, 2H), 12.77 (br, 1H)。

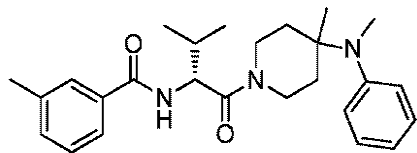
【0214】

(実施例19)

(R)－N－(1－(4－(4－アセトアミドフェニル(メチル)アミノ)－4－メチルピペリジン－1－イル)－3－メチル－1－オキソブタン－2－イル)－2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)ベンズアミド

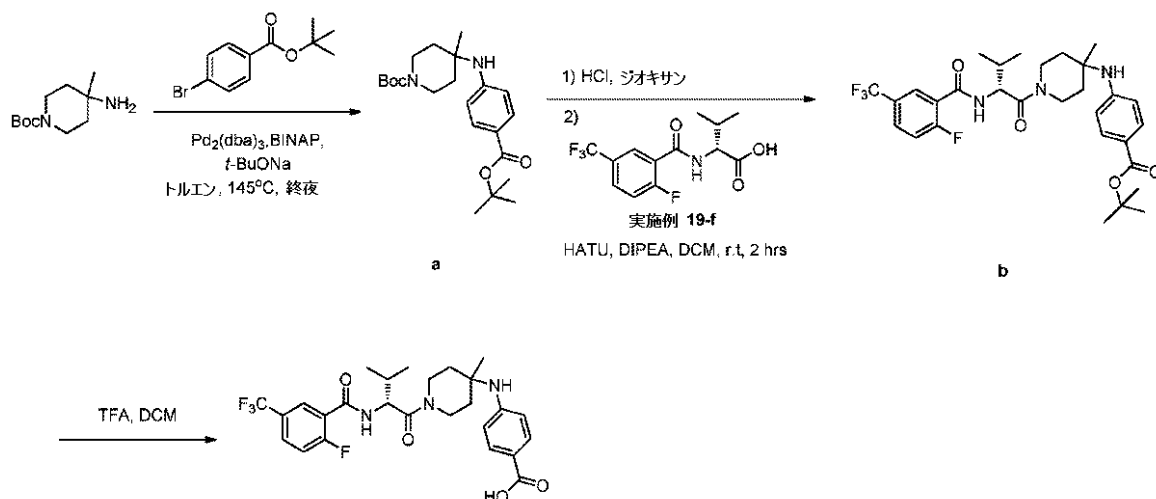
CC(=O)Nc1ccc(N2C(C)(C)N(CCC3C(=O)N(C3)c4ccc(F)c(C(F)(F)F)c4)CC2)cc1

【化 5 9】



スキーム V I : 実施例 21 の合成

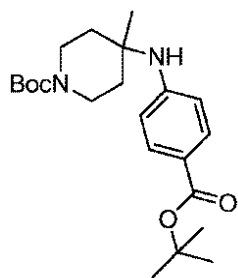
【化 6 0】



10

tert-ブチル-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化 6 1】



20

キシレン (10 mL) 中の tert-ブチル-4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.35 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、tert-ブチル-4-プロモベンゾエート (50 mg、0.23 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (16 mg、0.03 mmol)、2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (BINAP) (38 mg、0.06 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (45 mg、0.47 mmol) を順次添加した。反応混合物を 145°C に終夜加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 5) により精製して、tert-ブチル-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを褐色油状物 (30 mg、粗製) として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

30

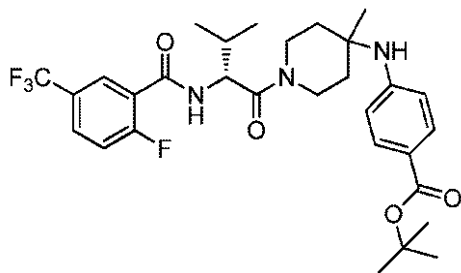
LCMS (ESI) : $m/z = 391.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0217】

(R)-tert-ブチル-4-(1-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾエート

40

【化 6 2】



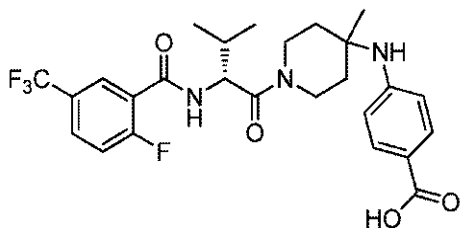
塩酸のジオキサン中 6.0 M 溶液 (10 mL) 中の tert-ブチル-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.1 mmol) の溶液を 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物に、ジクロロメタン (5 mL)、(R)-2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタン酸 (実施例 19-f に記載した通りに調製した) (39 mg、0.1 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (58 mg、0.15 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (33 mg、0.25 mmol) を添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した後、氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル/水、30% から 60% のアセトニトリル) により精製して、(R)-tert-ブチル-4-(1-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾエートを無色油状物 (14 mg、2 ステップにわたって 24%) として得た。LCMS (ESI): m/z = 580.2 [M+H]⁺。

【0218】

(実施例 21)

(R)-4-(1-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)安息香酸

【化 6 3】



ジクロロメタン (2 mL) 中の (R)-tert-ブチル-4-(1-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾエート (14 mg、0.024 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。反応物を 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取 HPLC により精製して、(R)-4-(1-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピペリジン-4-イルアミノ)安息香酸 (実施例 21) を白色固体 (12.8 mg、100%) として得た。

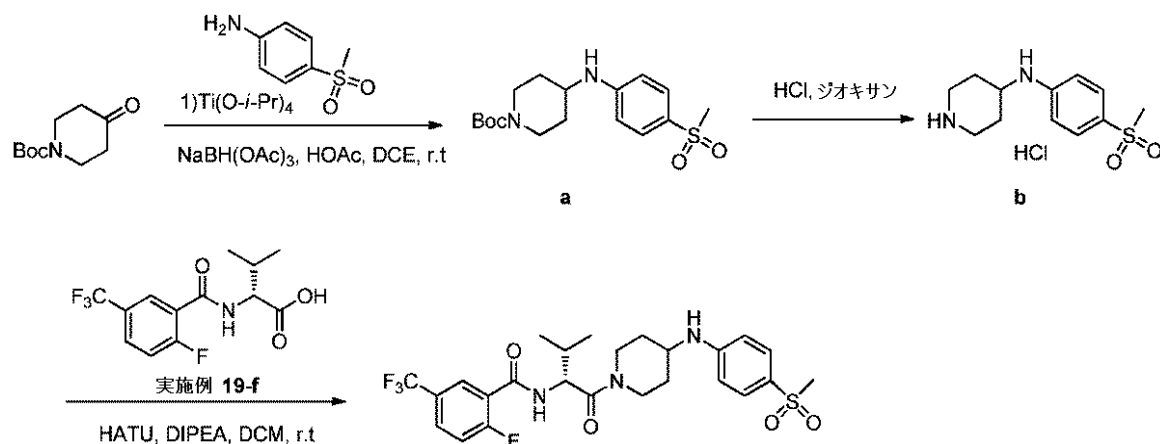
LCMS (ESI): m/z = 524.2 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.01-1.07 (m, 6H), 1.14-1.50 (m, 3H), 1.66-1.88 (m, 2H), 2.05-2.28 (m, 3H), 3.40-4.03 (m, 4H), 4.94-4.98 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 3H), 8.03-8.06 (m, 1H)。

【0219】

スキーム V I I : 実施例 22 の合成

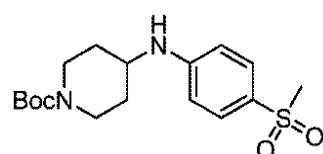
【化 64】



10

tert-ブチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 65】



20

ジクロロメタン (30 mL) 中の tert-ブチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、5.0 mmol) および 4-(メチルスルホニル)アニリン (1.03 g、6.0 mmol) の溶液に、酢酸 (0.3 g、5 mmol) を添加した。15 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.2 g、15 mmol) を溶液に添加した。得られた混合物を終夜攪拌し、反応を水酸化ナトリウム 1.0 M 水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：3 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色油状物 (0.2 g、11%) として得た。

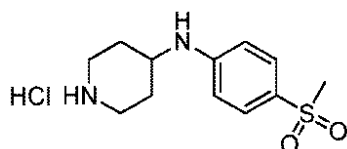
30

LCMS (ESI) : $m/z = 355.1$ $[M+H]^+$ 。

【0220】

N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩

【化 66】



40

塩酸のジオキサン中 6.0 M 溶液 (10 mL) 中の tert-ブチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (190 mg、0.56 mmol) の溶液を 30 分間攪拌した。白色固体が形成され、これを濾過により収集した。固体を減圧下で乾燥させて、N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (170 mg、若干の残留溶媒) を得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 255.1$ $[M+H]^+$ 。

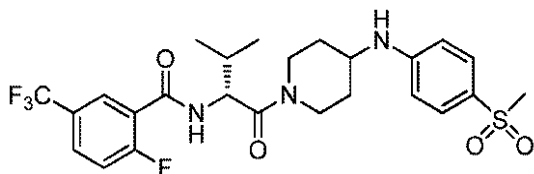
【0221】

(実施例 22)

50

(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化67】



ジクロロメタン (5 mL) 中の N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩 (106 mg、0.34 mmol) および (R)-2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-メチルブタン酸 (実施例 19-f に記載した通りに調製した) (100 mg、0.34 mmol) の懸濁液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (260 mg、0.68 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (180 mg、1.36 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、反応物を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1 を用いる分取 TLC により精製して、(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (実施例 22) を白色固体 (50 mg、25%) として得た。

LCMS (ESI): $m/z = 544.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.04\text{--}1.07$ (m, 6H), $1.30\text{--}1.51$ (m, 2H), $2.06\text{--}2.18$ (m, 3H), $2.98\text{--}3.12$ (m, 4H), 3.21 (m, 1H), $3.21\text{--}3.31$ (m, 1H), 3.71 (s, 1H), $4.37\text{--}4.11$ (m, 2H), $5.00\text{--}5.01$ (m, 1H), $6.75\text{--}6.78$ (m, 2H), $7.43\text{--}7.46$ (m, 2H), $7.48\text{--}7.62$ (m, 2H), 7.85 (s, 1H), $8.05\text{--}8.07$ (m, 1H)。

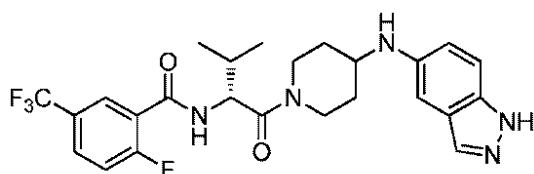
【0222】

(実施例 23)

実施例 22 と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(1-(4-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化68】



10.3 mg、収率：6%、外観：白色固体。

LCMS (ESI): $m/z = 506.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00\text{--}1.09$ (m, 6H), $1.63\text{--}1.75$ (m, 1H), $1.88\text{--}1.94$ (m, 1H), $2.11\text{--}2.18$ (m, 3H), $2.74\text{--}2.83$ (m, 3H), $3.88\text{--}3.94$ (m, 1H), $4.42\text{--}4.50$ (m, 1H), $4.71\text{--}4.74$ (m, 1H), $7.46\text{--}7.51$ (m, 2H), $7.76\text{--}7.96$ (m, 3H), 8.23 (s, 1H)。

【0223】

スキーム V I I I : 実施例 24 の合成

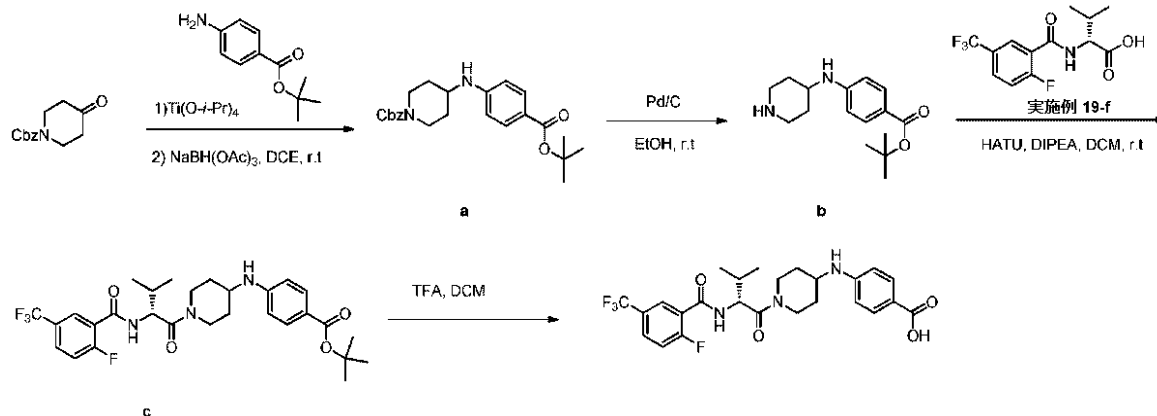
10

20

30

40

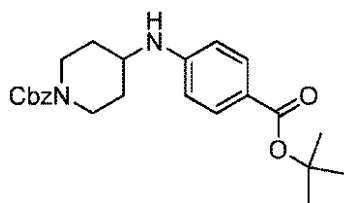
【化 69】



10

ベンジル-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 70】



20

ジクロロメタン (20 mL) 中のベンジル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、5.1 mmol) および tert-ブチル 4-アミノベンゾエート (1.0 g、4.2 mmol) の溶液に、酢酸 (0.26 g、4.3 mmol) を添加した。15 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.7 g、12.7 mmol) をこの溶液に添加した。得られた混合物を終夜攪拌し、反応を水酸化ナトリウム 1.0 M 水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：5 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル 4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを白色固体 (0.39 g、23%) として得た。

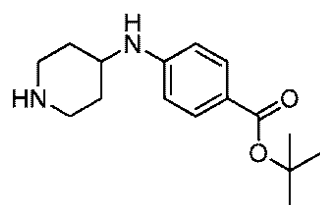
30

LCMS (ESI) : $m/z = 411.2 [M+H]^+$ 。

【0224】

tert-ブチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾエート

【化 71】



40

4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (330 mg、0.8 mmol) の溶液に、5%パラジウム炭素 (30 mg、50%水) を添加した。懸濁液を水素雰囲気下で 30 分間攪拌し、触媒を濾過により除去した。溶媒を減圧下で除去して、tert-ブチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンゾエートを白色固体 (195 mg、88%) として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 277.2 [M+H]^+$ 。

