

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6917989号
(P6917989)

(45) 発行日 令和3年8月11日 (2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月26日 (2021.7.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/14 (2006.01)

C O 7 D 207/14

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

請求項の数 50 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-522553 (P2018-522553)
 (86) (22) 出願日 平成28年11月4日 (2016.11.4)
 (65) 公表番号 特表2018-531981 (P2018-531981A)
 (43) 公表日 平成30年11月1日 (2018.11.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/060659
 (87) 国際公開番号 W02017/079641
 (87) 国際公開日 平成29年5月11日 (2017.5.11)
 審査請求日 令和1年11月1日 (2019.11.1)
 (31) 優先権主張番号 62/252,179
 (32) 優先日 平成27年11月6日 (2015.11.6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/275,708
 (32) 優先日 平成28年1月6日 (2016.1.6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 398005054
 ニューロクライン バイオサイエンス
 , インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 30, サン ディエゴ, エル カミノ
 レアル 12780
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ハリオット, ニコル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 26, サンディエゴ, スコーミッシュ
 ロード 11340

最終頁に続く

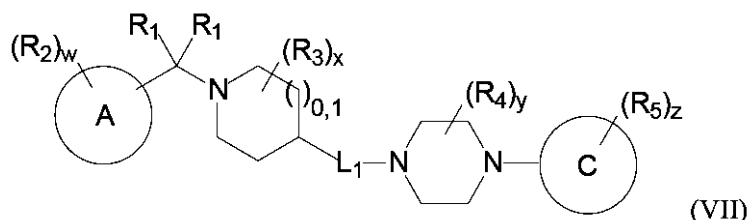
(54) 【発明の名称】 神経学的疾患を処置するためのムスカリン受容体4 (M4) アンタゴニストとしての、N- [2
 - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル] -4- (ピラジン-2-イル) -ピペラジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式 (V I I) :

【化 6 0】



10

の構造を有する化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R₁ は、出現毎に H、C₁ ~ 4 アルキル、C (= O) O C₁ ~ 4 アルキルまたはアリー
 ルであり、

R₂、R₃、R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、- O H、- N H₂、- N H (C₁
 ~ 4 アルキル)、- N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- C N、- C (= O) N H₂、ハロ、
 C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル - O H、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキ

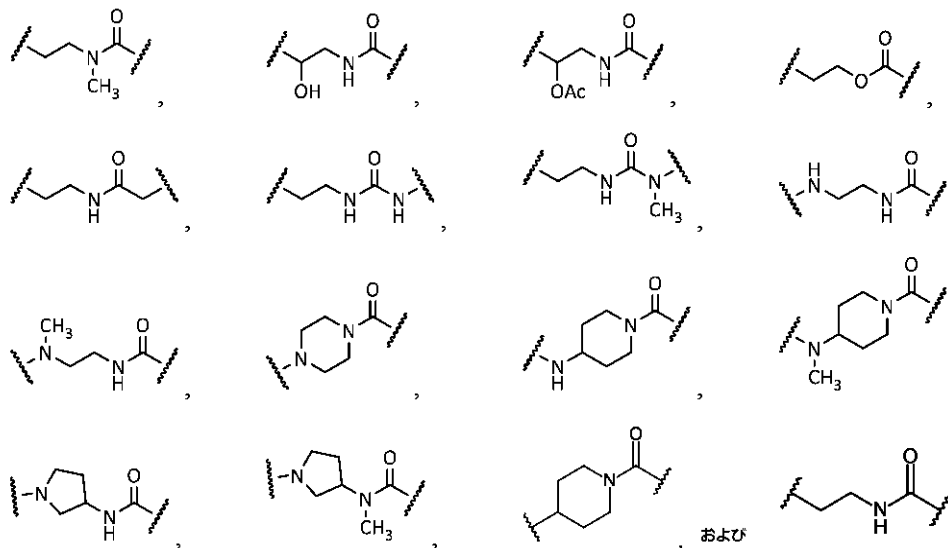
20

シまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり、

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

L_1 は、以下：

【化 6 1】



10

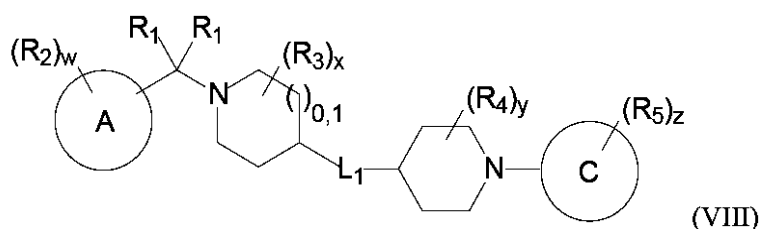
20

のうちの 1 つである]、

あるいは

以下の式 (VIII)：

【化 6 3】



(VIII)

30

の構造を有する化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R_1 は、出現毎に H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキルまたはアリー

ルであり、
 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH($C_1 \sim 4$ アルキル)、-N($C_1 \sim 4$ アルキル)₂、-C(=O)NH₂、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキ

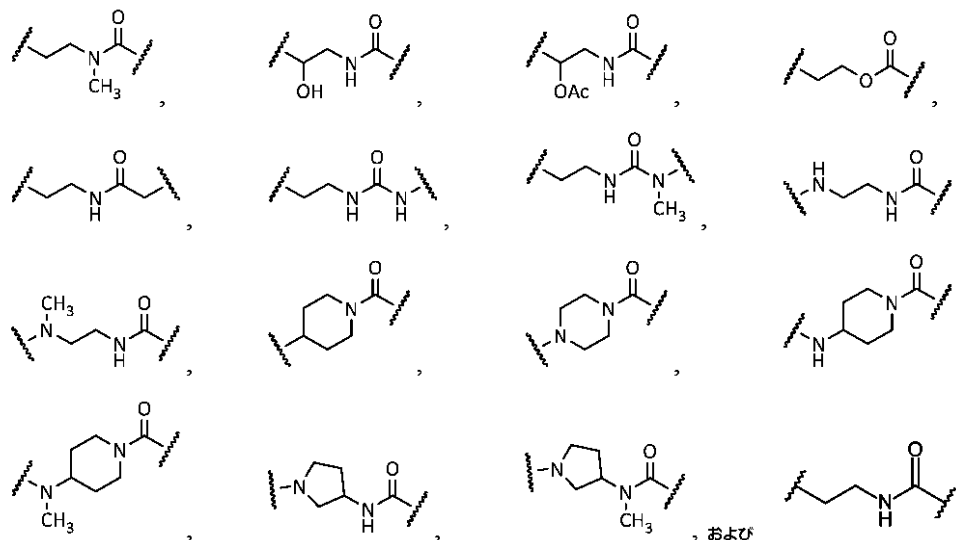
40

シまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり、

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

L_1 は、以下：

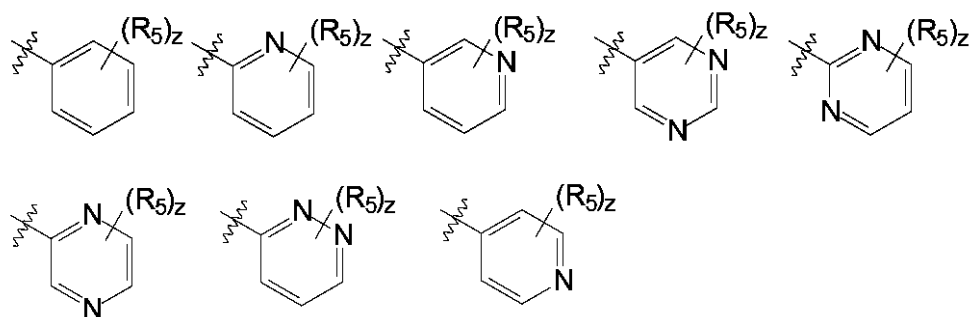
【化 6 4】



10

のうちの1つであり、
 $\text{C}(\text{R}_5)_z$ は、以下：

【化 6 5】

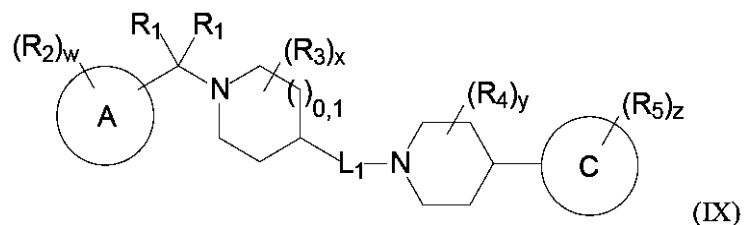


20

のうちの1つである]、
 あるいは

以下の式 (IX) :

【化 6 6】



(IX)

30

の構造を有する化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R_1 は、出現毎に H、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1 \sim 4$ アルキルまたはアリールであり、

R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{N})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル - OH 、 $\text{C}_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキ

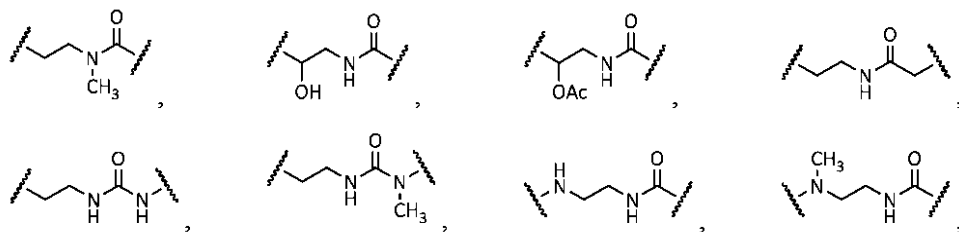
50

シまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり、

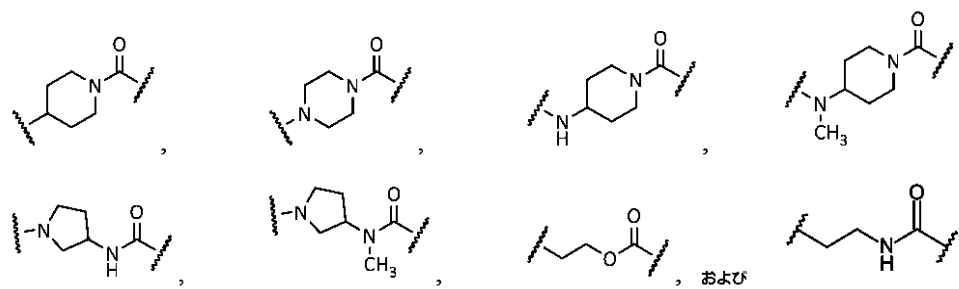
w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