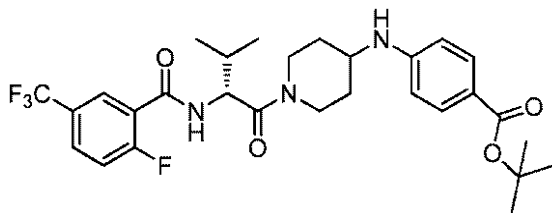
【0225】

(R)-tert-ブチル-4-(1-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチ

50

ル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) ベンゾエート

【化 7 2】



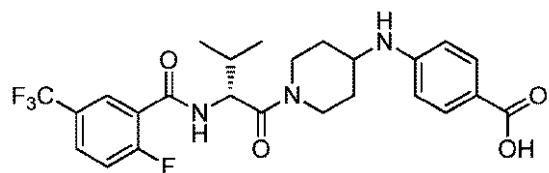
ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) ベンゾエート (60 mg、0.21 mmol) および (R) - 2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタン酸 (実施例 19 - f に記載した通りに調製した) (60 mg、0.19 mmol) の溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (160 mg、0.42 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (50 mg、0.39 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン : メタノール = 15 : 1 を用いる分取 TLC により精製して、(R) - tert - ブチル - 4 - (1 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) ベンゾエートを白色固体 (114 mg、95%) として得た。LCMS (ESI) : m/z = 566.2 [M+H]⁺。

【0226】

(実施例 24)

(R) - 4 - (1 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) 安息香酸

【化 7 3】



ジクロロメタン中の (R) - tert - ブチル - 4 - (1 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) ベンゾエート (100 mg、0.17 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。ジクロロメタンおよびトリフルオロ酢酸を減圧下で除去した。残留物を分取 HPLC (アセトニトリル / 水、30% から 60% のアセトニトリル) により精製して、(R) - 4 - (1 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) 安息香酸 (実施例 24) を白色固体 (50 mg、55%) として得た。

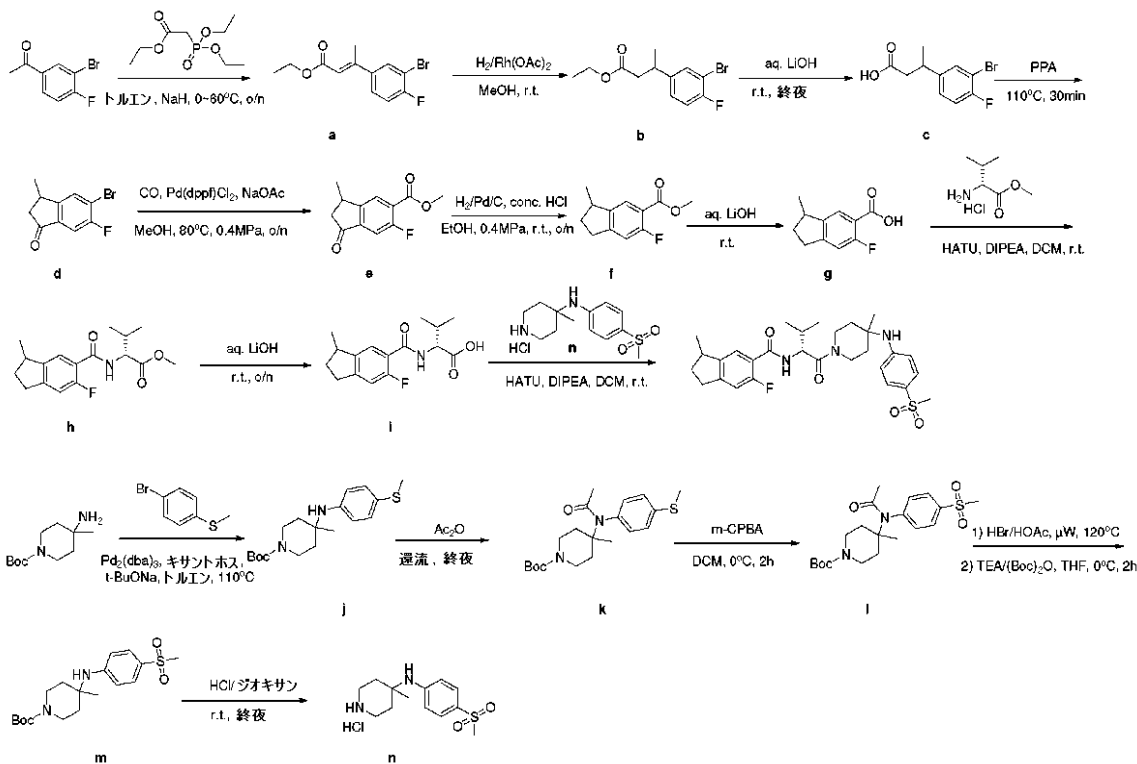
LCMS (ESI) : m/z = 510.1 [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.74-1.78 (m, 6H), 2.04-2.62 (m, 2H), 2.72-2.89 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 8.31-8.48 (m, 1H), 8.48-8.63 (m, 2H), 8.69-8.74 (m, 2H), 9.52-9.54 (m, 1H)。

【0227】

スキーム IX : 実施例 25 の合成

【化 7 4】

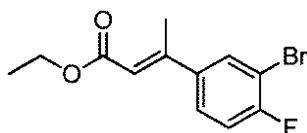


10

20

エチル 3- (3-ブromo-4-フルオロフェニル) ブター 2-エノエート

【化 7 5】



トルエン (20 mL) 中の 1- (3-ブromo-4-フルオロフェニル) エタノン (2.17 g、10 mmol) の溶液に、0°C で水素化ナトリウム (575 mg、15 mmol) を添加し、懸濁液を 0°C で 2 時間攪拌した。得られた懸濁液に、エチル 2- (ジエトキシホスホリル) アセテート (2.69 g、12 mmol) を 0°C で滴下添加し、混合物を 60°C で終夜攪拌した後、反応物を氷水 (15 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：20 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル 3- (3-ブromo-4-フルオロフェニル) ブター 2-エノエート (1.3 g、45%) をシスおよびトランス異性体の混合物としての黄色油状物として得た。

30

LCMS (ESI) : $m/z = 287.1$ $[M+H]^+$ 。

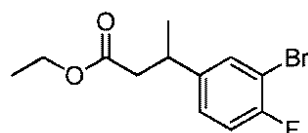
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12-1.16$ (t, 3H), 1.30-1.35 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.00-4.07 (q, 2H), 4.19-4.26 (q, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H)。

40

【0228】

エチル 3- (3-ブromo-4-フルオロフェニル) ブタノエート

【化 7 6】



メタノール (100 mL) 中のエチル 3- (3-ブromo-4-フルオロフェニル) ブ

50

ター-2-エノエート (1.4 g、4.878 mmol) の溶液に、酢酸ロジウム (II) (10 mg、触媒) を添加した。懸濁液を、水素雰囲気 (0.4 MPa) 下、40 °C で4時間攪拌した後、固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル：石油エーテル = 1：10 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル-3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ブタノエート (1.4 g、99%) を黄色油状物として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 288.2 [M+H]^+$ 。

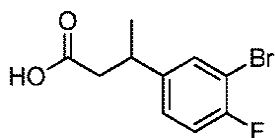
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.12\text{-}1.17$ (t, 3H), $1.26\text{-}1.29$ (d, 3H, $J = 9$ Hz), $2.57\text{-}2.60$ (m, 2H), $3.19\text{-}3.29$ (m, 1H), $4.00\text{-}4.07$ (m, 2H), $7.08\text{-}7.14$ (m, 1H), $7.21\text{-}7.26$ (m, 1H), $7.47\text{-}7.50$ (m, 1H).

10

【0229】

3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ブタン酸

【化77】



テトラヒドロフラン (2 mL) 中のエチル-3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ブタノエート (1.2 g、4.15 mmol) の溶液に、水性水酸化リチウム (10 mL、2 M、20 mmol) を添加した。溶液を終夜攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、10%塩酸水溶液で、残りの水層のpHをpH3に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ブタン酸 (1.05 g、97%) を黄色固体として得た。

20

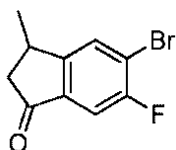
LCMS (ESI) : $m/z = 261.0 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27\text{-}1.30$ (d, 3H, $J = 9$ Hz), $2.54\text{-}2.57$ (m, 2H), $3.24\text{-}3.27$ (m, 1H), $7.01\text{-}7.12$ (m, 2H), $7.38\text{-}7.41$ (m, 1H).

【0230】

5-ブロモ-6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

【化78】



3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) ブタン酸 (1.2 g、4.6 mmol) およびポリリン酸 (10 g) の混合物を110 °Cで2時間攪拌した。氷水 (10 mL) に注ぎ入れることにより反応をクエンチした。得られた懸濁液をジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：10 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (530 mg、47%) を白色固体として得た。

40

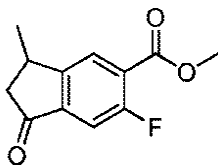
LCMS (ESI) : $m/z = 243.1, 245.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41\text{-}1.43$ (d, 3H, $J = 6$ Hz), $2.30\text{-}2.37$ (m, 1H), $2.95\text{-}3.04$ (m, 1H), $3.42\text{-}3.47$ (m, 1H), $7.28\text{-}7.43$ (m, 1H), $7.42\text{-}7.58$ (m, 1H).

【0231】

メチル-6-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

【化 79】



メタノール（20 mL）中の 5-ブロモ-6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（610 mg、2.51 mmol）の溶液に、無水酢酸ナトリウム（823 mg、10 mmol）および [1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] パラジウム（II）クロリド（7 mg、0.01 mmol）を順次添加し、一酸化炭素雰囲気（0.4 MPa）下、混合物を 80 °C で終夜撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：3 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-6-フルオロ-3-メチル-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（510 mg、91%）を薄赤色固体として得た。

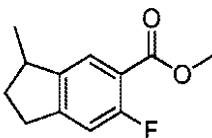
LCMS（ESI）： $m/z = 222.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41\text{--}1.44$ (d, 3H, $J = 6$ Hz), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.40-7.43 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8.02-8.05 (d, 2H, $J = 9$ Hz)。

【0232】

メチル-6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート

【化 80】



エタノール（20 mL）中のメチル-6-フルオロ-3-メチル-1-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（510 mg、2.29 mmol）の溶液に、濃塩酸（2 mL）および 5% パラジウム炭素（100 mg）を添加した。混合物を水素（0.4 MPa）下で終夜撹拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：10 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（380 mg、79%）を無色油状物として得た。

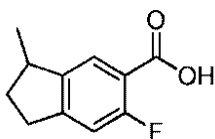
LCMS（ESI）： $m/z = 209.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25\text{--}1.27$ (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.60-1.71 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.14-3.16 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.92-6.96 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.65-7.69 (d, 1H, $J = 8$ Hz)。

【0233】

6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸

【化 81】



テトラヒドロフラン（5 mL）中のメチル-6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキシレート（380 mg、1.83 mmol）の溶液に、水性水酸化リチウム（水 10 mL 中 100 mg、4 mmol）を添加した。混合物を

終夜攪拌した後、1.0 M塩酸水溶液で混合物のpHをpH1に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸（310 mg、粗製）を白色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

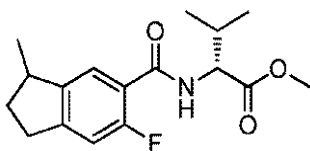
LCMS (ESI): $m/z = 195.1 [M+H]^+$ 。

【0234】

(2R)-メチル-2-(6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)-3-メチルブタノエート

【化82】

10



ジクロロメタン（10 mL）中の6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸（100 mg、0.515 mmol）の懸濁液に、(R)-メチル-2-アミノ-3-メチルブタノエート塩酸塩（68 mg、0.41 mmol）、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)（390 mg、1.03 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（132 mg、1.03 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC（ジクロロメタン：メタノール=15：1）により精製して、(2R)-メチル-2-(6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)-3-メチルブタノエート（150 mg、94%）を無色油状物として得た。

20

LCMS (ESI): $m/z = 308.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90-0.95$ (m, 6H), 1.18-1.21 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 1.51-1.58 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.74-3.07 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.68-4.72 (m, 1H), 6.83-6.85 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.08-7.18 (br, 1H), 7.74-7.76 (d, 1H, $J = 6$ Hz).

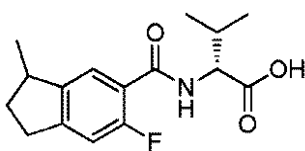
30

【0235】

(2R)-2-(6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)-3-メチルブタン酸

【化83】

40



テトラヒドロフラン（5 mL）中の(2R)-メチル-2-(6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)-3-メチルブタノエート（150 mg、0.488 mmol）の溶液に、水性水酸化リチウム（水10 mL中100 mg、4 mmol）を添加した。混合物を終夜攪拌した後、1.0 M塩酸水溶液で、混合物のpHをpH1に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、(2R)-2-(6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)-3-メチルブタン酸（80 mg、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

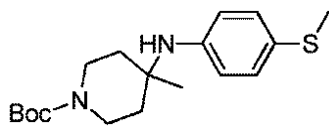
50

LCMS (ESI) : $m/z = 294.3 [M+H]^+$ 。

【0236】

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化84】



トルエン (5 mL) 中の tert-ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (22 mg、0.10 mmol) の溶液に、(4-ブロモフェニル) (メチル) スルファン (22 mg、0.11 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (dimenthixanthene) (キサントホス) (5 mg、0.008 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (5 mg、0.005 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (20 mg、0.2 mmol) をアルゴン雰囲気下で順次添加した。得られた混合物を15分間攪拌した後、110℃で終夜還流させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル=3：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (15 mg、48%) を黄色油状物として得た。

10

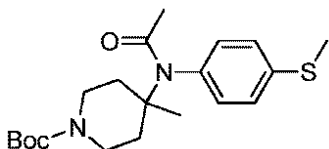
20

LCMS (ESI) : $m/z = 337.2 [M+H]^+$ 。

【0237】

tert-ブチル-4-メチル-4-(N-(4-(メチルチオ)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化85】



30

無水酢酸 (5 mL) 中の tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (15 mg、0.04 mmol) の溶液を終夜還流させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル=3：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-(N-(4-(メチルチオ)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (15 mg、89%) を黄色油状物として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 379.2 [M+H]^+$ 。

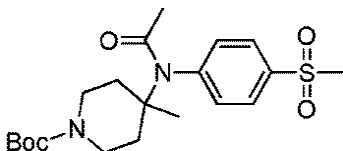
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.72-3.85 (m, 2H), 7.00-7.03 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.22-7.25 (d, 2H, $J = 9$ Hz)。

40

【0238】

tert-ブチル-4-メチル-4-(N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化86】



50

ジクロロメタン（5 mL）中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-（*N*-（4-（メチルチオ）フェニル）アセトアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート（22 mg、0.10 mmol）の溶液に、0℃でメタクロロペルオキシ安息香酸（20 mg、0.2 mmol）を添加した。0℃で1時間攪拌した後、得られた混合物に水酸化ナトリウム（5 mL、2 M）を滴下添加した。得られた混合物をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝50：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル-4-メチル-4-（*N*-（4-（メチルスルホニル）フェニル）アセトアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート（15 mg、48%）を黄色油状物として得た。

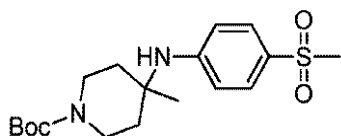
LCMS（ESI）： $m/z = 411.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： $\delta = 1.41$ （s, 9H），1.54-1.57（m, 2H），1.61（s, 3H），1.65（s, 3H），1.91-1.95（m, 2H），2.83-2.92（m, 2H），3.11（s, 3H），3.79-3.84（m, 2H），7.32-7.35（d, 2H, $J = 9$ Hz），7.96-7.99（d, 2H, $J = 9$ Hz）。

【0239】

tert-ブチル-4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化87】



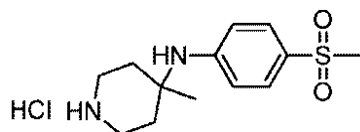
マイクロ波反応器内で、臭化水素の酢酸中33%溶液（5 mL）中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-（*N*-（4-（メチルスルホニル）フェニル）アセトアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート（550 mg、1.34 mmol）の溶液を120℃に20分間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解した。得られた混合物に、0℃でトリエチルアミン（505 mg、5 mmol）、ジ炭酸ジ-*tert*-ブチル（327 mg、1.5 mmol）を順次添加した。混合物を終夜攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝50：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル-4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（220 mg、45%）を黄色固体として得た。

LCMS（ESI）： $m/z = 369.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： $\delta = 1.44$ （s, 3H），1.45（s, 9H），1.61-1.72（m, 2H），1.88-1.98（m, 2H），3.00（s, 3H），3.19-3.35（m, 2H），3.52-3.77（m, 2H），6.71-6.79（d, 2H, $J = 9$ Hz），7.64-7.67（d, 2H, $J = 9$ Hz）。

【0240】

4-メチル-*N*-（4-（メチルスルホニル）フェニル）ピペリジン-4-アミン塩酸塩
【化88】



塩酸のジオキサン中6.0 M溶液（10 mL）中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（100 mg、0.27 mmol）の溶液を終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、4-メチル-*N*-（4-（メチルスルホニル）フェニル）ピペリジン-4-アミン塩酸塩（70 mg、粗製）を得、これをさらに精製することなく直接使用した。

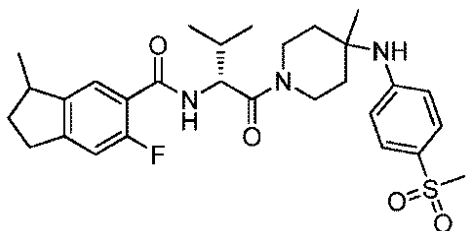
LCMS（ESI）： $m/z = 269.2 [M+H]^+$ 。

【0241】

(実施例25)

6-フルオロ-3-メチル-N-((R)-3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド

【化89】



10

ジクロロメタン(10 mL)中の(2R)-2-((6-フルオロ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)-3-メチルブタン酸(40 mg、0.132 mmol)の懸濁液に、4-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩(39 mg、0.135 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)(99 mg、0.263 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(34 mg、0.263 mmol)を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水(10 mL)でクエンチした。混合物をジクロロメタン(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(勾配：95%水、5%アセトニトリルから30~50分間の勾配で40%水、60%アセトニトリル)により精製して、6-フルオロ-3-メチル-N-((R)-3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド(実施例25)を白色固体(20 mg、28%)として得た。

20

LCMS(ESI): $m/z = 544.2 [M+H]^+$ 。

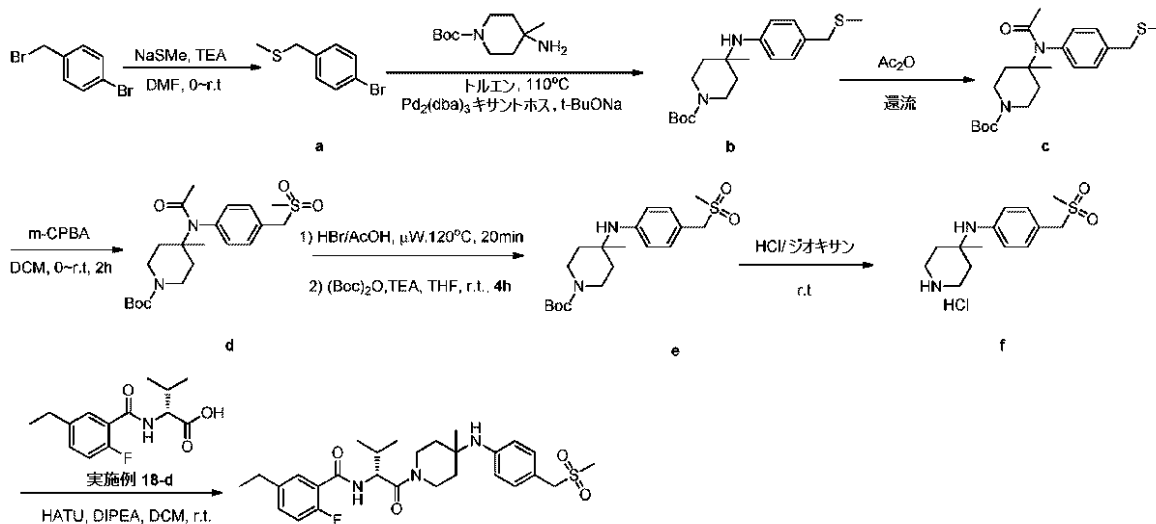
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00-1.06$ (m, 6H), $1.28-1.33$ (m, 3H), $1.46-1.5$ (d, 3H, $J = 16$ Hz), $1.63-1.70$ (m, 3H), $2.14-2.39$ (m, 4H), $2.90-2.97$ (m, 2H), $3.03-3.05$ (d, 3H, $J = 6$ Hz), $3.19-3.21$ (m, 2H), $3.40-4.25$ (m, 3H), $4.95-5.04$ (m, 1H), $6.88-6.93$ (m, 2H), $7.05-7.09$ (m, 1H), $7.56-7.65$ (m, 3H), $8.05-8.16$ (m, 1H)。

30

【0242】

スキームX：実施例26の合成

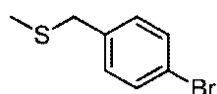
【化 90】



10

(4-プロモベンジル) (メチル) スルファン

【化 91】



20

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 1-プロモ-4-(プロモメチル) ベンゼン (1.25 g、5 mmol) の溶液に、0 °C でトリエチルアミン (1.1 g、10 mmol) を添加し、反応物を終夜撹拌した後、水 (20 mL) でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：20 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(4-プロモベンジル) (メチル) スルファン (840 mg、77%) を無色油状物として得た。

GCMS (EI) : m/z = 216、218 [M] .

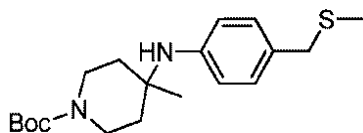
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1.99 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 7.17-7.20 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.43-7.46 (d, 2H, J = 6 Hz).

30

【0243】

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオメチル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 92】



トルエン (30 mL) 中の tert-ブチル-4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (214 mg、1 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、(4-プロモベンジル) (メチル) スルファン (217 mg、1 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (キサントホス) (100 mg、0.19 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (50 mg、0.05 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (192 mg、2 mmol) を順次添加した。得られた混合物を15分間撹拌した後、110 °C で終夜還流させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：3 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオメチル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (120 mg、34%) を黄色油状物として得た。

LCMS (ESI) : m/z = 351.2 [M+H]⁺.

40

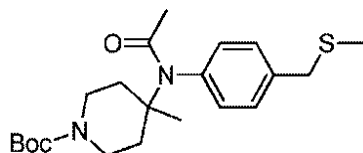
50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.54-1.72 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.25-3.45 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 6.69-6.72 (d, 2H, J = 6 Hz), 7.08-7.11 (d, 2H, J = 6 Hz).

【0244】

tert-ブチル-4-メチル-4-(*N*-(4-(メチルチオメチル)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化93】



10

無水酢酸 (10 mL) 中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオメチル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (120 mg, 0.34 mmol) の溶液を終夜加熱還流させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 3：1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル-4-メチル-4-(*N*-(4-(メチルチオメチル)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (70 mg, 粗製) を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

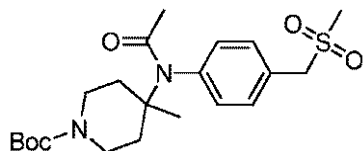
20

LCMS (ESI): m/z = 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0245】

tert-ブチル-4-メチル-4-(*N*-(4-(メチルスルホニルメチル)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化94】



30

ジクロロメタン (10 mL) 中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-(*N*-(4-(メチルチオメチル)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (70 mg, 粗製) の溶液に、0℃でメタクロロペルオキシ安息香酸 (70 mg, 0.4 mmol) を添加した。0℃で1時間攪拌した後、得られた混合物を2.0 Mの水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) に滴下添加した。得られた混合物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル-4-メチル-4-(*N*-(4-(メチルスルホニルメチル)フェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 粗製) を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

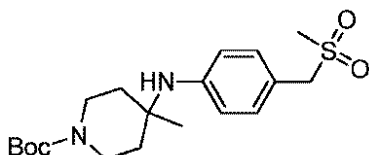
40

LCMS (ESI): m/z = 425.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0246】

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニルメチル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化95】



臭化水素の酢酸中33%溶液 (5 mL) 中の *tert*-ブチル-4-メチル-4-(*N*

50

ー（４－（メチルスルホニルメチル）フェニル）アセトアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、粗製）の溶液を、マイクロ波反応器で２０分間１２０℃に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物に、０℃で、トリエチルアミン（５０５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）、ジ炭酸ジ－*tert*－ブチル（３２７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を順次添加した。混合物を終夜撹拌した後、これを減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝５０：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、*tert*－ブチル－４－メチル－４－（４－（メチルスルホニルメチル）フェニルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

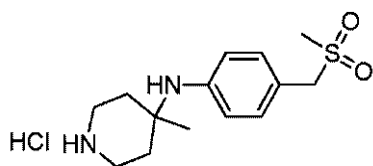
10

LCMS（ESI）： $m/z = 383.2 [M+H]^+$ 。

【０２４７】

４－メチル－*N*－（４－（メチルスルホニルメチル）フェニル）ピペリジン－４－アミン塩酸塩

【化９６】



20

塩酸のジオキサン中６．０Ｍ溶液（１０ｍＬ、６Ｍ）中の*tert*－ブチル４－メチル－４－（４－（メチルスルホニルメチル）フェニルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、４－メチル－*N*－（４－（メチルスルホニルメチル）フェニル）ピペリジン－４－アミン塩酸塩（４８ｍｇ、粗製）を得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS（ESI）： $m/z = 283.2 [M+H]^+$ 。

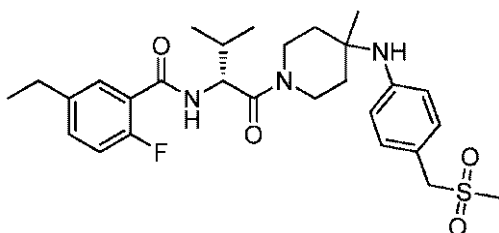
【０２４８】

（実施例２６）

（*R*）－５－エチル－２－フルオロ－*N*－（３－メチル－１－（４－メチル－４－（４－（メチルスルホニルメチル）フェニルアミノ）ピペリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）ベンズアミド

30

【化９７】



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の（*R*）－２－（５－エチル－２－フルオロベンズアミド）－３－メチルブタン酸（実施例１８－*d*に記載した通りに調製した）（３４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、４－メチル－*N*－（４－（メチルスルホニルメチル）フェニル）ピペリジン－４－アミン塩酸塩（４８ｍｇ、粗製）、１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１*H*－１，２，３－トリアゾロ〔４，５－*b*〕ピリジニウム－３－オキソヘキサフルオロホスフェート（*HATU*）（９９ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）および*N*，*N*－ジイソプロピルエチルアミン（３４ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）を順次添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した後、反応を氷水（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）により精製して、（*R*）－５－エチル－２－フルオロ－*N*－（３－メチル－１－

40

50

(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニルメチル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド(実施例26)を白色固体(50 mg、71%)として得た。

LCMS(ESI): $m/z = 532.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02-1.07$ (m, 6H), $1.24-1.29$ (m, 3H), $1.48-1.51$ (d, 3H, $J = 14$ Hz), $1.79-2.25$ (m, 5H), $2.68-2.72$ (m, 2H), $2.95-2.96$ (m, 2H), $3.04-3.17$ (m, 1H), $3.38-3.69$ (m, 2H), $4.03-4.46$ (m, 2H), $4.48-4.51$ (d, 2H, $J = 12$ Hz), $4.92-4.99$ (m, 1H), $7.15-7.30$ (m, 2H), $7.38-7.43$ (m, 2H), $7.54-7.63$ (m, 3H).