L_1 は、以下：

【化 6 7】



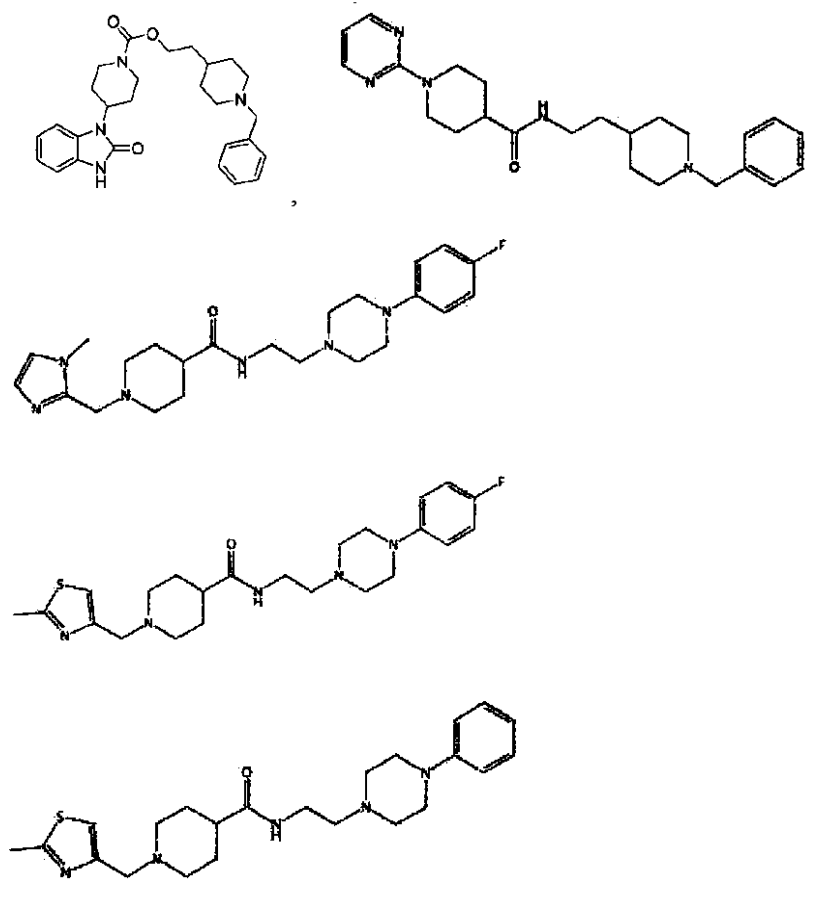
【化 6 8 A】



のうちの 1 つである]

ここで、該化合物は、以下

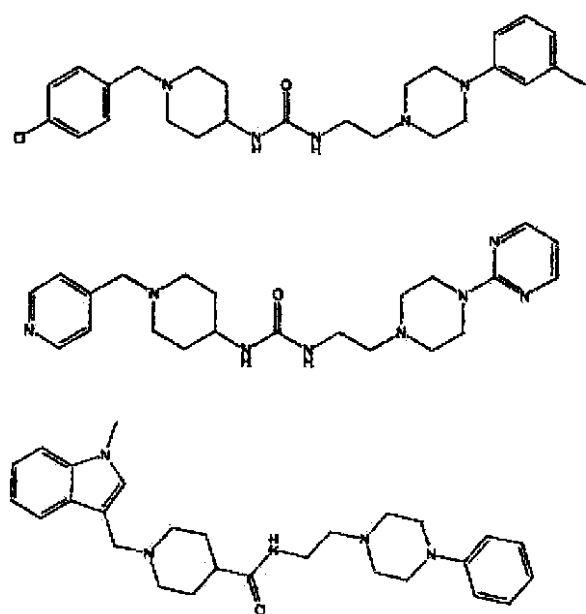
【化 6 8 D】



10

20

【化 6 8 E】



30

40

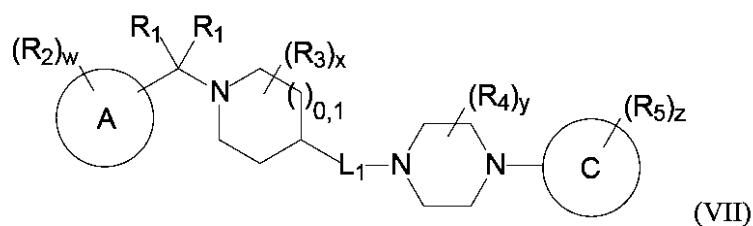
の構造を有する化合物ではない、化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

50

前記化合物が、式 (VII)

【化 68B】



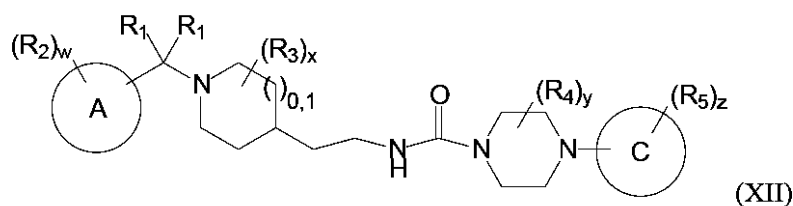
10

の構造またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

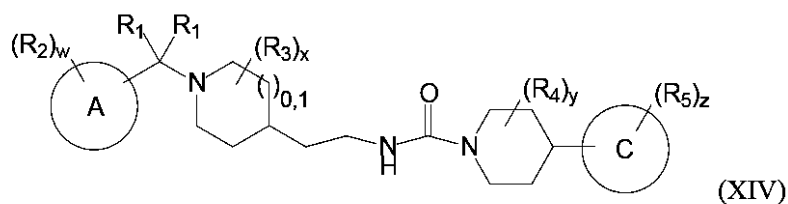
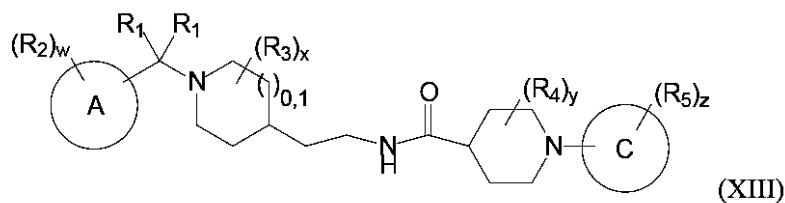
【請求項 3】

前記化合物が、以下の式 (XII) ~ (XIV)

【化 68C】



20



30

のうちの 1 つの構造またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_1 が、両方の出現においてメチルであるか、または R_1 が、両方の出現において H である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5】

A が、非芳香族炭素環である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

A が、シクロヘキシルである、請求項 5 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

A が、芳香族炭素環である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその

50

溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

A が、アリールである、請求項 7 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

A が、フェニルまたはナフチルである、請求項 8 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

A が、フェニルである、請求項 9 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

10

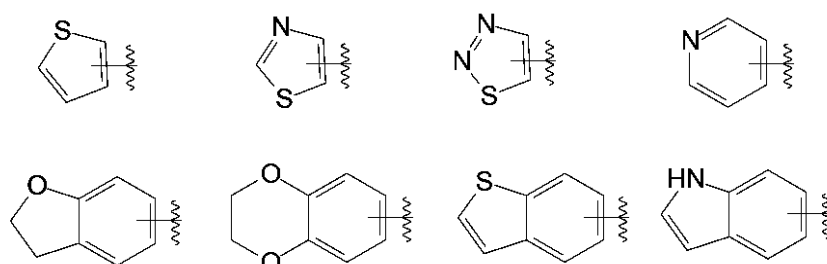
【請求項 11】

A が、芳香族複素環である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

A が、以下：

【化 69】



20

のうちの 1 つである、請求項 11 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

w が 0 であり、 R_2 が存在しない、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

30

【請求項 14】

w が 1、2 または 3 であり、 R_2 が、出現毎に -OH、-C₁N、ハロまたは C₁~4 アルキルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

x が 0 であり、 R_3 が存在しない、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

x が 1 または 2 であり、 R_3 が出現毎に -OH または C₁~4 アルキル-OH である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項 17】

y が 0 であり、 R_4 が存在しない、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

y が 1 であり、 R_4 がメチルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

y が 2 であり、 R_4 が両方の出現においてメチルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

50

【請求項 20】

C が、芳香族炭素環または複素環である、請求項 2 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

C が、芳香族炭素環である、請求項 20 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

C が、アリールである、請求項 21 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

C が、フェニルである、請求項 22 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

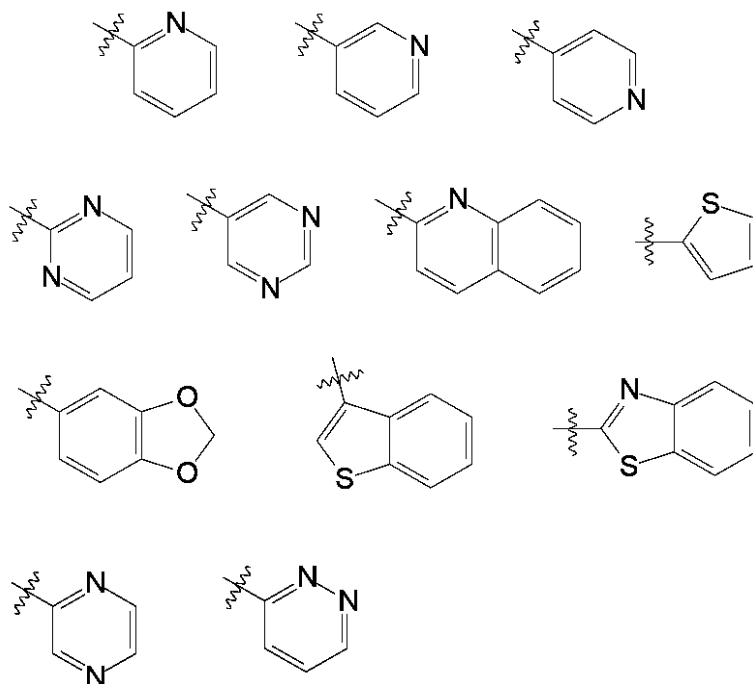
【請求項 24】

C が、芳香族複素環である、請求項 2 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

C が、以下：

【化 72】



のうちの 1 つである、請求項 24 に記載の化合物またはその立体異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

z が 1、2 または 3 であり、R₅ が出現毎に独立して、-NH(C₁~4 アルキル)、-N(C₁~4 アルキル)₂、-C≡N、ハロ、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-OH、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシまたは C₁~4 ハロアルコキシである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

z が 1、2 または 3 であり、R₅ が出現毎に独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁~4 アルキル)、-N(C₁~4 アルキル)₂、-C≡N、ハロ、C₁~4 アルキル、