【0249】

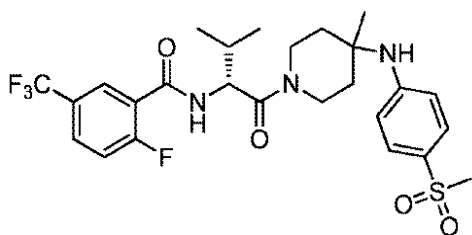
10

(実施例27)

実施例26と類似の方法を使用して調製した。

(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化98】



20

6.1 mg、収率: 10%、外観: 白色固体。

LCMS(ESI): $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01-1.07$ (m, 6H), $1.46-1.50$ (d, 3H, $J = 15$ Hz), $1.68-1.82$ (m, 2H), $2.14-2.26$ (m, 3H), $3.04-3.05$ (d, 3H, $J = 4$ Hz), $3.15-3.32$ (m, 1H), $3.34-4.26$ (m, 3H), $4.89-4.99$ (m, 1H), $6.90-6.93$ (m, 2H), $7.46-7.50$ (m, 1H), $7.62-7.65$ (m, 2H), $7.89-8.06$ (m, 2H), $8.49-8.60$ (m, 1H).

30

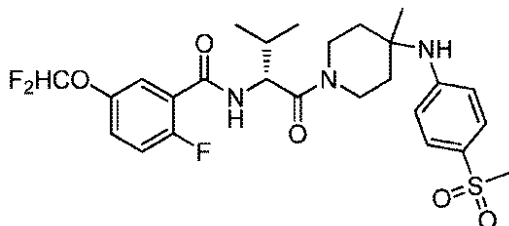
【0250】

(実施例28)

実施例26と類似の方法を使用して調製した。

(R)-5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド

【化99】



40

18.8 mg、収率: 44%、外観: 白色固体。

LCMS(ESI): $m/z = 556.1 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00-1.07$ (m, 6H), $1.46-1.50$ (d, 3H, $J = 16$ Hz), $1.164-1.82$ (m, 2H), $2.14-2.18$ (m, 3H), $3.04-3.05$ (d, 3H, $J = 3$ Hz), $3.17-3.28$ (m, 1H), $3.39-4.23$ (m, 4H), $4.94-4.98$ (m, 1H), $6.66-7.05$ (m, 3H), $7.27-7.36$ (m, 2H), $7.52-7.54$ (m, 1H), $7.62-7.66$

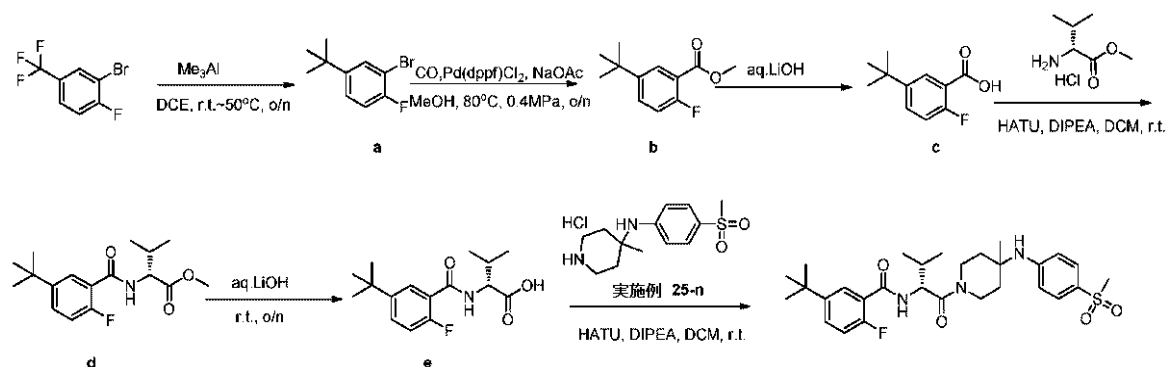
50

(m, 2H).

【0251】

スキーム X I : 実施例 29 の合成

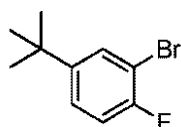
【化100】



10

2-ブロモ-4-tert-ブチル-1-フルオロベンゼン

【化101】



20

1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の 2-ブロモ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.5 g、6.17 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウムのヘキサン中 1.0 M 溶液 (30 mL、30 mmol) を滴下添加した。混合物を 1 時間攪拌した後、これを 50 °C に終夜加熱した。得られた混合物を水 (3 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝200：1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-4-tert-ブチル-1-フルオロベンゼン (300 mg、粗製) を無色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

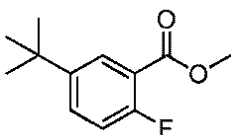
GCMS (ESI) : $m/z = 230 [M]^+$ 。

【0252】

30

メチル-5-tert-ブチル-2-フルオロベンゾエート

【化102】



メタノール (20 mL) 中の 2-ブロモ-4-tert-ブチル-1-フルオロベンゼン (180 mg、0.78 mmol) の溶液に、無水酢酸ナトリウム (164 mg、2 mmol) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド (7 mg、0.01 mmol) を順次添加し、一酸化炭素雰囲気 (0.4 MPa) 下、混合物を 80 °C で終夜攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：3 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-5-tert-ブチル-2-フルオロベンゾエート (110 mg、67%) を無色油状物として得た。

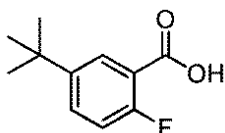
40

LCMS (ESI) : $m/z = 211.2 [M+H]^+$ 。

【0253】

5-tert-ブチル-2-フルオロ安息香酸

【化103】



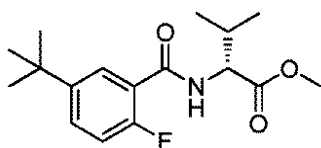
テトラヒドロフラン（5 mL）中のメチル-5-tert-ブチル-2-フルオロベンゾエート（110 mg、0.523 mmol）の溶液に、水性水酸化リチウム（水10 mL中100 mg、4 mmol）を添加した。混合物を終夜撹拌した後、1.0 Mの塩酸水溶液で混合物のpHをpH1に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、5-tert-ブチル-2-フルオロ安息香酸（80 mg、78%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）： $m/z = 197.1 [M+H]^+$ 。

10

【0254】

(R)-メチル-2-(5-tert-ブチル-2-フルオロベンズアミド)-3-メチルブタノエート

【化104】



20

ジクロロメタン（10 mL）中の5-tert-ブチル-2-フルオロ安息香酸（80 mg、0.4 mmol）の懸濁液に、(R)-メチル-2-アミノ-3-メチルブタノエート塩酸塩（68 mg、0.40 mmol）、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（390 mg、1.03 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（132 mg、1.03 mmol）を順次添加した。得られた混合物を2時間撹拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル=1：3で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-メチル-2-(5-tert-ブチル-2-フルオロベンズアミド)-3-メチルブタノエート（70 mg、55%）を白色固体として得た。

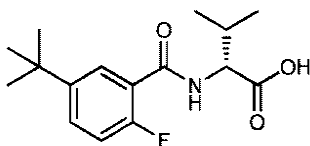
30

LCMS（ESI）： $m/z = 310.2 [M+H]^+$ 。

【0255】

(R)-2-(5-tert-ブチル-2-フルオロベンズアミド)-3-メチルブタン酸

【化105】



40

テトラヒドロフラン（5 mL）中の(R)-メチル-2-(5-tert-ブチル-2-フルオロベンズアミド)-3-メチルブタノエート（70 mg、0.22 mmol）の溶液に、水性水酸化リチウム（水10 mL中100 mg、4 mmol）を添加した。混合物を終夜撹拌した後、1.0 Mの塩酸水溶液で混合物のpHをpH1に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、(R)-2-(5-tert-ブチル-2-フルオロベンズアミド)-3-メチルブタン酸（50 mg、75%）を白色固体として得た。

50

LCMS (ESI) : $m/z = 296.2 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02\text{-}1.06$ (t, 6H), 1.34 (s, 9H), 2.26-2.33 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H).

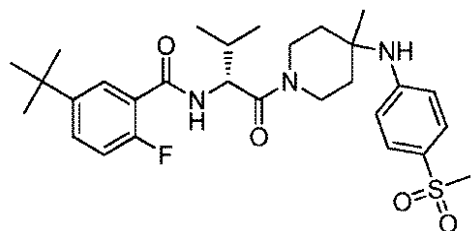
【0256】

(実施例29)

(R)-5-tert-butyl-2-fluoro-N-(3-methyl-1-(4-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)amino)piperidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl)benzamide

【化106】

10



ジクロロメタン (10 mL) 中の (R)-2-(5-tert-butyl-2-fluorobenzamide)-3-methylbutanoic acid (50 mg, 0.17 mmol) の懸濁液に、4-methyl-N-(4-(4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)amino)piperidin-4-yl)aminium chloride (実施例25-nに記載した通りに調製した) (48 mg, 粗製)、1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxide hexafluoroantimonate (HATU) (99 mg, 0.263 mmol) および N,N-diisopropylethylamine (34 mg, 0.263 mmol) を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 TLC (ジクロロメタン:メタノール=15:1) により精製して、(R)-5-tert-butyl-2-fluoro-N-(3-methyl-1-(4-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)amino)piperidin-1-yl)-1-oxobutan-2-yl)benzamide (実施例29) を白色固体 (20 mg, 22%) として得た。

20

30

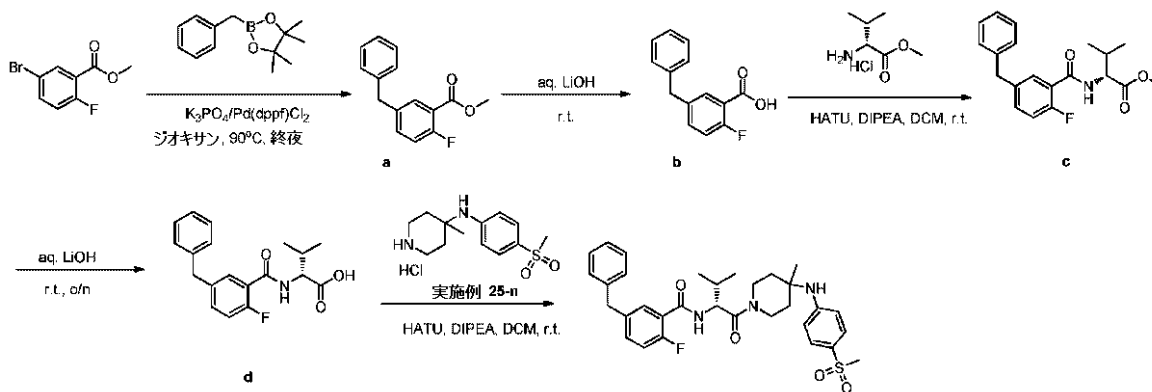
LCMS (ESI) : $m/z = 546.2 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01\text{-}1.07$ (m, 6H), 1.31-1.37 (m, 9H), 1.46-1.51 (d, 3H, $J = 17$ Hz), 1.60-1.90 (m, 2H), 2.08-2.33 (m, 3H), 3.04-3.05 (m, 3H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.40-4.26 (m, 3H), 4.98-4.99 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.81-7.84 (m, 1H).

【0257】

スキームXII: 実施例30の合成

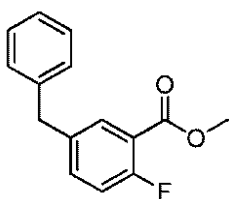
【化 107】



10

メチル-5-ベンジル-2-フルオロベンゾエート

【化 108】



20

ジオキサン (20 mL) 中のメチル-5-ブロモ-2-フルオロベンゾエート (350 mg、1.5 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、2-ベンジル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (327 mg、1.5 mmol)、無水リン酸カリウム (955 mg、4.5 mmol) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド (7 mg、0.01 mmol) を順次添加した。混合物を 90 °C で終夜撹拌した後、ジオキサンを減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：10 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-5-ベンジル-2-フルオロベンゾエート (350 mg、粗製) を無色油状物として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

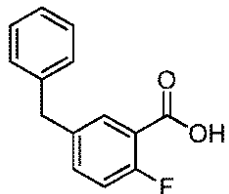
30

LCMS (ESI) : $m/z = 245.1$ $[M+H]^+$ 。

【0258】

5-ベンジル-2-フルオロ安息香酸

【化 109】



40

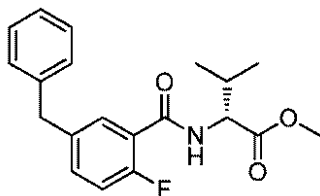
テトラヒドロフラン (1 mL) 中のメチル 5-ベンジル-2-フルオロベンゾエート (350 mg、粗製) の溶液に、水酸化リチウム (水 10 mL 中 100 mg、4 mmol) を添加した。混合物を終夜撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、1.0 M の塩酸水溶液で残りの水層の pH を pH 1 に調整した。懸濁液を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、5-ベンジル-2-フルオロ安息香酸 (400 mg、粗製) を白色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS (ESI) : $m/z = 231.1$ $[M+H]^+$ 。

【0259】

(R)-メチル 2-(5-ベンジル-2-フルオロベンズアミド)-3-メチルブタノエート

【化 1 1 0】



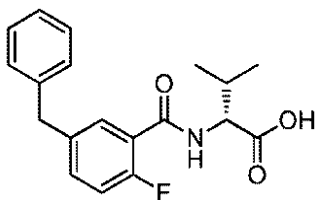
ジクロロメタン（10 mL）中の 5-ベンジル-2-フルオロ安息香酸（400 mg、粗製）の懸濁液に、（R）-メチル 2-アミノ-3-メチルブタノエート塩酸塩（306 mg、1.74 mmol）、1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（1320 mg、3.48 mmol）および N,N-ジイソプロピルエチルアミン（500 mg、3.48 mmol）を順次添加した。得られた混合物を 2 時間攪拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：3 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（R）-メチル-2-（5-ベンジル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタノエート（350 mg、粗製）を白色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS（ESI）： $m/z = 344.2$ [M+H]⁺。

【0 2 6 0】

（R）-2-（5-ベンジル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタン酸

【化 1 1 1】



テトラヒドロフラン（5 mL）中の（R）-メチル-2-（5-ベンジル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタノエート（350 mg、粗製）の溶液に、水酸化リチウム（水 10 mL 中 100 mg、4 mmol）を添加した。混合物を終夜攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、1.0 M の塩酸水溶液で、残りの水層の pH を pH 1 に調整した。懸濁液を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、（R）-2-（5-ベンジル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタン酸（170 mg、2 ステップにわたって 51%）を白色固体として得た。

LCMS（ESI）： $m/z = 330.1$ [M+H]⁺。

¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）： $\delta = 1.04-1.08$ (m, 6H), 2.23-2.45 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.74-4.86 (m, 1H), 6.97-7.26 (m, 8H)。

【0 2 6 1】

（実施例 30）

（R）-5-ベンジル-2-フルオロ-N-（3-メチル-1-（4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イル）ベンズアミド

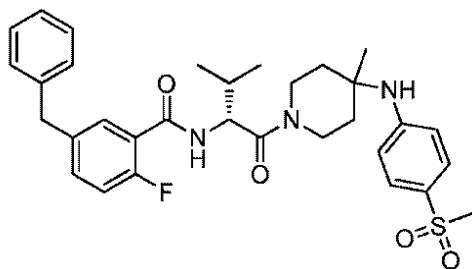
10

20

30

40

【化 1 1 2】



ジクロロメタン（10 mL）中の（R）-2-（5-ベンジル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタン酸（51 mg、0.17 mmol）の懸濁液に、4-メチル-N-（4-（メチルスルホニル）フェニル）ピペリジン-4-アミン塩酸塩（実施例 25-n に記載した通りに調製した）（48 mg、粗製）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（99 mg、0.263 mmol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（34 mg、0.263 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC（ジクロロメタン：メタノール＝15：1）により精製して、（（R）-5-ベンジル-2-フルオロ-N-（3-メチル-1-（4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イル）ベンズアミド（実施例 30）を白色固体（18 mg、22%）として得た。

LCMS（ESI）： $m/z = 580.3 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： $\delta = 0.98\text{-}1.05$ （m, 6H）, $1.44\text{-}1.49$ （d, 3H, $J = 20$ Hz）, $1.62\text{-}1.81$ （m, 2H）, $2.12\text{-}2.13$ （m, 3H）, $3.02\text{-}3.04$ （d, 3H, $J = 8$ Hz）, $3.19\text{-}3.20$ （m, 1H）, $3.68\text{-}4.20$ （m, 5H）, $4.89\text{-}4.97$ （m, 1H）, $6.88\text{-}6.92$ （m, 2H）, $7.12\text{-}7.40$ （m, 7H）, $7.57\text{-}7.65$ （m, 3H）。

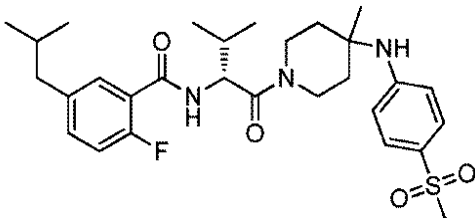
【0 2 6 2】

（実施例 31）

実施例 30 と類似の方法を使用して調製した。

（R）-2-フルオロ-5-イソブチル-N-（3-メチル-1-（4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イル）ベンズアミド

【化 1 1 3】



25. 1 mg、収率：42%、外観：白色固体。

LCMS（ESI）： $m/z = 546.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： $\delta = 0.92\text{-}0.94$ （m, 6H）, $1.03\text{-}1.08$ （m, 6H）, $1.45\text{-}1.49$ （m, 3H）, $1.62\text{-}1.85$ （m, 3H）, $2.13\text{-}2.28$ （m, 3H）, $2.50\text{-}2.54$ （m, 2H）, $3.03\text{-}3.04$ （m, 3H）, $3.18\text{-}3.57$ （m, 2H）, $3.69\text{-}4.20$ （m, 2H）, $4.97\text{-}5.00$ （m, 1H）, 6.91 （m, 2H）, $7.11\text{-}7.18$ （m, 1H）, $7.32\text{-}7.37$ （m, 1H）, $7.53\text{-}7.58$ （m, 1H）, $7.61\text{-}7.65$ （m, 2H）。

【0 2 6 3】

10

20

30

40

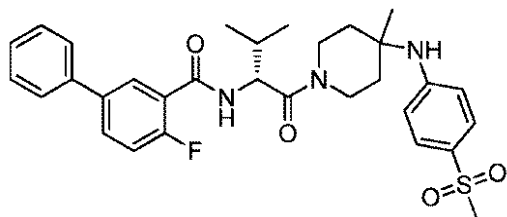
50

(実施例 3 2)

実施例 3 0 と類似の方法を使用して調製した。

(R) - 4 - フルオロ - N - (3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 4】



10

25. 1 mg、収率：42%、外観：白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 566.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02-1.08$ (m, 6H), $1.45-1.49$ (m, 3H), $1.64-1.87$ (m, 2H), $2.12-2.29$ (m, 3H), $3.01-3.04$ (m, 3H), $3.20-4.19$ (m, 4H), $4.99-5.01$ (m, 1H), $6.91-6.93$ (m, 2H), $7.30-7.49$ (m, 4H), $7.60-7.66$ (m, 4H), $7.78-7.83$ (m, 1H), $7.96-8.01$ (m, 1H).

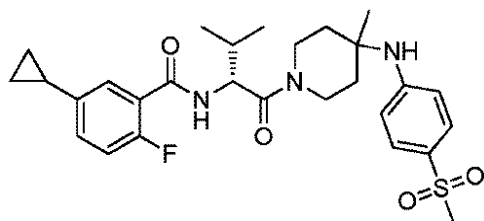
【0264】

(実施例 3 3)

実施例 3 0 と類似の方法を使用して調製した。

(R) - 5 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - N - (3 - メチル - 1 - (4 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) ベンズアミド

【化 1 1 5】



30

30 mg、収率：56%、外観：白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 530.2 [M+H]^+$ 。

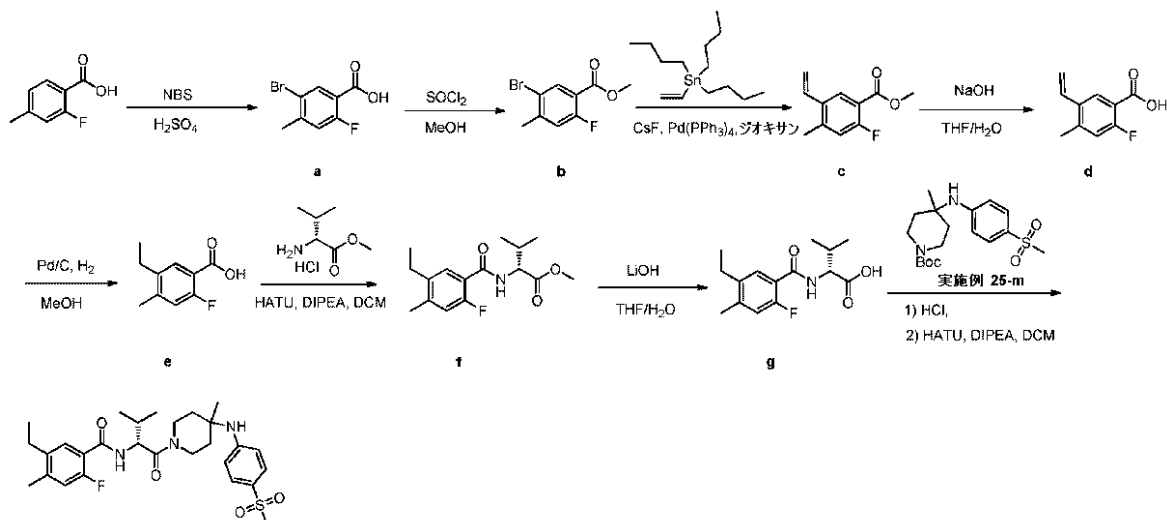
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.66-0.73$ (m, 2H), $0.97-1.07$ (m, 6H), $1.38-1.41$ (m, 2H), 1.48 (d, $J = 16.3$ Hz, 3H), $1.63-1.85$ (m, 2H), $1.94-2.02$ (m, 1H), $2.13-2.27$ (m, 3H), 3.04 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), $3.18-3.26$ (m, 1H), $3.42-3.57$ (m, 1H), $3.92-4.03$ (m, 1H), $4.25-4.22$ (m, 1H), $4.95-5.02$ (m, 1H), $6.87-6.93$ (m, 2H), $7.07-7.16$ (m, 1H), $7.24-7.32$ (m, 1H), $7.43-7.49$ (m, 1H), $7.61-7.66$ (m, 2H).

40

【0265】

スキーム X I I I : 実施例 3 4 の合成

【化 1 1 6】



10

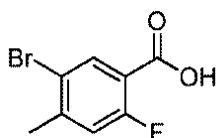
20

30

40

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル安息香酸

【化 1 1 7】



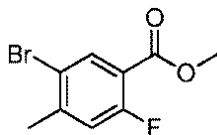
濃硫酸（2 mL）中の 2-フルオロ-4-メチル安息香酸（0.154 g、1 mmol）の溶液に、1-ブロモ-2,5-ピロリジンジオン（pyrrolidinedione）（0.178 g、1 mmol）を添加した。20 分間攪拌した後、得られた混合物を氷水（10 mL）の中に注ぎ入れると、白色固体として、生成物が沈殿した。固体を濾過により収集し、次いでジクロロメタン（30 mL）中に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル安息香酸を白色固体（0.22 g、94%）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 13.42 (s, 1H).

【0 2 6 6】

メチル-5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゾエート

【化 1 1 8】



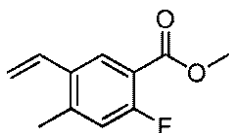
塩化チオニル（20 mL）中の 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチル安息香酸（1.7 g、7.2 mmol）の溶液に、DMF（4 滴、触媒）を添加した。得られた溶液を終夜加熱還流した。塩化チオニルを減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（20 mL）に溶解した。溶液に、0 °C で、メタノール（5 mL）を滴下添加した。反応物を室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゾエートを褐色油状物（1.6 g、89%）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.43 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H).

【0 2 6 7】

メチル-2-フルオロ-4-メチル-5-ビニルベンゾエート

【化 1 1 9】



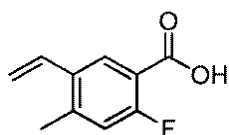
ジオキサン（20 mL）中のメチル-5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゾエート（0.8 g、3.23 mmol）の溶液に、アルゴン雰囲気下で、トリブチル（ビニル）スタンナン（2.05 g、6.46 mmol）、フッ化セシウム（0.983 g、6.46 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（374 mg、0.323 mmol）を順次添加した。得られた懸濁液を100℃で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル＝10：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-2-フルオロ-4-メチル-5-ビニルベンゾエートを濃厚な油状物（0.51 g、81%）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.33-5.37 (m, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 6.78-6.95 (m, 2H), 8.01-8.04 (m, 1H).

【0 2 6 8】

2-フルオロ-4-メチル-5-ビニル安息香酸

【化 1 2 0】

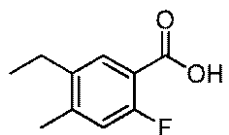


テトラヒドロフラン（10 mL）中のメチル-2-フルオロ-4-メチル-5-ビニルベンゾエート（0.51 g、2.62 mmol）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（水 8 mL 中 0.315 g）を添加した。反応物を60℃で2時間撹拌した後、有機溶媒を減圧下で除去した。2.0 Mの塩酸水溶液で、残りの水層のpHをpH 2に調整した。水層をジクロロメタン（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、2-フルオロ-4-メチル-5-ビニル安息香酸を白色固体（430 mg、粗製）として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

【0 2 6 9】

5-エチル-2-フルオロ-4-メチル安息香酸

【化 1 2 1】



2-フルオロ-4-メチル-5-ビニル安息香酸（0.3 g、1.6 mmol）の溶液に、5%パラジウム炭素（0.1 g）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で2時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、5-エチル-2-フルオロ-4-メチル安息香酸を白色固体（0.27 g、2ステップにわたって57%）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H).

【0 2 7 0】

(R)-メチル-2-(5-エチル-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド)-3-メチルブタノエート

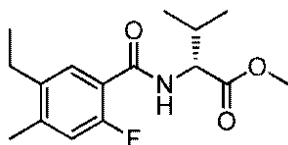
10

20

30

40

【化 1 2 2】



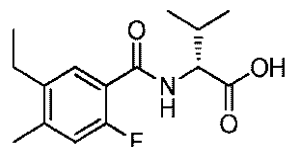
ジクロロメタン（10 mL）中の 5-エチル-2-フルオロ-4-メチル安息香酸（0.2 g、1.09 mmol）の溶液に、D-バリン塩酸塩（0.22 g、1.31 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（0.67 g、1.6 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35 mg、2.7 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：エーテル石油＝1：10で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（R）-メチル-2-（5-エチル-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド）-3-メチルブタノエートを白色固体（340 mg、粗製）として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS（ESI）： $m/z = 296.2 [M+H]^+$ 。

【0 2 7 1】

（R）-2-（5-エチル-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド）-3-メチルブタン酸

【化 1 2 3】



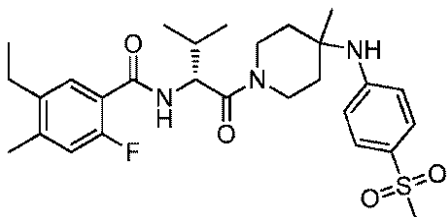
テトラヒドロフラン（10 mL）中の（R）-メチル-2-（5-エチル-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド）-3-メチルブタノエート（0.34 g、1.1 mmol）の溶液に、水酸化リチウム（水3 mL中0.083 g、3.45 mmol）を添加した。得られた懸濁液を2時間攪拌した後、有機溶媒を減圧下で除去した。1.0 Mの塩酸水溶液で残りの水層のpHをpH 3に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を減圧下で濃縮して、（R）-2-（5-エチル-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド）-3-メチルブタン酸を白色固体（0.31 g、2ステップにわたって96%）として得た。

【0 2 7 2】

（実施例 3 4）

（R）-5-エチル-2-フルオロ-4-メチル-N-（3-メチル-1-（4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イル）ベンズアミド

【化 1 2 4】



塩酸のジオキサン中6.0 M溶液（10 mL）中のtert-ブチル-4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（実