10

20

30

40

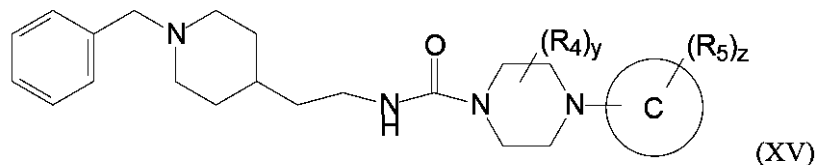
50

$C_1 \sim 4$ アルキル - OH、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

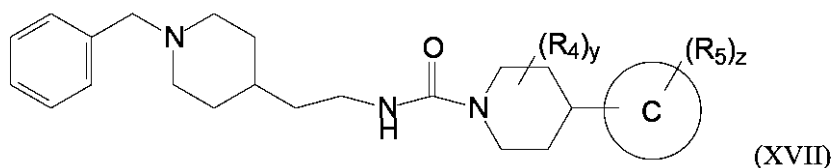
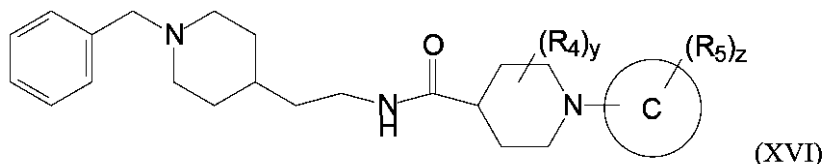
【請求項 28】

前記化合物が、以下の式 (XV) ~ (XVII) :

【化 73】



10



20

のうちの 1 つの構造を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

前記化合物が、式 (XV) または (XVII) の構造を有し、式中、 y は 0 である、請求項 28 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

前記化合物が、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の構造を有し、式中、 y は 1 または 2 であり、 R_4 は出現毎に $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 28 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

30

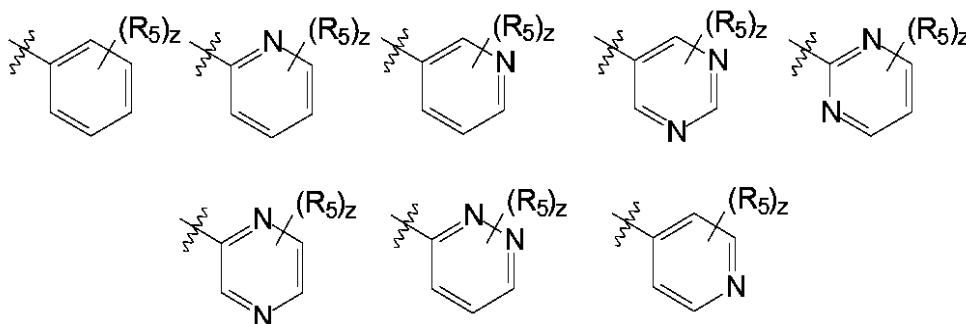
【請求項 31】

前記化合物が、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の構造を有し、式中、 y は 1 または 2 であり、 R_4 は出現毎にメチルである、請求項 28 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

前記化合物が、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の構造を有し、式中、 $C(R_5)_z$ は、以下：

【化 74】



40

のうちの 1 つである、請求項 28 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許

50

容される塩。

【請求項 3 3】

z が 1、2 または 3 であり、R₅ が出現毎に独立して、-NH(C₁~4 アルキル)、-N(C₁~4 アルキル)₂、-C₁N、ハロ、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-OH、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシまたは C₁~4 ハロアルコキシである、請求項 3 2 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

z が 1、2 または 3 であり、R₅ が出現毎に独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁~4 アルキル)、-N(C₁~4 アルキル)₂、-C₁N、ハロ、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-OH、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシまたは C₁~4 ハロアルコキシである、請求項 3 2 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 5】

R₁ が、両方の出現において¹H である、請求項 4 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

R₁ が、両方の出現において²H である、請求項 4 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

(2R, 6R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2, 6 - ジメチル - 4 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3 8】

(2R, 6R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2, 6 - ジメチル - 4 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

(2S, 6R) - N - (2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル) - 4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 0】

(2R, 6R) - N - (2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル) - 4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

(2R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチル - 4 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

(2R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 4 4】

細胞のムスカリン受容体に拮抗するための組成物であって、請求項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 4 5】

50

前記ムスカリン受容体が、ムスカリン受容体 4 である、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記化合物が、ムスカリン受容体 4 (M 4) と選択的に拮抗する、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記細胞が、前記化合物を用いた処置を必要とする対象内に含まれている、請求項 4 4 から 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記対象が、神経学的疾患または障害を有する、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

神経学的疾患または障害を処置または予防することを必要とする対象において、神経学的疾患または障害を処置または予防するための組成物であって、請求項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩、あるいは請求項 4 3 に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 5 0】

前記神経学的疾患または障害が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、および統合失調症に関連する認知機能障害；パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、舞蹈病、レボドパ誘発性ジスキネジア、脳性麻痺、進行性核上性麻痺、またはハンチントン病である、請求項 4 9 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

背景

技術分野

ムスカリン受容体、特にムスカリン受容体 4 (M 4) と選択的に拮抗する化合物、ならびにそれから利益を得る疾患および/または障害を処置するための方法が本明細書で提供される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

関連技術の説明

ムスカリン性アセチルコリン受容体は、ある特定のニューロンおよび他の細胞型（例えば、血管の内皮細胞）の細胞膜において G タンパク質 - 受容体複合体を形成する自律神経受容体である。ムスカリン受容体は、副交感神経効果器接合部の後シナプス側に位置し、ここから、ムスカリン受容体は、エフェクター細胞の活性を増加または減少させるように機能する。錐体外路症状は、抗精神病治療薬で処置された患者、ならびに神経遮断薬悪性症候群、脳損傷（例えば、アテトーゼ型脳性麻痺）、脳炎および髄膜炎を有する患者において観察される。抗精神病治療薬以外の薬物、例えば、抗ドーパミン薬（例えば、制吐剤メトクロプラミドおよび抗うつ薬アモキサピン）、ならびに間接的にドーパミンを減少させる選択的セロトニン再取り込み阻害剤（S S R * ）も、錐体外路症状を引き起こす。錐体外路症状に関連する状態としては、急性ジストニア反応、アカシジア、偽性振戦麻痺、および遅発性ジスキネジアが挙げられる。抗精神病治療薬によって引き起こされる錐体外路症状は、5 つのムスカリン受容体サブタイプのいずれについての選択性をも欠く抗コリン薬で処置されている（例えば、Erosa-Rivero ら、Neuropharmacology、8 1 巻：1 7 6 ~ 8 7 頁（2 0 1 4 年）を参照）。複数のムスカリン受容体に影響を与える抗コリン薬は、別個の効果、ある特定の場合には反対の効果を引き起こしうるので、特定の受容体についての選択性を示す治療薬が望ましい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 0 3】

【非特許文献 1】Erosa-Rivero ら、Neuropharmacology、8 1 巻：1 7 6 ~ 8 7 頁（2 0

10

20

30

40

50

14年)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

簡単な要旨

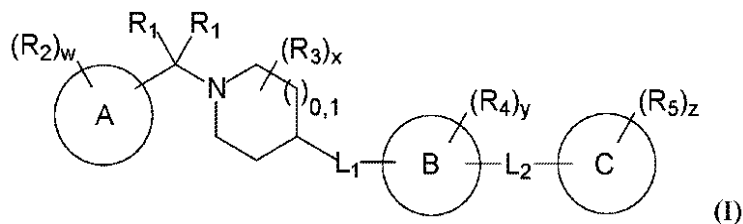
ムスカリン受容体と拮抗する化合物が本明細書で提供される。特定の実施形態では、ムスカリン受容体4(M4)と選択的に拮抗する化合物が提供される。そのような化合物は、いくつかの疾患および/または障害、特にアルツハイマー病、レビー小体型認知症、および統合失調症に関連する認知機能障害などの認知障害を含む神経学的状態、疾患および障害の処置において有用である。他の実施形態では、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、舞蹈病、レボドパ誘発性ジスキネジア、脳性麻痺および進行性核上性麻痺、ならびにハンチントン病、特にハンチントン病に関連する舞蹈病を含む運動障害を処置または予防するための方法が提供される。

10

【0005】

一実施形態では、式(I)：

【化1】



20

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩(式中、A、B、C、L₁、L₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、w、x、yおよびzは、下記で定義される)が提供される。より詳細な実施形態は、表1~14にも記載されており、ならびにより詳細な式が下記に本明細書で言及されている。

【0006】

別の実施形態では、式(I)の化合物、例えば本明細書に記載の具体的な化合物の1つまたは複数と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。該化合物、および該化合物を含む医薬組成物は、ムスカリン受容体4(M4)などのムスカリン受容体と拮抗するために使用しうる。ある特定の実施形態では、化合物は、選択的M4アンタゴニストである。

30

【0007】

これらおよび他の実施形態は、以下の詳細な説明を参照することで明らかである。この目的のために、ある特定の背景情報、手順、化合物および組成物をより詳細に記載する様々な参考文献が本明細書に示されており、それらの参考文献はそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

40

【0008】

詳細な説明

以下の説明では、ある特定の具体的な詳細が、様々な実施形態の徹底した理解を提供するために示される。しかしながら、当業者は、本発明がこれらの詳細がなくとも実施しうることを理解する。他の場合において、実施形態の不必要に曖昧な記載を避けるために、周知の構造を詳細に示しても記載してもいい。文脈が明らかに別のことを要求していない限り、本明細書およびその後の特許請求の範囲を通して、語句「含む(comprise)」およびその変形、例えば、「含む(comprises)」および「含む(comprising)」は、開放的で包括的な意味、すなわち「含むが、限定されない」と解釈されるべきである。更に、用語「含む(comprising)」(および関連する用語