施例 25-m に記載した通りに調製した) (30 mg、0.081 mmol) の溶液を 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。溶液に、(R)-2-(5-エチル-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド)-3-メチルピタン酸 (25 mg、0.088 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (46 mg、0.12 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (26 mg、0.2 mmol) を順次添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、反応を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (勾配: 95% 水、5% アセトニトリルから 30 ~ 50 分間の勾配で 20% 水、80% アセトニトリル) により精製して、(R)-5-エチル-2-フルオロ-4-メチル-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソピタン-2-イル)ベンズアミド (実施例 34) を白色固体 (6.9 mg、16%) として得た。

10

LCMS (ESI): $m/z = 532.2 [M+H]^+$ 。

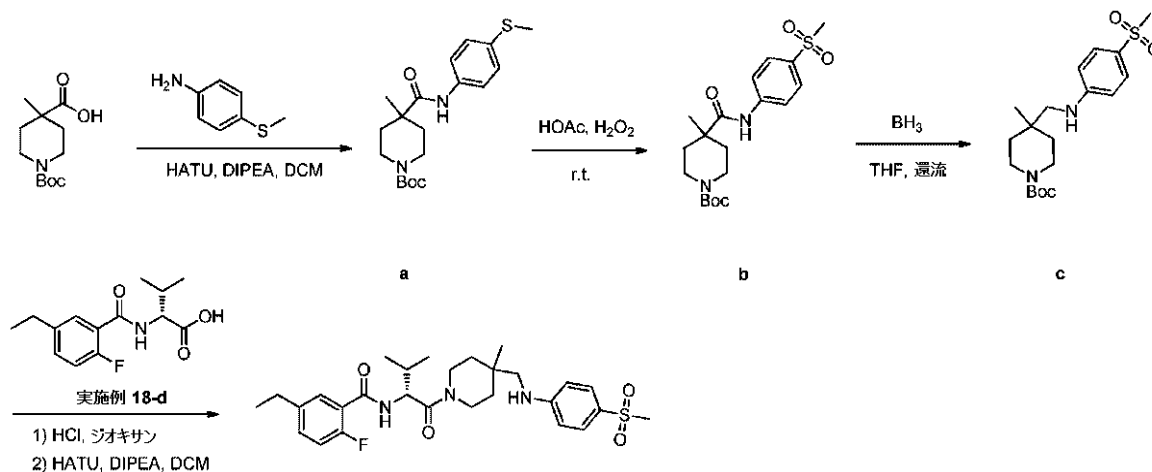
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00\text{--}1.03$ (m, 6H), $1.17\text{--}1.26$ (m, 3H), $1.48\text{--}1.51$ (m, 3H), $1.64\text{--}1.84$ (m, 2H), $2.12\text{--}2.28$ (m, 3H), $2.37\text{--}2.39$ (m, 3H), $2.63\text{--}2.71$ (m, 2H), 3.04 (d, 3H), $3.49\text{--}3.69$ (m, 2H), $3.72\text{--}4.00$ (m, 2H), $4.08\text{--}4.31$ (m, 1H), $6.92\text{--}6.95$ (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), $7.57\text{--}7.65$ (m, 3H)。

20

【0273】

スキーム XIV: 実施例 35 の合成

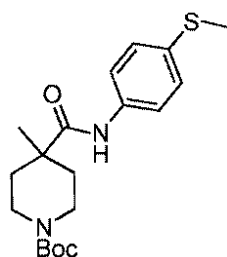
【化125】



30

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化126】



40

ジクロロメタン (10 mL) 中の 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg、1.23 mmol) の溶液に、4-(メチルチオ)ベンゼンアミン (171 mg、1.23 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシ

50

ドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (699 mg、1.85 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (379 mg、3.08 mmol) を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、89%) を白色固体として得た。

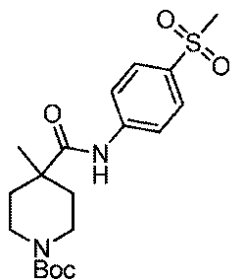
LCMS (ESI) : $m/z = 365.2 [M+H]^+$ 。

【0274】

10

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化127】



20

酢酸 (5 mL) 中の tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、6.25 mmol) の溶液に、30%の過酸化水素水溶液 (5 mL、44 mmol) を 60 °C で滴下添加した。得られた混合物をさらに3時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール = 200 : 1 で溶出するゲルシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、68%) を白色固体として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 397.2 [M+H]^+$ 。

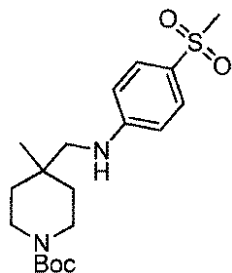
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.33$ (s, 3H), 1.46-1.54 (m, 11H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 7.88 (s, 4H)。

【0275】

tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化128】



40

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.428 mmol) の溶液に、0 °C で、1.0 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液 (0.5 mL、0.5 mmol) を添加した。得られた混合物を6時間加熱還流した。室温まで冷却後、得られた混合物に、1.0 M の塩酸水溶液 (2 mL) を添加し、混合物

50

を終夜攪拌した。反応混合物を水（10 mL）および酢酸エチル（30 mL）で希釈した。有機層を収集し、水層を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝100：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-（（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（120 mg、72%）を褐色油状物として得た。

LCMS（ESI）： $m/z = 383.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： $\delta = 0.85\text{--}0.94$ （m, 2H），1.06（s, 3H），1.2-1.6（m, 11H），3.01（s, 3H），3.12-3.16（m, 2H），3.75-3.78（m, 2H），6.64-6.67（m, 2H），7.67-7.69（m, 2H）。

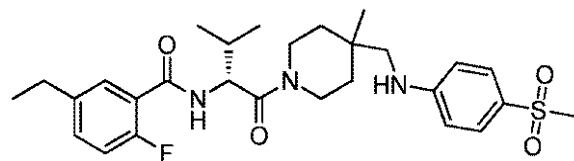
10

【0276】

（実施例35）

（R）-5-エチル-2-フルオロ-N-（3-メチル-1-（4-メチル-4-（（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イル）ベンズアミド

【化129】



20

塩酸のジオキサン中6.0 M溶液（10 mL）中のtert-ブチル-4-メチル-4-（（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）メチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（120 mg、0.31 mmol）の溶液を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン（5 mL）に溶解した。溶液に、（R）-2-（5-エチル-2-フルオロベンズアミド）-3-メチルブタン酸（実施例18-dに記載した通りに調製した）（139 mg、0.52 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（178 mg、0.47 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（100 mg、0.78 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（3×10 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC（勾配：95%水、5%アセトニトリルから30～50分間の勾配で20%水、80%アセトニトリル）により精製して、（R）-5-エチル-2-フルオロ-N-（3-メチル-1-（4-メチル-4-（（4-（メチルスルホニル）フェニルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イル）ベンズアミド（実施例35）を白色固体（25.1 mg、42%）として得た。

30

LCMS（ESI）： $m/z = 532.2 [M+H]^+$ 。

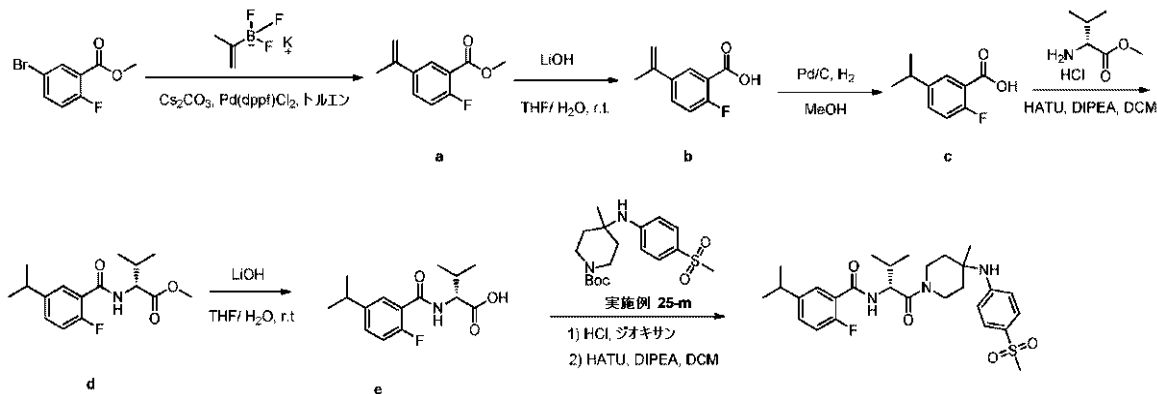
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： $\delta = 1.02\text{--}1.08$ （m, 6H），1.45-1.49（m, 3H），1.64-1.87（m, 2H），2.12-2.29（m, 3H），3.01-3.04（m, 3H），3.20-4.19（m, 4H），4.99-5.01（m, 1H），6.91-6.93（m, 2H），7.30-7.49（m, 4H），7.60-7.66（m, 4H），7.78-7.83（m, 1H），7.96-8.01（m, 1H）。

40

【0277】

スキームXV：実施例36の合成

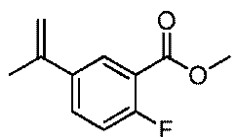
【化 1 3 0】



10

メチル-2-フルオロ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)ベンゾエート

【化 1 3 1】



トルエン (50 mL) 中のメチル-5-ブロモ-2-フルオロベンゾエート (100 mg、0.43 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で、カリウムトリフルオロ(プロパー-1-エン-2-イル)ホウ酸塩 (64 mg、0.43 mmol)、炭酸セシウム (280 mg、4.3 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (29 mg、0.04 mmol) および水 (5 mL) を順次添加した。得られた混合物を終夜還流加熱した後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (10 mL) で希釈した。得られた懸濁液を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル-2-フルオロ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)ベンゾエート (60 mg、73%) を黄色油状物として得た。

20

LCMS (ESI) : $m/z = 195.1$ $[M+H]^+$.

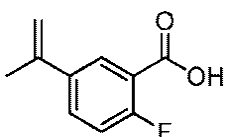
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 2.13$ (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.18 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz, 1H).

【0 2 7 8】

2-フルオロ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)安息香酸

【化 1 3 2】



40

テトラヒドロフラン (2 mL) 中のメチル-2-フルオロ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)ベンゾエート (60 mg、0.31 mmol) の溶液に、2.0 M の水酸化リチウム水溶液 (2 mL、20 mmol) を添加した。混合物を終夜攪拌した。1.0 M の塩酸水溶液で混合物の pH を pH 1 に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、2-フルオロ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)安息香酸 (51 mg、粗製) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

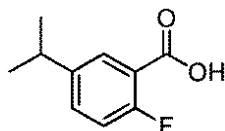
LCMS (ESI) : $m/z = 179.1$ $[M-H]^-$.

【0 2 7 9】

2-フルオロ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)安息香酸

50

【化 1 3 3】



メタノール（100 mL）中の 2-フルオロ-5-（プロパー1-エン-2-イル）安息香酸（600 mg、3.09 mmol）の溶液に、5%パラジウム炭素（100 mg）を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下で終夜撹拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝15：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-フルオロ-5-（プロパー1-エン-2-イル）安息香酸（300 mg、50%）を白色固体として得た。

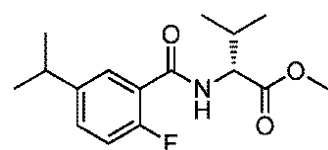
LCMS（ESI）： $m/z = 181.1$ $[M-H]^-$ 。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）： $\delta = 1.28$ （d, $J = 6.9$ Hz, 6H）, 2.91-2.98（m, 1H）, 7.22-7.01（m, 1H）, 7.43（dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 1H）, 7.96-7.82（m, 1H）。

【0 2 8 0】

（R）-メチル-2-（2-フルオロ-5-イソプロピルベンズアミド）-3-メチルブタノエート

【化 1 3 4】



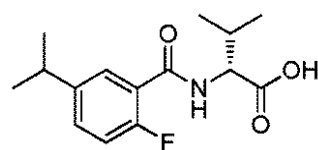
ジクロロメタン（10 mL）中の 2-フルオロ-5-（プロパー1-エン-2-イル）安息香酸（150 mg、0.82 mmol）の懸濁液に、（R）-メチル-2-アミノ-3-メチルブタノエート塩酸塩（131 mg、0.82 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（466 mg、1.23 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（264 mg、2.05 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した後、反応を氷水（10 mL）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル：酢酸エチル＝10：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（R）-メチル-2-（2-フルオロ-5-イソプロピルベンズアミド）-3-メチルブタノエート（130 mg、53%）を濃厚な油状物として得た。

LCMS（ESI）： $m/z = 296.1$ $[M+H]^+$ 。

【0 2 8 1】

（R）-2-（2-フルオロ-5-イソプロピルベンズアミド）-3-メチルブタン酸

【化 1 3 5】



テトラヒドロフラン（15 mL）中の（R）-メチル-2-（2-フルオロ-5-イソプロピルベンズアミド）-3-メチルブタノエート（130 mg、0.44 mmol）の溶液に、2.0 Mの水酸化リチウム水溶液（15 mL、30 mmol）を添加した。混合物を終夜撹拌した。1.0 Mの塩酸水溶液で、混合物のpHをpH1に調整した。得られた懸濁液を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、（R）-2-（2-フルオロ-5-イソプロピルベンズ

アミド) - 3-メチルブタン酸 (80 mg、粗製) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

LCMS (ESI) : $m/z = 281.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99\text{--}1.09$ (m, 6H), $1.25\text{--}1.29$ (m, 6H), $2.38\text{--}2.40$ (m, 1H), $2.94\text{--}2.98$ (m, 1H), $4.81\text{--}4.85$ (m, 1H), $7.05\text{--}7.10$ (m, 1H), $7.22\text{--}7.26$ (m, 1H), $7.28\text{--}7.35$ (m, 1H), $7.94\text{--}7.96$ (m, 1H)。

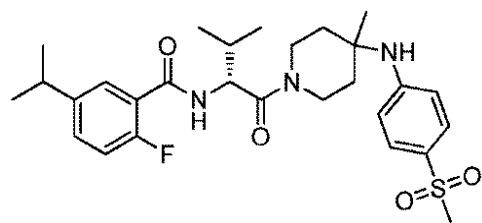
【0282】

(実施例36)

(R)-2-フルオロ-5-イソプロピル-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド

10

【化136】



塩酸のジオキサン中6.0 M溶液 (10 mL) 中のtert-ブチル-4-メチル-4-(4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例25-mに記載した通りに調製した) (120 mg、0.31 mmol) の溶液を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン (5 mL) に溶解した。溶液に、(R)-2-(2-フルオロ-5-イソプロピルベンズアミド)-3-メチルブタン酸 (139 mg、0.52 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (178 mg、0.47 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (100 mg、0.78 mmol) を順次添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水 (10 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (勾配: 95%水、5%アセトニトリルから30~50分間の勾配で20%水、80%アセトニトリル) により精製して、(R)-2-フルオロ-5-イソプロピル-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド (実施例36) を白色固体 (25.1 mg、42%) として得た。

20

30

LCMS (ESI) : $m/z = 532.2 [M+H]^+$ 。

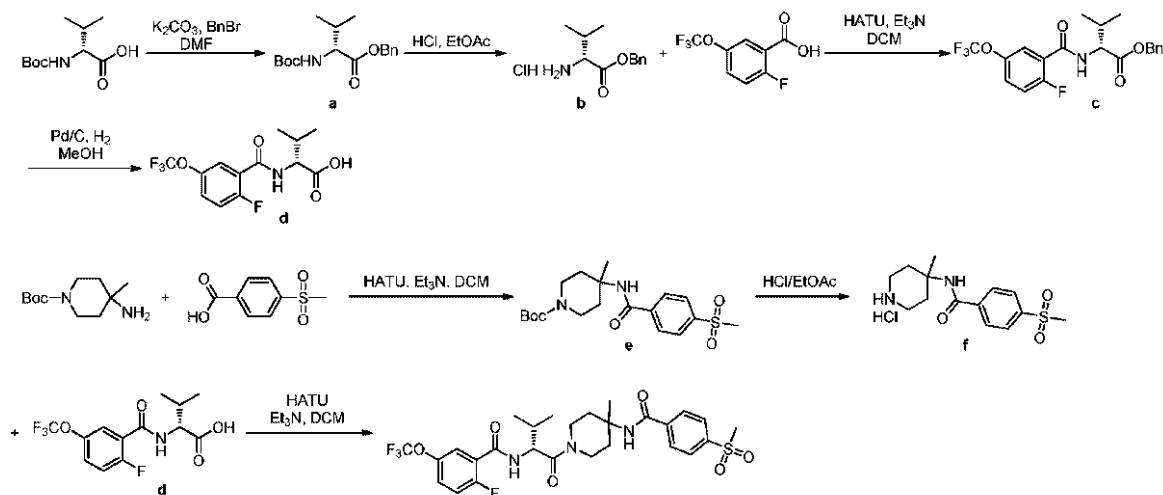
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02\text{--}1.08$ (m, 6H), $1.45\text{--}1.49$ (m, 3H), $1.64\text{--}1.87$ (m, 2H), $2.12\text{--}2.29$ (m, 3H), $3.01\text{--}3.04$ (m, 3H), $3.20\text{--}4.19$ (m, 4H), $4.99\text{--}5.01$ (m, 1H), $6.91\text{--}6.93$ (m, 2H), $7.30\text{--}7.49$ (m, 4H), $7.60\text{--}7.66$ (m, 4H), $7.78\text{--}7.83$ (m, 1H), $7.96\text{--}8.01$ (m, 1H)。

【0283】

スキームXVI: 実施例37の合成

40

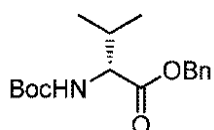
【化 1 3 7】



10

(R) - ベンジル - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート

【化 1 3 8】



20

N, N - ジメチルホルムアミド (1 L) 中の (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (300 g、1.38 モル) および炭酸カリウム (380 g、2.76 モル) の懸濁液に、臭化ベンジル (234.6 g、1.38 モル) を室温でゆっくりと滴下添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した後、反応を氷水 (5 L) でクエンチした。得られた懸濁液を酢酸エチル (3 × 1 L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1：4 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R) - ベンジル - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエートを濃厚な黄色油状物 (360 g、85%) として得た。

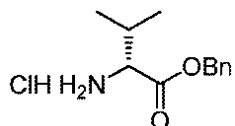
30

LCMS (ESI) : m/z = 308.1 [M+H]⁺。

【0284】

(R) - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエート塩酸塩

【化 1 3 9】



40

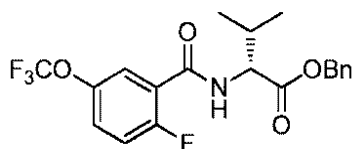
酢酸エチル (3 L) 中の (R) - ベンジル - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノエート (360 g、1.16 モル) の溶液に、室温で塩酸 (気体) をバブリングし、出発物質が消費されるまでこれを続けた。沈殿物を濾過により収集し、固体を減圧下で乾燥させて、(R) - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノエート塩酸塩を白色固体 (270 g、95%) として得た。

LCMS (ESI) : m/z = 208.2 [M+H]⁺。

【0285】

(R) - ベンジル - 2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド) - 3 - メチルブタノエート

【化 1 4 0】



ジクロロメタン（400 mL）中の 2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸（30 g、134 mmol）の懸濁液に、（R）-ベンジル-2-アミノ-3-メチルブタノエート塩酸塩（34 g、147 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（76 g、201 mmol）およびトリエチルアミン（27.1 g、268 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応を氷水（500 mL）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（3×300 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル＝1：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（R）-ベンジル-2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）-3-メチルブタノエートを白色固体（54 g、97%）として得た。LCMS（ESI）：m/z = 414.1 [M+H]⁺。

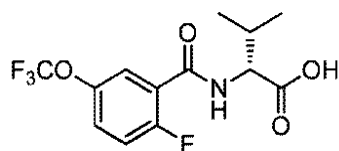
10

【0286】

（R）-2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）-3-メチルブタン酸

20

【化 1 4 1】



メタノール（400 mL）中の（R）-ベンジル-2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）-3-メチルブタノエート（54 g、131 mmol）の溶液に、5%パラジウム炭素（1 g、乾燥）を添加した。得られた懸濁液を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で乾燥させた。残留物を酢酸エチル：石油エーテル＝1：4で洗浄して、（R）-2-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド）-3-メチルブタン酸を白色固体（40 g、95%）として得た。

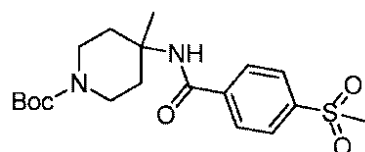
30

LCMS（ESI）：m/z = 324.1 [M+H]⁺。

【0287】

tert-ブチル-4-メチル-4-（4-（メチルスルホニル）ベンズアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 4 2】



40

ジクロロメタン（20 mL）中の 4-（メチルスルホニル）安息香酸（200 mg、1 mmol）の攪拌溶液に、tert-ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（214 mg、1 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU）（380 mg、1 mmol）およびトリエチルアミン（0.202 g、2 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、反応

50

を水 (20 mL) でクエンチした。水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.3 g、75%) を無色油状物として得た。

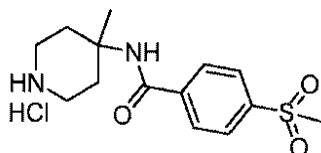
LCMS (ESI) : $m/z = 397.2$ [M+H]⁺。

【0288】

N-(4-メチルピペリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド塩酸塩

【化143】

10



酢酸エチル (20 mL) 中の tert-ブチル-4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.3 g、0.75 mmol) の溶液に、室温で塩化水素 (気体) をバブリングし、出発物質が消費されるまでこれを続けた。混合物を減圧下で濃縮して、N-(4-メチルピペリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド塩酸塩を薄黄色固体 (0.26 g、100%) として得た。

20

LCMS (ESI) : $m/z = 297.1$ [M+H]⁺。

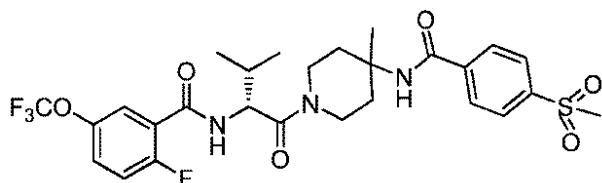
【0289】

(実施例 37)

(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化144】

30



ジクロロメタン (20 mL) 中の (R)-2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)-3-メチルブタン酸 (0.16 g、0.5 mmol) および N-(4-メチルピペリジン-4-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド塩酸塩 (0.13 g、0.5 mmol)、トリエチルアミン (0.16 g、1.5 mmol) の混合物に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (240 mg、0.63 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、反応を水 (20 mL) でクエンチした。有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール = 30 : 1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (実施例 37) を白色固体 (65 mg、22%) として得た。

40

LCMS (ESI) : $m/z = 602.2$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.44 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 4.23

50

(d, $J = 13.9$ Hz, 0.5H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 0.5H), 3.72-3.53 (m, 1H), 3.40 (ddd, $J = 14.8, 9.0, 3.9$ Hz, 0.5H), 3.29-3.21 (m, 0.5H), 3.17 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 2.53 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 16.5, 7.7$ Hz, 1H), 2.19 (td, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 17.8$ Hz, 3H), 1.10-0.96 (m, 6H).

【0290】

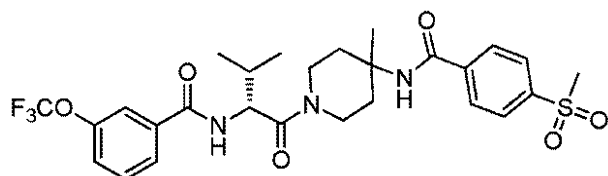
(実施例38)

実施例37と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンズアミド)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

10

【化145】



68.6 mg、収率：44%、白色固体。

LCMS (ESI): $m/z = 584.2$ $[M+H]^+$.

20

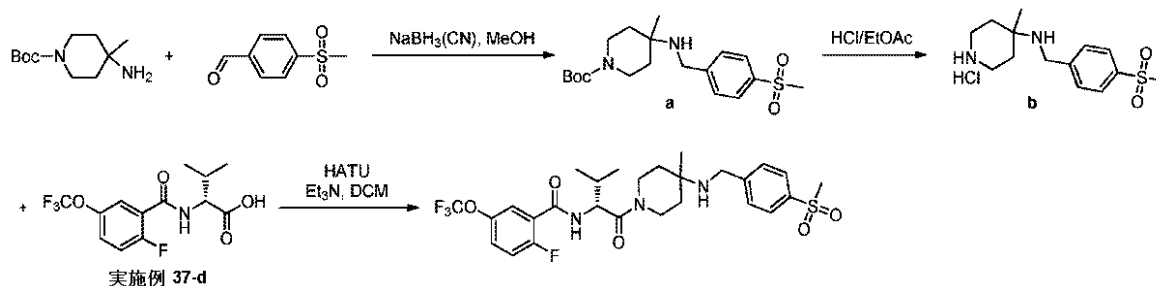
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.13-7.96$ (m, 4H), 7.88 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 16.6, 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.25-3.99 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.44-3.22 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 2.51 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.24 (br, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.06 (m, 6H).

【0291】

スキームXV I I : 実施例39の合成

【化146】

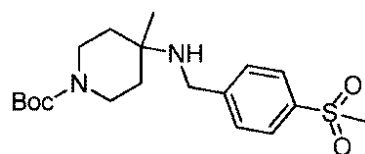
30



tert-ブチル-4-メチル-4-((4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化147】



メタノール (20 mL) 中の 4-(メチルスルホニル)ベンズアルデヒド (550 mg、3 mmol) および tert-ブチル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (642 mg、3 mmol) の攪拌溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (360 mg、6 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物

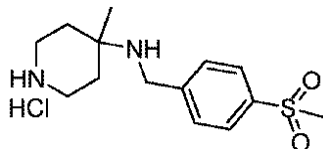
50

を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝30：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-メチル-4-((4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.8g、67%)を薄黄色固体として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 383.2 [M+H]^+$ 。

【0292】

4-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩
【化148】



10

塩化水素(気体)を、酢酸エチル(20mL)中のtert-ブチル-4-メチル-4-((4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.38g、1mmol)の溶液に室温でバブリングし、出発物質が消費されるまでこれを続けた。混合物を減圧下で濃縮して、4-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩(0.32g、100%)を薄黄色固体として得た。

LCMS (ESI) : $m/z = 284.1 [M+H]^+$ 。

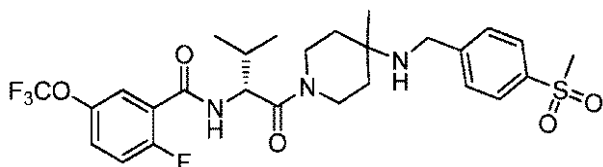
20

【0293】

(実施例39)

(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-((4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化149】



30

ジクロロメタン(20mL)中(R)-2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド)-3-メチルブタン酸(実施例37-dに記載した通りに調製した)(0.16g、0.5mmol)および4-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩(0.16g、0.5mmol)、トリエチルアミン(0.16g、1.5mmol)の混合溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)(240mg、0.63mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、反応を水(20mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン：メタノール＝30：1で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-2-フルオロ-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-((4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(実施例39)を白色固体(59mg、20%)として得た。

40

LCMS (ESI) : $m/z = 588.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.94$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 4.98 (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.93 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.88-3.44 (m, 3H), 3.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 2.18 (dq, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H)

50

, 1.87-1.56 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 26.2$ Hz, 3H), 1.08-0.99 (m, 6H).

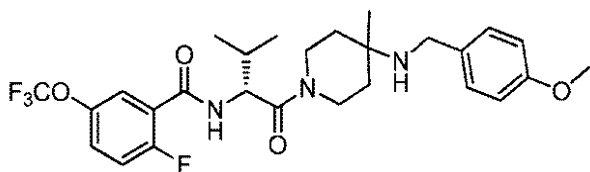
【0294】

(実施例40)

実施例39と類似の方法を使用して調製した。

(R)-2-フルオロ-N-(1-(4-(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化150】



10

104 mg、収率56%、外観：白色固体。

LCMS (ESI): $m/z = 540.2$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.65$ (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 6.98-6.91 (m, 2H), 4.96 (dd, $J = 12.2, 7.3$ Hz, 1H), 4.36-3.97 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 30.3$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.67-3.13 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.97-1.67 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 35.2$ Hz, 3H), 1.09-1.00 (m, 6H).