50

、例えば「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「有する (having)」または「含む (including)」は、他のある特定の実施形態で、例えば、本明細書に記載のいずれかの物質組成、組成物、方法またはプロセスなどの実施形態が、記載された特長から「なる」または「本質的になる」可能性を排除することは意図されない。本明細書で用いられる見出しは、便宜のためのみにすぎず、本願の実施形態の範囲または意味を解釈するものでない。

【0009】

本明細書全体を通して「一実施形態 (one embodiment)」または「実施形態 (an embodiment)」への言及は、その実施形態に関連して記載されている特定の特長、構造または特徴が、少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通して様々な場所で見られる表現「一実施形態 (one embodiment) では」または「実施形態 (an embodiment) では」の出現は、必ずしも全て同じ実施形態を指すものではない。更に、特定の特長、構造または特徴は、1つまたは複数の実施形態において任意の適切な様式で組み合わせられうる。

【0010】

また本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」および「その (the)」は、内容が明確に別のことを指示していない限り、複数の言及物を含む。したがって、例えば、「非ヒト動物」への参照は、1つもしくは複数の非ヒト動物または複数の非ヒト動物を指す場合があり、「細胞 (a cell)」または「細胞 (the cell)」への参照は、1つまたは複数の細胞および当業者に公知のその等価物 (例えば、複数の細胞) への参照を含み、他も同様である。方法のステップが記載または特許請求され、そのステップが特定の順序で起こることが記載されているとき、第2のステップより前に (すなわち先に) 第1のステップが起こる (または実行される) ことの記載は、第1のステップに「続けて」第2のステップが起こる (または実行される) ことが示されるように書き換えられることと同じ意味を有する。用語「約」は、数または数値範囲を参照するとき、参照される数または数値範囲が実験的変動内 (また統計学的実験誤差内) の近似値であることを意味し、したがって、数または数値範囲は、示された数または数値範囲の1% ~ 15%の間で変動しうる。用語「または」は、内容が別のことを明確に指示していない限り、「および/または」を含む意味で一般的に用いられることもまた留意されるべきである。用語「少なくとも1つ (1個)」は、例えば、少なくとも1つの化合物または少なくとも1つの組成物を参照するとき、用語「1つまたは複数」と同じ意味および理解を有する。

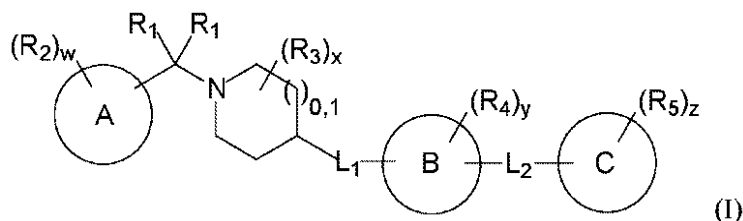
【0011】

1つまたは複数のムスカリン受容体と拮抗することによって処置可能な疾患および/または障害を処置するために有用な化合物が本明細書で提供される。特定の実施形態では、ムスカリン受容体4 (M4) (本明細書でM4受容体としても参照される) に選択的な化合物が提供される。

【0012】

以下の式 (I) :

【化2】



の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩

(式中、

A、BおよびCは、それぞれ独立して、炭素環または複素環であり、

R_1 は、出現毎にH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキルまたはアリールであり、

R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキルOH、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシまたは $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり、

w、x、yおよびzは、それぞれ独立して、0、1、2または3であり、

L_1 は、少なくとも1個のN、OまたはSヘテロ原子を有するヘテロアルキレンリンカーであり、ヘテロアルキレンは直鎖であっても環状であってもよく、任意選択でオキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されていてもよく、

L_2 は、任意選択のリンカーであって、存在しないか、または存在する場合は $-O(CH_2)_m-$ であり、式中、mは0または1である)

が本明細書で提供される。

【0013】

式(I)の一実施形態では、 R_1 は、両方の出現においてHである。

【0014】

式(I)の一実施形態では、一方の R_1 はHであり、他方の R_1 はメチルである。

【0015】

式(I)の一実施形態では、 R_1 は、両方の出現においてメチルである。

【0016】

式(I)の一実施形態では、Aは、非芳香族炭素環(carbocycle)であり、より詳細にはシクロヘキシルである。

【0017】

式(I)の一実施形態では、Aは、芳香族炭素環であり、より詳細にはアリールである。

【0018】

式(I)の一実施形態では、Aは、フェニルまたはナフチルである。

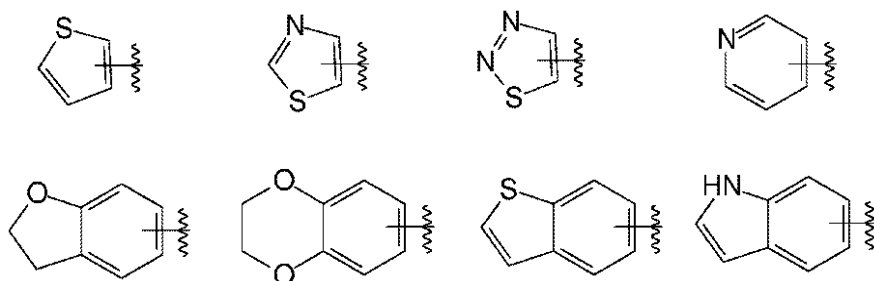
【0019】

式(I)の一実施形態では、Aは、フェニルである。

【0020】

式(I)の一実施形態では、Aは、芳香族複素環であり、より詳細には、以下：

【化3】



のうちの1つである。

【0021】

式(I)の一実施形態では、wは0であり、 R_2 は存在しない。

【0022】

式(I)の一実施形態では、wは1、2または3であり、 R_2 は出現毎に $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロまたは $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0023】

一実施形態では、 $-A(R_2)_w$ が

10

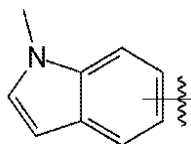
20

30

40

50

【化 4】



である、式 (I) の化合物が提供される。

【0024】

式 (I) の一実施形態では、 x は 0 であり、 R_3 は存在しない。

【0025】

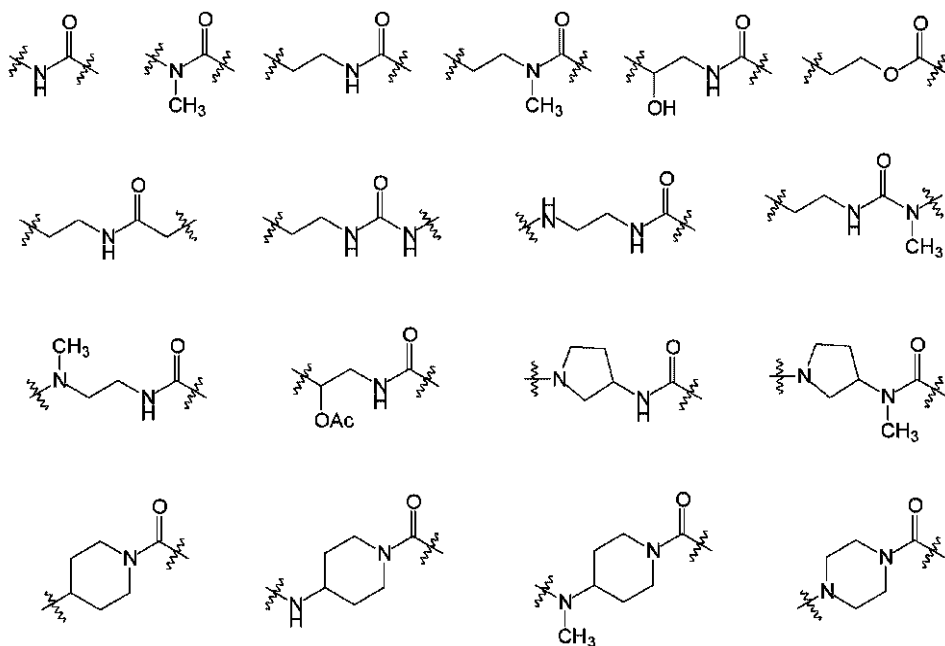
式 (I) の一実施形態では、 x は 1 または 2 であり、 R_3 は出現毎に $-OH$ または C_{1-4} アルキル $-OH$ である。 10

【0026】

式 (I) の一実施形態では、 L_1 は、少なくとも 1 個の N または O ヘテロ原子を有するヘテロアルキレンリンカーであり、ヘテロアルキレンは直鎖であっても環状であってもよく、任意選択でオキシ、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく、より詳細には、以下：

【0027】

【化 5】



20

30

のうちの 1 つである。

【0028】

式 (I) の一実施形態では、 B は、非芳香族炭素環であり、より詳細にはシクロヘキシルである。

【0029】

式 (I) の一実施形態では、 B は、芳香族炭素環であり、より詳細にはアリールである。 40

【0030】

式 (I) の一実施形態では、 B は、フェニルまたはナフチルである。

【0031】

式 (I) の一実施形態では、 B は、フェニルである。

【0032】

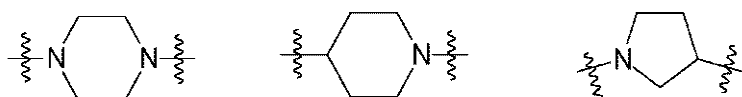
式 (I) の一実施形態では、 B は、非芳香族複素環である。

【0033】

式 (I) の一実施形態では、 B は、ピペラジニル、ピペリジニル (piperidinyl) または 50

ピロリジニルであり、より詳細には、以下：

【化 6】

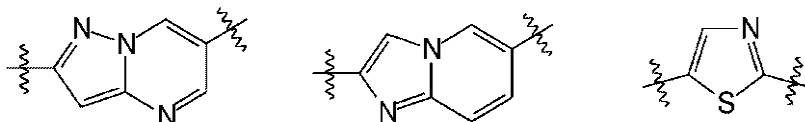


のうちの 1 つである。

【 0 0 3 4 】

式 (I) の一実施形態では、B は、芳香族複素環であり、より詳細には、

【化 7】



10

である。

【 0 0 3 5 】

式 (I) の一実施形態では、y は 0 であり、R₄ は存在しない。

【 0 0 3 6 】

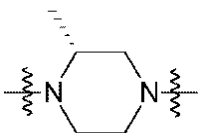
式 (I) の一実施形態では、y は 1 であり、R₄ はメチルである。

【 0 0 3 7 】

式 (I) の一実施形態では、B はピペラジニルであり、y は 1 であり、R₄ はメチルで
あり、より詳細な実施形態では、そのような部分は、以下の構造：

20

【化 8】



を有する。

【 0 0 3 8 】

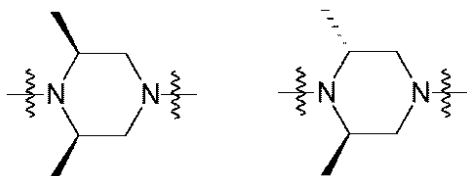
式 (I) の一実施形態では、y は 2 であり、R₄ は両方の出現においてメチルである。