20

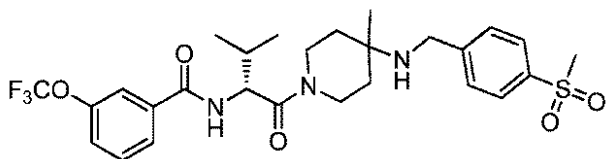
【0295】

(実施例41)

実施例39と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化151】



30

4.5 mg、収率：4%、外観：白色固体。

LCMS (ESI): $m/z = 570.2$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.36$ (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.62-4.21 (m, 4H), 3.53 (dt, $J = 22.8, 11.0$ Hz, 1H), 3.36-3.23 (m, 3H), 3.06 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 31.2$ Hz, 3H), 1.15-0.93 (m, 6H).

40

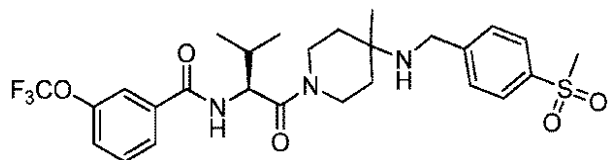
【0296】

(実施例42)

実施例39と類似の方法を使用して調製した。

(S)-N-(3-メチル-1-(4-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化 1 5 2】



4. 2 mg、収率：4 %、外観：白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 570.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.36$ (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.62-4.21 (m, 4H), 3.53 (dt, $J = 22.8, 11.0$ Hz, 1H), 3.36-3.23 (m, 3H), 3.06 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.24 (td, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 31.2$ Hz, 3H), 1.15-0.93 (m, 6H).

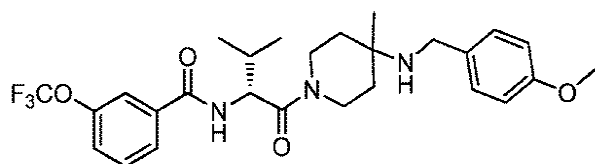
【0 2 9 7】

(実施例 4 3)

実施例 3 9 と類似の方法を使用して調製した。

(R)-N-(1-(4-(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化 1 5 3】



41. 7 mg、収率：43 %、外観：白色固体。

LCMS (ESI) : $m/z = 522.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.89$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.34 (dd, $J = 43.2, 13.9$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 27.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (dt, $J = 24.8, 11.6$ Hz, 1H), 3.38-3.13 (m, 1H), 2.22 (br, 1H), 2.04-1.66 (m, 4H), 1.48 (d, $J = 38.6$ Hz, 3H), 1.13-0.95 (m, 6H).

【0 2 9 8】

分析条件：

特に断りのない限り、すべての溶媒、化学物質および試薬は商業的に入手し、精製することなく使用した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、例えば、OXFORD (Varian) などのNMRにおいて300 MHzまたは400 MHzにて、25℃の CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD またはアセトン- d_6 中で得、化学シフト(δ , ppm)は内部標準としてのTMSに対して報告した。HPLC-MSクロマトグラムおよびスペクトルは、例えば、Agilent 1200-6110システムなどのHPLC-MSを用いて得た。分取HPLC装置は、例えば、Gilson GX-281 (Gilson) などのPrep-HPLCおよびP230分取勾配システム(勾配：95 %水、5 %アセトニトリルから30～50分間の勾配で25 %水、75 %アセトニトリル)であった。マイクロ波装置は、マイクロ波反応器、例えば、CEM Discover SPなどであった。

(実施例 4 4)

選択された化合物の生物学的特性

オートタキシン L P C カスケードアッセイ

アッセイ緩衝液：

100 mM Tris-HCl、pH = 9

500 mM NaCl

5 mM MgCl₂

5 mM CaCl₂

0.05% Triton X 100

試薬：

【表 1 A】

酵素	供給源	ストック濃度	作用濃度	最終濃度
オートタキシン	X-Chem	4.6 μM	20 nM	5 nM
LPC	Sigma L5254	アッセイ緩衝液中 8 mM	400 μM	100 μM
コリンオキシダーゼ	Sigma C5896	水中 50 U/ml	0.8 U/ml	0.1 U/ml
HRP	Sigma P8375	水中 1000 U/ml	8 U/ml	1 U/ml
Ampliflu Red	Sigma 90101	DMSO 中 100 mM	400 μM	50 μM

10

【0299】

HA130 および試験化合物：

最大最終濃度は、HA130 (Echelon、B-0701) については 10 μM および試験化合物については 30 μM である。HA130 の 1 mM ストックおよび各化合物の 3 mM ストックを 100% DMSO 中に調製する。DMSO 中 1:3 段階希釈 (5 μl の化合物を 10 μl の DMSO へ移動) を実施する。240 μl の緩衝液を加えて、4% DMSO 中に最高作用濃度 40 μM (HA130) および 120 μM (試験化合物) を生成する。

20

【0300】

Ampliflu Red - 100% DMSO 中 100 mM から 5 mM のストックを調製する。さらに緩衝液 (8% DMSO) 中 400 μM の作用濃度に希釈する。

【0301】

化合物と一緒に、これによって、2% DMSO 最終濃度を得る。

30

【0302】

コリンオキシダーゼ / HRP - 0.8 U/ml CO および 8 U/ml HRP。

【0303】

アッセイ条件：

5 μl の ATX および 5 μl の化合物を 384 ウェルプレート (Corning 3676) に加える。室温で 10 分間インキュベートする。5 μl の LPC を加え、プレート振盪機上で 1 hr インキュベートする。使用の前に CO / HRP および AR を調製する。2. 5 μl の CO / HRP、続いて、2. 5 μl の AR を加える。添加の順序に注意して、AR の前に CO / HRP 混合物である。Tecan M1000 上で、室温で 30 分の間蛍光強度 (λ_{ex} / λ_{em}: 530 / 590 nm) を動力的に読み取る。

40

【表 1-1】

表 1: 選択された化合物の活性

表 1: IC ₅₀ ATX 活性値	
IC ₅₀ [nM]	実施例
≥10,000	17, 22, 24
≥5,000 ≤10,000	2, 23

50

【表 1 - 2】

≥500 ≤5,000	1, 3, 5, 7, 14, 15, 16, 18, 20, 29, 30, 37, 38, 42, 43
≥100 ≤500	8, 9, 10, 11, 12, 13, 19, 21, 25, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 40, 41
≥10 ≤100	4, 6, 26, 31, 36, 39

10

【0304】

追加のアッセイ：

オートタキシン阻害剤は、ヒト血漿および組織において、ならびに疾患がLPAレベルの増加および／またはATXの活性化により引き起こされ、媒介され、そして／または増殖されるようなヒト疾患を反復するために使用される動物モデルにおいて、オートタキシンを阻害することによってヒト疾患に有利な効果を示すことが予想される。文献において報告されたような疾患として、限定されないが、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節炎、線維症、血栓症、胆汁うっ滞性掻痒症、敗血症性ショック、炎症性腸疾患、喘息、LPS誘発性肺炎、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、多発性硬化症、骨発症ならびにがんが挙げられる。疾患が、LPAレベルの増加および／またはATX、オートタキシンおよびLPAの活性化により引き起こされ、媒介され、そして／または増殖されるヒト疾患、ならびにLPAレベルの増加および／またはATXの活性化により引き起こされ、媒介され、そして／または増殖されるヒト疾患を模倣するために使用される *in vitro* モデルおよび動物モデルにおけるその阻害について記載している文献の参照として、以下が挙げられる：J Lipid Res. 2014年3月18日；55巻（7号）：1192～1214頁、Cancer Res. 2009年；69巻（13号）：5441頁；The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、2010年、334巻（1号）、310頁；PLOS ONE、2014年、9巻（4号）、e93230頁；Biochem. Soc. Trans.、2014年、42巻、125頁；FASEB J.、2014年、28巻（6号）、2655頁；Arthritis Rheum、2011年、63巻（5号）、1405頁；Cell Cycle、2009年、8巻（22号）、3695頁；Mol Carcinog、2009年、48巻（9号）、801頁；Clin Cancer Res.、2013年、19巻（23号）、6461頁；Annu Rev Pharmacol Toxicol.、2010年、50巻、157頁；Mol Cancer Ther 208、7巻（10号）、3352頁；Front Oncol.、2013年、3巻、236頁；Biomol Ther (Seoul).、2015年、23巻（1号）、1頁；Osteoarthritis Cartilage、2015年、23巻（2号）、308頁；Biochim Biophys Acta.、2015年、1851巻（1号）、61頁；J Lipid Res.、2014年、55巻（7号）、1192頁；FEBS Lett.、2014年、588巻（16号）、2712頁；Future Med Chem.、2013年、（16巻）、1935頁；Biochim Biophys Acta.、2014年、1841巻（1号）、88頁；Biochim Biophys Acta.、2013年、1831巻（1号）、42頁；Am J Respir Cell Mol Biol.、2012年、47巻（5号）、563頁；Am J Respir Cell Mol Biol.、2012年、47巻（5号）、566頁；Acta Diabetol.、2013年、50巻（3号）、363頁；Clin Chim Acta.、2012年、413巻（23～24号）、1817頁；Clin Chim Acta.、2011年、412巻（13～14号）、1201頁；Life Sci.、2007年、81巻（12号）、1009頁；Mol Pain 2011年、7巻、33頁；Mol Pain、2010年、6巻、78頁；Biochimie.、2010年、92巻（6号）、698頁；J Pharmacol Exp Ther.、2010年、333巻（2号）、540頁；Mol Pain.、2009年、5巻、64頁；Ne

20

30

40

50

uroscience、2008年、152巻(2号)、296頁; Mol Pain、2008年、4巻、6頁; J Neuroimmunol.、2014年、273巻(1~2号)、120頁; PLoS One.、2013年、8巻(7号)、e70941頁; Nat Rev Rheumatol.、2012年、8巻(6号)、307頁; J Exp Med.、2012年、209巻(5号)、925頁; Curr Opin Investig Drugs.、2010年、11巻(5号)、515頁; Atherosclerosis.、2013年、229巻(1号)、192頁; J Biol Chem.、2009年、284巻(11号)、7385頁; Curr Drug Targets.、2008年、9巻(8号)、698頁; Gastroenterology.、2010年、139巻(3号)、1008頁; Lab Invest.、2013年、93巻(5号)、508頁; J Immunol.、2014年、192巻(3号)、851頁; Am J Respir Crit Care Med.、2013年、188巻(8号)、889頁; Am J Respir Crit Care Med.、2013年、188巻(8号)、928頁; Cell Metab.、2011年、13巻(5号)、592頁; Exp Cell Res.、2014年11月25日、pii: S0014~4827巻(14号) 00506~0頁; Biochem J.、2014年、463巻(1号)、157頁; Biochim Biophys Acta.、2013年、1831巻(1号)、74頁; Hepatology.、2012年、56巻(4号)、1391頁; Biochem Soc Trans.、2012年、40巻(1号)、31頁; Enzyme Res. 2011、2011年: 194857頁。これらのアッセイのいずれも、制限なしに、本発明に関連して使用することができる。

【0305】

略語:

NMR 核磁気共鳴; MDP(S) 質量分離HPLC精製(システム); LC/MS 液体クロマトグラフィー質量分析法; LDA リチウムジイソプロピルアミド; tert-BuOH tert-ブタノール; AcOH 酢酸; CDI 1, 1'-カルボニルジイミダゾール; DCE 1, 1-ジクロロエタン; DCM ジクロロメタン; DMF ジメチルホルムアミド; THF テトラヒドロフラン; MeOH メタノール; EtOH エタノール; EtOAc 酢酸エチル; MeCN アセトニトリル; DMSO ジメチルスルホキシド; Boc tert-ブチルオキシカルボニル; DME 1, 2-ジメトキシエタン; DMF N, N-ジメチルホルムアミド; DIPEA ジイソプロピルエチルアミン; PS-DIEA ポリマー担持ジイソプロピルエチルアミン; PS-PPh₃-Pd ポリマー担持Pd(PPh₃)₄; LAH 水素化アルミニウムリチウム; EDC 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド; HATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート; HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(Hydroxybenzotriazole); DMAp 4-ジメチルアミノピリジン; SEM-Cl 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド; TBTU O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート; TEMPO 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド; TFA(A) トリフルオロ酢酸(無水物); TLC 薄層クロマトグラフィー; TMSCN トリメチルシリルシアニド; Min 分; NMO N-メチルモルホリンN-オキシド; h 時間; d 日; RT、R. T.、r. t.、r. tまたはrt 室温; およびt R 保持時間。

【0306】

他の実施形態

本発明はその特定の実施形態に関連して記載されているが、さらなる変化形が可能であり、本出願は、本発明の原理に一般的に従い、本発明のいずれの変化形、使用または適応も網羅することを意図し、本発明の開示からのこのような逸脱は、本発明が属する技術分野内で公知であり、または従来からの慣習であり、本明細書中でこれより前に示されている本質的な特徴に適用できることが理解されている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
	A 6 1 K 31/445	
	A 6 1 K 31/454	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 フランク ルーブサム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ツェ ワン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハイホン ニ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マーク ジェイ. マルビヒル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 リー バビス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ルイス レンゼッティ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 イン ザン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, ビーバー ストリート 1 0
0, エックスーアールエックス ディスカバリー, インコーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 FF23 FF30 FF31 FF38

4C063 AA01 BB09 CC22 DD10 EE01

4C084	AA19	MA13	MA17	MA22	MA23	MA28	MA31	MA35	MA36	MA37
	MA41	MA43	MA52	MA56	MA57	MA58	MA59	MA60	MA63	MA66
	NA14	ZA081	ZA391	ZA541	ZA591	ZA661	ZA751	ZA811	ZA891	ZA961
	ZB081	ZB111	ZB151	ZB261	ZB271					
4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	GA07	GA08	NA14	ZA08	ZA33	ZA39
	ZA45	ZA54	ZA59	ZA66	ZA75	ZA81	ZA89	ZA96	ZB08	ZB11
	ZB15	ZB26	ZB27							

【要約の続き】

【選択図】 なし