【 0 0 3 9 】

式 (I) の一実施形態では、B はピペラジニルであり、y は 2 であり、R₄ は両方の出
現においてメチルであり、より詳細な実施形態では、そのような部分は、以下の構造：

30

【化 9】



の 1 つを有する。

【 0 0 4 0 】

式 (I) の一実施形態では、L₂ は、存在しない。

40

【 0 0 4 1 】

式 (I) の一実施形態では、L₂ は、- O - である。

【 0 0 4 2 】

式 (I) の一実施形態では、L₂ は、- OCH₂ - である。

【 0 0 4 3 】

式 (I) の一実施形態では、C は、芳香族 5 ~ 12 員炭素環または複素環である。

【 0 0 4 4 】

式 (I) の一実施形態では、C は、芳香族炭素環であり、より詳細にはアリールである

50

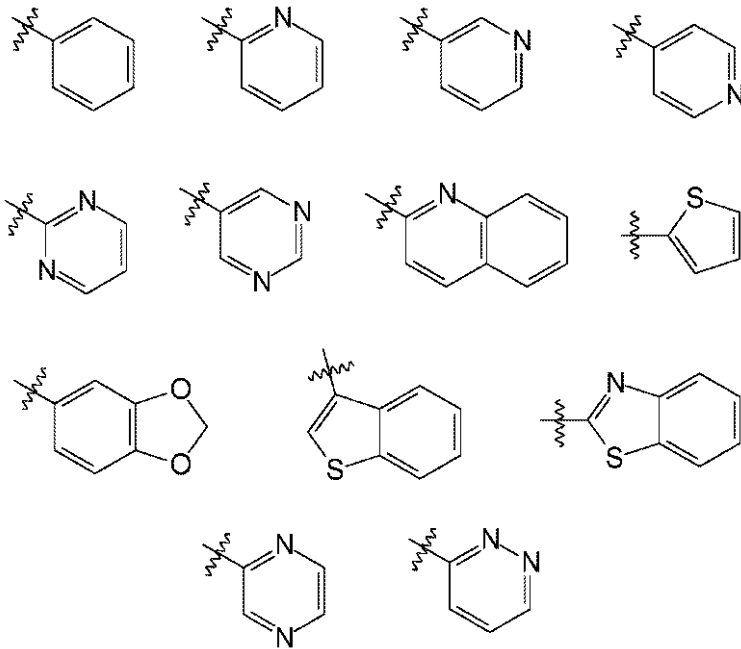
【 0 0 4 5 】

式 (I) の一実施形態では、C は、フェニルである。

【 0 0 4 6 】

式 (I) の一実施形態では、C は、芳香族複素環であり、より詳細には、以下：

【 化 1 0 】



10

20

のうちの1つである。

【 0 0 4 7 】

式 (I) の一実施形態では、z は 0 であり、R₅ は存在しない。

【 0 0 4 8 】

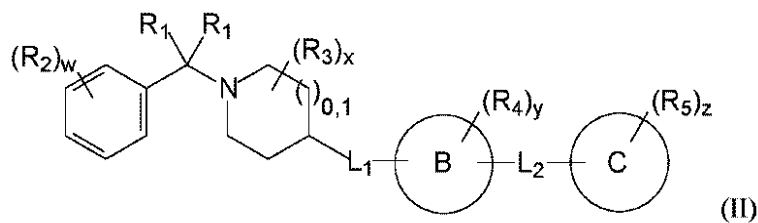
式 (I) の一実施形態では、z は 1、2 または 3 であり、R₅ は出現毎に独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁~4 アルキル)、-N(C₁~4 アルキル)₂、-CN、ハロ、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-OH、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシまたは C₁~4 ハロアルコキシである。

30

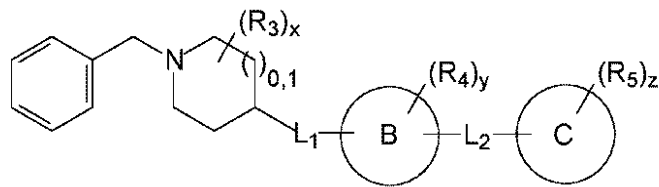
【 0 0 4 9 】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (II) または (III) :

【 化 1 1 】



(II)



(III)

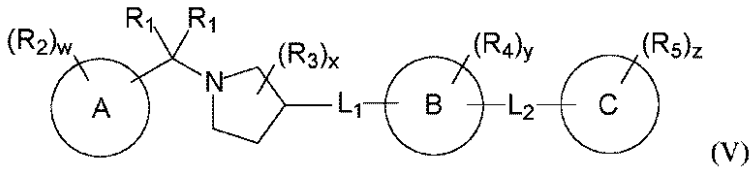
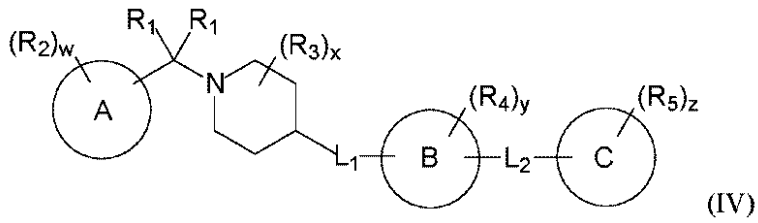
40

の構造を有する化合物が提供される

【 0 0 5 0 】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (IV) または (V) :

【化 1 2】



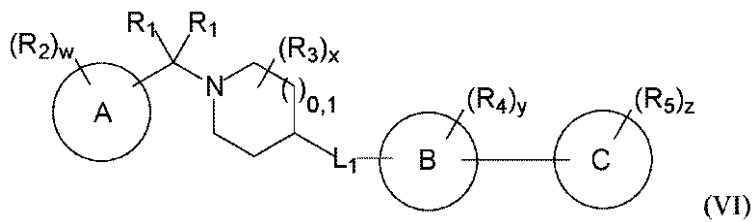
10

の構造を有する化合物が提供される。

【 0 0 5 1】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (V I) :

【化 1 3】



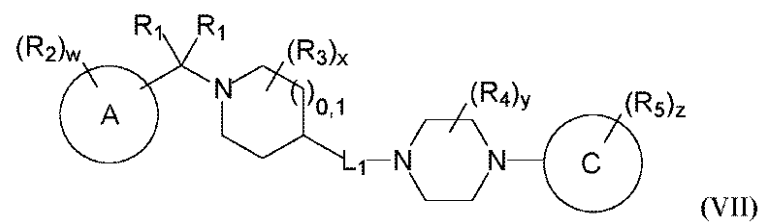
20

の構造を有する化合物が提供される

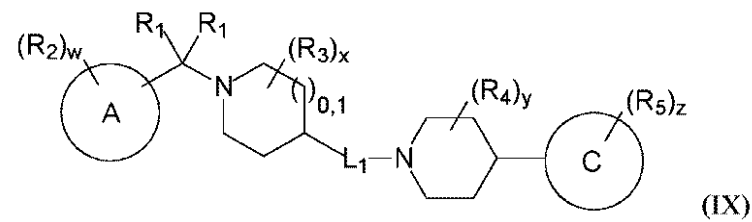
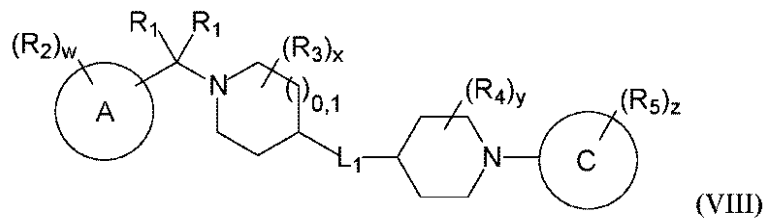
【 0 0 5 2】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (V I I)、(V I I I) または (I X) :

【化 1 4】



30



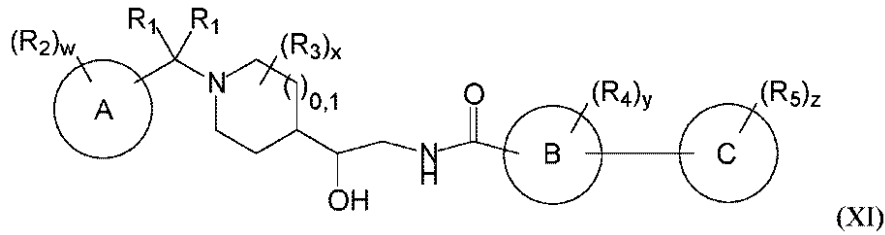
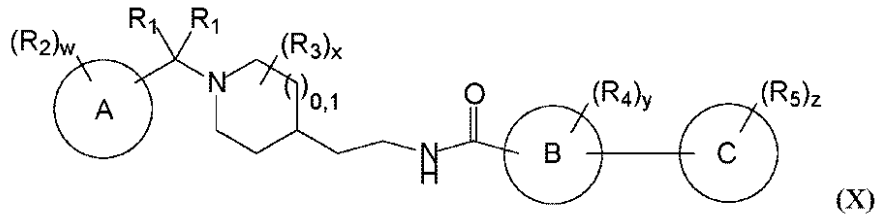
40

の構造を有する化合物が提供される。

【 0 0 5 3】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (X) または (X I) :

【化 1 5】



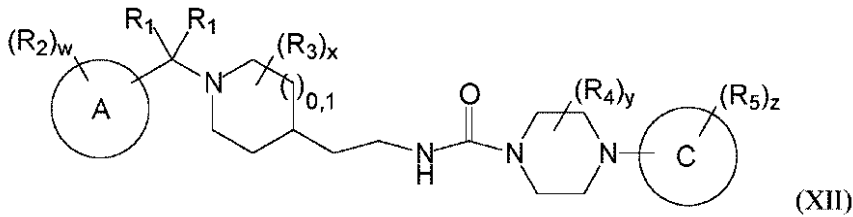
10

の構造を有する化合物が提供される。

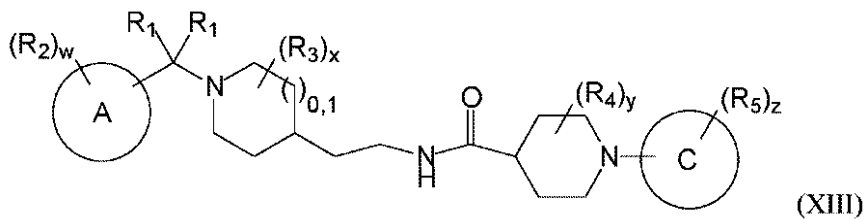
【 0 0 5 4】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (XII)、(XIII) または (XIV) :

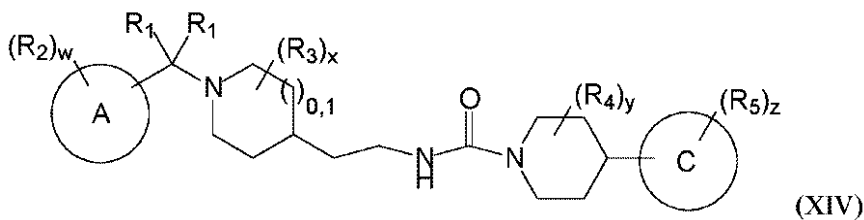
【化 1 6】



20



30



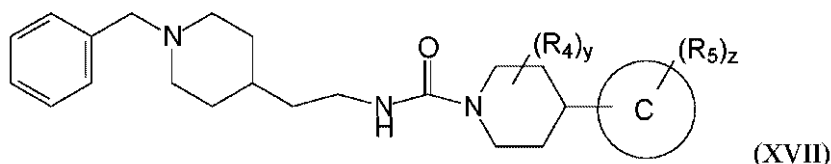
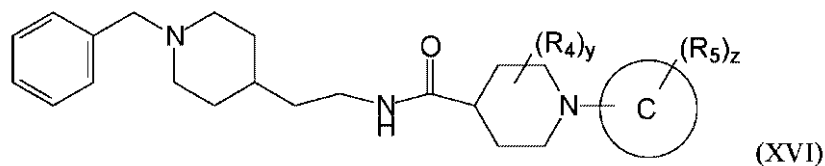
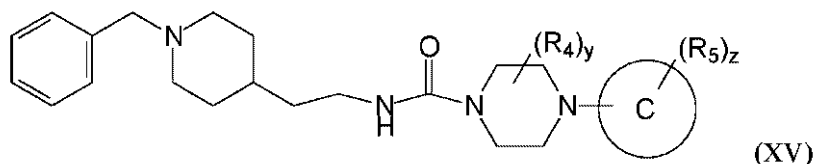
の構造を有する化合物が提供される。

【 0 0 5 5】

式 (I) の一実施形態では、以下の式 (XV)、(XVI) または (XVII) :

40

【化 17】



の構造を有する化合物が提供される。

【0056】

一実施形態では、 y が 0 である、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の化合物が提供される。

【0057】

一実施形態では、 y が 1 または 2 であり、 R_4 が出現毎に C_{1-4} アルキルである、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の化合物が提供される。

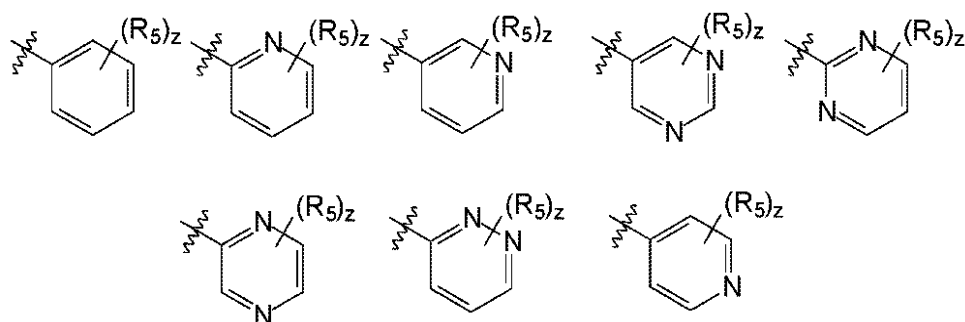
【0058】

一実施形態では、 y が 1 または 2 であり、 R_4 が出現毎にメチルである、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の化合物が提供される。

【0059】

一実施形態では、 $-C(R_5)_z$ が、以下：

【化 18】



のうちの 1 つである、式 (XV)、(XVI) または (XVII) の化合物が提供される。

【0060】

直前で言及した $-C(R_5)_z$ 基の一実施形態では、 z は 0 であり、 R_5 は存在しない。

【0061】

直前で言及した $-C(R_5)_z$ 基の一実施形態では、 z は 1、2 または 3 であり、 R_5 は出現毎に独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C \equiv N$ 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル- OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルコキシである。

【0062】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の化合物 (イオン m/z の計算値を括弧内

10

20

30

40

50

に表す) :

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - シアノピラジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 2 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 2 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 2 . 3) ;

10

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 0 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - シアノ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 9 2 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 7 1 . 3) ;

20

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 7 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 7 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - 4 - (4 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 8 6 . 3) ;

30

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 7 0 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド 5 0 5 . 3

(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 5 3 . 3) ;

40

(2 R , 6 S) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 7 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 7 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 7 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (

50

6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 7 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 6 7 . 3) ;

(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 8 9 . 3) ;

(2 R , 6 S) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 0 3 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 0 3 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピラジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 0 3 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [6 - (ジフルオロメトキシ) ピリダジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 0 3 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 0 3 . 3) ;

(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチル - 4 - [5 - (トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 0 7 . 3) ;

(2 R , 6 S) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [5 - (トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 2 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [5 - (トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 2 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [5 - (トリフルオロメトキシ) ピラジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 2 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [6 - (トリフルオロメトキシ) ピリダジン - 3 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 2 1 . 3) ;

(2 R , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [2 - (トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (5 2 1 . 3) ;

N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 3 9 . 3) ;

N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 7 5 . 3) ; および

N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [5 - (トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (4 9 2 . 2) のうちの1つまたは複数である。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

更により詳細な実施形態では、式 I の具体的な化合物は、本明細書の表 1 ~ 19 に列挙される通りである。

【0064】

他の実施形態では、式 I の化合物、例えば本明細書に記載の具体的な化合物（例えば表 1 ~ 19 を参照）の 1 つまたは複数と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0065】

別の実施形態では、細胞と、式 I の化合物、例えば本明細書に記載の具体的な化合物とを、細胞と化合物との相互作用を可能にするために十分な時間および適切な条件下、接触させることを含む、細胞におけるムスカリン受容体と拮抗するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、細胞は、本明細書に開示の化合物を用いた処置を必要とする対象内の細胞である。例えば、対象は、神経学的疾患、状態または障害、例えば、認知および運動神経学的疾患、状態および障害を有しうるまたは発症するリスクがありうる。ある特定の実施形態では、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、および統合失調症に関連する認知機能障害；パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、舞蹈病、レボドパ誘発性ジスキネジア、脳性麻痺および進行性核上性麻痺、ならびにハンチントン病に関連する舞蹈病を含むハンチントン病を予防する（すなわち、発生の可能性を減少させる）または処置するための方法が提供される。医療または神経学分野の当業者は、前述の神経学的疾患の多くが、認知機能障害および運動機能障害の両方またはそれらに伴う困難を有することを容易に理解する。

【0066】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるとき、逆のことが指定されない限り、以下の用語は、示された意味を有する。

【0067】

本明細書で命名されたある特定の化学基は、示された化学基で見られる炭素原子の総数を示す簡略表記が前に置かれている。例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、合計で 1 ~ 4 個の炭素原子を有する下記に定義されるアルキル基を記載し、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキルは、合計で 4 ~ 12 個の炭素原子を有する下記に定義されるシクロアルキルアルキル基を記載する。簡略表記における炭素の合計数は、記載された基の置換基に存在しうる炭素を含まない。例えば、以下の用語は、示された意味を有する。

【0068】

「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアルキルラジカルを指す。 $C_1 \sim C_6$ アルキルラジカルは、任意選択で、アルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、1 ~ 4 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアルキルラジカルを指す。 $C_1 \sim C_4$ アルキルラジカルは、任意選択で、アルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0069】

「 $C_2 \sim C_4$ アルケニル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアルケニルラジカルを指す。 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニルラジカルは、任意選択で、アルケニル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0070】

「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアルキニルラジカルを指す。 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニルラジカルは、任意選択で、アルケニル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0071】

「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ」は、1 ~ 12 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアルコキシラジカルを指す。 $C_1 \sim C_4$ アルコキシラジカルのアルキル部は、任意選択で、アルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0072】

「 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する下記に定義され

10

20

30

40

50

るアルコキシアルキルラジカルを指す。C₂ ~ C₆ アルコキシアルキルラジカル各アルキル部は、任意選択で、アルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0073】

「C₇ ~ C₁₂ アラルキル」は、7 ~ 12 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアラルキル基を指す。C₇ ~ C₁₂ アラルキルラジカルのアリール部は、任意選択で、アリール基について下記に記載されるように置換されていてもよい。C₇ ~ C₁₂ アラルキルラジカルアルキル部は、任意選択で、アルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0074】

「C₇ ~ C₁₂ アラルケニル」は、7 ~ 12 個の炭素原子を含有する下記に定義されるアラルケニル基を指す。C₇ ~ C₁₂ アラルケニルラジカルアリール部は、任意選択で、アリール基について下記に記載されるように置換されていてもよい。C₇ ~ C₁₂ アラルケニルラジカルアルケニル部は、任意選択で、アルケニル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0075】

「C₃ ~ C₁₂ シクロアルキル」は、3 ~ 12 個の炭素原子を有する下記に定義されるシクロアルキルラジカルを指す。C₃ ~ C₁₂ シクロアルキルラジカルは、任意選択で、シクロアルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0076】

「C₄ ~ C₁₂ シクロアルキルアルキル」は、4 ~ 12 個の炭素原子を有する下記に定義されるシクロアルキルアルキルラジカルを指す。C₄ ~ C₁₂ シクロアルキルアルキルラジカルは、任意選択で、シクロアルキルアルキル基について下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0077】

上記に加えて、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるとき、逆のことが指定されない限り、以下の用語は、示された意味を有する。

【0078】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1 ~ 12 個の炭素原子、1 ~ 8 個の炭素原子、または 1 ~ 6 個の炭素原子、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合している直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカルを指し、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル (iso - プロピル)、n - ブチル、n - ペンチル、1, 1 - ジメチルエチル (t - ブチル)、3 - メチルヘキシル、2 - メチルヘキシルなどを指す。

【0079】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの二重結合を含有し、2 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 2 ~ 8 個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合している直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカル基を指し、例えば、エテニル、プロパ - 1 - エニル、ブタ - 1 - エニル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニルなどを指す。

【0080】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含有せず、1 ~ 12 個の炭素原子、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する、分子の残部とラジカル基とを連結する直鎖または分岐の二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n - ブチレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を通じて分子の残部に結合しており、単結合を通じてラジカル基に結合している。分子の残部へのおよびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、鎖内の 1 個の炭素を通じてでもよく、任意の 2 個の炭素を通じてでもよい。

【0081】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、少なく

10

20

30

40

50

とも1つの二重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する、分子の残部とラジカル基とを連結する直鎖または分岐の二価炭化水素鎖を指し、例えば、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどを指す。アルケニレン鎖は、単結合を通じて分子の残部に結合しており、二重結合または単結合を通じてラジカル基に結合している。分子の残部へのおよびラジカル基へのアルケニレン鎖の結合点は、鎖内の1個の炭素を通じてでもよく、任意の2個の炭素を通じてでもよい。

【0082】

「カルボシクリル」は、3～18個の炭素原子からなる安定な3～18員の芳香族環または非芳香族環ラジカルを指す。本明細書で他に具体的に示されない限り、カルボシクリルラジカルは、縮合環または架橋環系を含みうる単環式、二環式、三環式または四環式環系でありえ、部分的または全体的に飽和していてもよい。非芳香族カルボシクリルラジカルとしてはシクロアルキルが挙げられ、芳香族カルボシクリルラジカル (radicals) としてはアリールが挙げられる。

10

【0083】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、縮合環または架橋環系を含んでもよく、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、単結合によって分子の残部に結合している安定な非芳香族単環式または多環式炭化水素ラジカルを指す。単環式ラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル (cycloheptyl) およびシクロオクチルが挙げられる。多環式ラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ-[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

20

【0084】

「アリール」は、水素と、6～18個の炭素原子と、少なくとも1つの芳香族環とを含む炭化水素環系ラジカルを指す。アリールラジカルは、縮合環または架橋環系を含みうる単環式、二環式、三環式または四環式環系でありうる。アリールラジカルとしては、限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s - インダセン、s - インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンから誘導されるアリールラジカルが含まれる。アリールは、一実施形態ではフェニルまたはナフチルであり、別の実施形態ではフェニルである。

30

【0085】

「ヘテロシクリル」は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子とからなる安定な3～18員芳香族または非芳香族環ラジカルを指す。本明細書で他に具体的に示されない限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合環または架橋環系を含みうる単環式、二環式、三環式または四環式環系でありえ、ヘテロシクリルラジカル内の窒素、炭素または硫黄原子は任意選択で酸化されていてもよく、窒素原子は、任意選択で四級化されていてもよく、ヘテロシクリルラジカルは部分的または全体的に飽和していてもよい。芳香族ヘテロシクリル (heterocyclyl) ラジカルの例は、ヘテロアリールの定義において下記で列挙される (すなわち、ヘテロアリールはヘテロシクリルのサブセットである)。非芳香族ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾロピリミジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジナニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが

40

50

挙げられる。

【 0 0 8 6 】

「ヘテロアリアル」は、水素原子と、1～13個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香族環を含む5～14員環系ラジカルを指す。本発明の目的のために、ヘテロアリアルラジカルは、縮合環または架橋環系を含みうる単環式、二環式、三環式または四環式環系でありえ、ヘテロアリアルラジカル内の窒素、炭素または硫黄原子は任意選択で酸化されていてもよく、窒素原子は、任意選択で四級化されていてもよい。例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b] [1 , 4] ジオキセピニル、1 , 4 - ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4 , 6] イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、ベンゾオキサゾリノニル、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1 - オキシドピリジニル、1 - オキシドピリミジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - フェニル - 1 H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジノニル (prymidinonyl)、ピリダジニル、ピロリル、ピリド [2 , 3 - d] ピリミジノニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - オニル、チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル (すなわちチエニル) が挙げられる。

【 0 0 8 7 】

本明細書で他に具体的に示されない限り、上記に定義されるアルキル、アルケニル、アルキレン、アルケニレン、カルボシクリル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルそれぞれの任意選択で、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{41}-OR^{40}$ 、 $-R^{41}-OC(O)-R^{40}$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})_2$ 、 $-R^{41}-C(O)R^{40}$ 、 $-R^{41}-C(O)OR^{40}$ 、 $-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$ 、 $-R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (式中、 t は 1 ~ 2 である)、 $-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$ 、 $-R^{41}-S(O)_tOR^{42}$ (式中、 t は 1 ~ 2 である)、 $-R^{41}-S(O)_pR^{42}$ (式中、 p は 0 ~ 2 である) および $-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$ (式中、 t は 1 ~ 2 である) からなる群から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、ここで R^{40} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、 R^{41} は、それぞれ独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^{42} は、それぞれ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルである。

【0088】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0089】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0090】

「ヒドロキシ」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0091】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0092】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

10

【0093】

「チオキソ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0094】

「トリフルオロメチル」は、 $-CF_3$ ラジカルを指す。

【0095】

「トリフルオロメトキシ」は、 $-OCF_3$ ラジカルを指す。

【0096】

「アシル」は、ラジカル $-C(O)R$ (式中、 R は、本明細書で定義されるアルキル、アラルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである) を指す。 R がメチルであるとき、アシル基はアセチルとも称される。

20

【0097】

「ヘテロアルキレン」または「ヘテロアルキレン鎖」は、炭素と、水素と、 N 、 O および S から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とからなる、分子の残部とラジカル基とを連結する直鎖または分岐の二価炭化水素鎖を指す。

【0098】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ (式中、 R_a は、1~6個の炭素原子を含有する上記に定義されるアルキルまたはハロアルキルラジカルである) のラジカルを指す。代表的アルコキシ基としては、メトキシおよびエトキシが挙げられる。本明細書で他に具体的に示されない限り、アルコキシ基は、任意選択で置換されていてもよい。ハロで置換されているアルコキシは、本明細書でハロアルコキシと呼ばれる場合があり、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシなどが含まれる。

30

【0099】

「ヘテロアルケニレン」または「ヘテロアルケニレン鎖」は、炭素と、水素と、 N 、 O および S から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とからなる、分子の残部とラジカル基とを連結する直鎖または分岐の二価炭化水素鎖を指す。

【0100】

「アラルキル」は、式 $-R_b-R_c$ (式中、 R_b は、上記に定義されるアルキレン鎖であり、 R_c は、上記に定義される1つまたは複数のアリールラジカルである) のラジカルを指し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどを指す。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部は、任意選択で、アルキレン鎖について上記に記載されるように置換されていてもよい。アラルキルラジカルのアリール部は、任意選択で、アリール基について上記に記載されるように置換されていてもよい。

40

【0101】

「シクロアルキルアルキル」は、式 $-R_bR_g$ (式中、 R_b は上記に定義されるアルキレン鎖であり、 R_g は上記に定義されるシクロアルキルラジカルである) のラジカルを指す。アルキレン鎖およびシクロアルキルラジカルは、任意選択で、上記に定義されるように置換されていてもよい。

【0102】

「縮合」は、本発明の化合物の既存の環構造に縮合された、本明細書に記載の任意の環系を指す。縮合環系がヘテロシクリルまたはヘテロアリールであるとき、縮合環系の一部

50

となる既存の環構造における任意の炭素が窒素で置き換えられていてもよい。

【0103】

「ハロ」は、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0104】

「ハロアルキル」は、上記に定義される1つまたは複数のハロラジカルによって置換されている、上記に定義されるアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチル、3 - ブromo - 2 - フルオロプロピル、1 - ブromoメチル - 2 - ブromoエチルなどを指す。ハロアルキルラジカルのアルキル部は、任意選択で、アルキル基について上記に定義されるように置換されていてもよい。

10

【0105】

「ハロアルケニル」は、上記に定義される1つまたは複数のハロラジカルによって置換されている、上記に定義されるアルケニルラジカルを指す。ハロアルキルラジカルのアルケニル部は、任意選択で、アルケニル基について上記に定義されるように置換されていてもよい。

【0106】

「ハロアルコキシ」は、上記に定義される1つまたは複数のハロラジカルによって置換されている、上記に定義されるアルコキシラジカルを指し、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、3 - ブromo - 2 - フルオロプロピルオキシなどを指す。ハロアルコキシラジカルのアルコキシ部は、任意選択で、アルコキシ基について上記に定義されるように置換されていてもよい。

20

【0107】

「N - ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有する上記に定義されるヘテロシクリルラジカルを指す。N - ヘテロシクリルラジカルは、任意選択で、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように置換されていてもよい。

【0108】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 - $R_b R_h$ (式中、 R_b は上記に定義されるアルキレン鎖であり、 R_h は上記に定義されるヘテロシクリルラジカルである) のラジカルを指し、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは窒素原子でアルキルラジカルに結合していてもよい。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、任意選択で、アルキレン鎖について上記に定義されるように置換されていてもよい。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部は、任意選択で、ヘテロシクリル基について上記に定義されるように置換されていてもよい。

30

【0109】

「N - ヘテロアリール」は、少なくとも1個の窒素を含有する上記に定義されるヘテロアリールラジカルを指し、ここで、分子の残部へのヘテロアリールラジカルの結合点は、ヘテロアリールラジカル内の窒素原子を通じる。N - ヘテロアリールラジカルは、任意選択で、ヘテロアリールラジカルについて上記に記載されるように置換されていてもよい。

【0110】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 - $R_b R_i$ (式中、 R_b は上記に定義されるアルキレン鎖であり、 R_i は上記に定義されるヘテロアリールラジカルである) のラジカルを指す。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部は、任意選択で、ヘテロアリール基について上記に定義されるように置換されていてもよい。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖部は、任意選択で、アルキレン鎖について上記に定義されるように置換されていてもよい。

40

【0111】

「ヒドロキシアルキル」は、式 - $R_b OH$ (式中、 R_b は、上記に定義されるアルキレン鎖である) のラジカルを指す。- OH基は、アルキレン鎖のいずれの炭素に結合していてもよい。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖部は、任意選択で、アルキレ

50

ン鎖について上記に定義されるように更に置換されていてもよい。

【0112】

本明細書に記載の化合物は、一般的に、遊離の酸または遊離の塩基として使用されうる。代替的に、化合物は、酸または塩基付加塩の形態で使用されうる。遊離アミノ化合物の酸付加塩は、当技術分野で周知の方法によって調製することができ、有機および無機酸から形成されることができる。適切な有機酸としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、桂皮酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸、およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。適切な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、および硝酸が挙げられる。カルボキシレートアニオンと形成する塩が含まれた塩基付加塩には、アルカリ金属およびアルカリ土類金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、バリウムおよびカルシウム）ならびにアンモニウムイオンおよびその置換誘導体（例えば、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウムなど）から選択されるものなどの有機および無機カチオンで形成される塩が含まれる。したがって、本明細書に記載の化合物の用語「薬学的に許容される塩」は、任意および全ての許容される塩形態を包含することが意図されている。

10

【0113】

本明細書に記載の化合物は、時にアニオン種として示される場合もある。当業者は、これらの化合物が等モル比のカチオンと存在することを認識する。例えば、化合物は、完全にプロトン化した形態、またはナトリウム、カリウム、アンモニウムなどの塩の形態、または上記のようないずれかの無機塩基との組合せで存在することができる。1つを超えるアニオン種が示されているとき、アニオン種はそれぞれ、プロトン化された種または塩の種として独立して存在しうる。

20

【0114】

立体異性体に関して、本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数のキラル（または不斉）中心を有する場合があります。したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および、絶対立体化学の観点から（R）-または（S）-として定義されうる他の立体異性体形態を生じうる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有するとき、他に指定されない限り、化合物は、EおよびZの両方の幾何異性体（例えば、cisまたはtrans）を含むことが意図されている。同様に、他に明確に示さない限り、全ての可能な異性体ならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態、ならびに全ての互変異性形態も含むことが意図されている。したがって、様々な立体異性体およびその混合物は、その分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含むことが意図されている。したがって、化合物は、ラセミ体およびラセミ体混合物を含む任意の異性体形態ならびに個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在しうる。

30

【0115】

更に、一部の化合物の結晶形は多形として存在することができ、これらも本明細書で企図されている。更に、一部の化合物は、水または他の有機溶媒と溶媒和物を形成することもできる。そのような溶媒和物は同様に、本明細書に記載の化合物の範囲内に含まれる。

40

【0116】

当業者であれば認識するように、前述の化合物のいずれも放射性同位体を組み込むことができる。したがって、1個または複数の原子が自然界に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている本明細書に記載の化合物と合致する同位体標識化合物の使用も意図されている。これらの化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、限定されないが、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。ある特定の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれ

50

た化合物も、薬物または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム水素 (^3H) および炭素 - 14 (^{14}C) 同位体が、調製の容易性および検出性に起因して特に好ましい。ジュウテリウム (^2H) などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば *in vivo* 半減期の増加または必要な用量の減少によるある特定の治療学的利点をもたらすことができ、したがって一部の環境において好ましい場合がある。この目的のために、水素 (H) または炭素 (C) などの元素への言及は、その元素の全ての同位体を包含することが意図されている。したがって、 H への言及は、 ^1H (プロチウム)、 ^2H (ジュウテリウム) および ^3H (トリチウム) を包含し、 C への参照は、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C を包含する。例えば、両方の R_1 基が ^2H (ジュウテリウム) である式 (I) の化合物は、 R_1 が一実施形態において水素 (H) であることに言及することにより、本発明の範囲内に包含される。同位体標識化合物は、一般的に、当技術分野で慣用的に実施される手順を実行することによって調製することができる。

10

【0117】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下でまたは加溶媒分解により、本明細書に記載の生物学的に活性化化合物に変換されうる化合物を示すことが意図される。したがって、用語「プロドラッグ」は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される代謝前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与されるとき不活性でありうるが、*in vivo* で、本明細書に記載の活性化化合物に変換される。プロドラッグは、典型的に、*in vivo* で、例えば血液中での加水分解によって、迅速に変換されて本明細書に記載の親化合物を生じる。プロドラッグ化合物は、哺乳動物生体内において、溶解度、組織適合性、または徐放性の利点をしばしばもたらす (例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985年) 7~9および21~24頁 (Elsevier, Amsterdam) 参照。プロドラッグについての論考は、いずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる Higuchi, T.ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series、14巻および Bioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に示されている。

20

【0118】

用語「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを哺乳動物対象に投与したときに本明細書に記載の活性化化合物を *in vivo* で放出する、共有結合的に結合された任意の担体を含むことも意図されている。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、慣用的な操作または *in vivo* で修飾が切断されて本明細書に記載の親化合物となるように、本明細書に記載の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が、その化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたときに切断されてそれぞれ遊離のヒドロキシ、遊離のアミノ基または遊離のメルカプト基を形成する任意の基に結合されている、本明細書に記載の化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、限定されないが、本明細書に記載の化合物のヒドロキシ、カルボキシ、メルカプトまたはアミノ官能基のエステルおよびアミド誘導体などが挙げられる。

30

【0119】

一般的に、本明細書に記載の反応で使用される化合物は、市販の化学物質および/または化学文献に記載の化合物から出発して、当業者に公知の有機合成技法に従って作製することができる。「市販の化学物質」は、Acros Organics (ピッツバーグ、PA)、Aldrich Chemical (ミルウォーキー、WI; Sigma Chemical および Fluka を含む)、Apin Chemicals Ltd. (ミルトン・パーク、UK)、Avocado Research (ランカシャー、UK)、BDH Inc. (トロント、カナダ)、Bionet (コーンウォール、UK)、Chemservice Inc. (ウエストチェスター、PA)、Crescent Chemical Co. (ホーボーク、NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (ロチェスター、

40

50

NY)、Fisher Scientific Co. (ピッツバーグ、PA)、Fisons Chemicals (レスターシャー、UK)、Frontier Scientific (ローガン、UT)、ICN Biomedicals, Inc. (コスタメサ、CA)、Key Organics (コーンウォール、U.K.)、Lancaster Synthesis (ウィンダム、NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (コーンウォール、U.K.)、Parish Chemical Co. (オレム、UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (ウォーターバリー、CN)、Polyorganix (ヒューストン、TX)、Pierce Chemical Co. (ロックフォード、IL)、Riedel de Haen AG (ハノーファー、ドイツ)、Spectrum Quality Product, Inc. (ニューブランズウィック、NJ)、TCI America (ポートランド、OR)、Trans World Chemicals, Inc. (ロックビル、MD) および Wako Chemicals USA, Inc. (リッチモンド、VA) を含む、標準の商業的供給業者から取得しうる。

10

【0120】

当業者に公知の方法は、様々な参考書およびデータベースを通して特定することができる。本開示の化合物の調製に有用な反応物の合成の詳細を述べている、または調製を記載している文献への言及を示している適切な参考書および論文としては、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」、John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandler ら、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、Academic Press, New York、1983年; H. O. House、「Modern Synthetic Reactions」、第2版、W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif., 1972年; T. L. Gilchrist、「Heterocyclic Chemistry」、第2版、John Wiley & Sons, New York、1992年; J. March、「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」、第4版、Wiley-Interscience, New York、1992年が挙げられる。本開示の化合物の調製に有用な反応物の合成の詳細を述べている、または調製を記載している文献への言及を示している更なる適切な参考書および論文としては、例えば、Fuhrhop, J. および Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」、第2改訂および拡大版 (1994年) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」 (1996年) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」、第2版 (1999年) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」、第4版 (1992年) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (編) 「Modern Carbonyl Chemistry」 (2000年) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」 (1992年) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. ら、「A Guide to Organophosphorus Chemistry」 (2000年) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」、第7版 (2000年) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., 「Intermediate Organic Chemistry」、第2版 (1993年) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; 「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」 (1999年) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X、8巻; 「Organic Reactions」 (1942~2000年) John Wiley & Sons、55巻~、ならびに「Chemistry of Functional Groups」、John Wiley & Sons、73巻が挙げられる。

20

30

40

【0121】

詳細および類似の反応物は、ほとんどの公共および大学の図書館ならびにオンラインデータベースで利用可能なアメリカ化学会のケミカルアブストラクツサービスにより作成された公知の化学物質のインデックスを通じて特定してもよい (更なる詳細については、ア

50

メリカ化学会、Washington、D.C.に問い合わせることができる)。公知であるがカタログで市販されていない化学物質は、カスタム化学物質合成会社によって調製されてもよく、標準的な化学物質供給会社(例えば、上記に列挙した会社)の多くはカスタム合成サービスを提供している。本開示の薬学的塩の調製および選択について参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth、「Handbook of Pharmaceutical Salts」、Verlag Helvetica Chimica Acta、Zurich、2002年である。

化合物の合成

【0122】

詳細な化合物の合成方法は、本明細書の実施例で説明されている。化学分野の当業者は、式Iの化合物、例えば、本明細書に記載の具体的な化合物を、これらの方法によって、もしくは同様の方法によって、または当業者により実施される他の方法によって作製することができる。一般的に、出発成分は市販品から取得することができる。

10

処置方法

【0123】

本明細書において、神経学的状態、疾患または障害、例えば、限定されないが、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、および統合失調症に関連する認知機能障害；パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、舞蹈病、レボドパ誘発性ジスキネジア、脳性麻痺および進行性核上性麻痺、ならびにハンチントン病に関連する舞蹈病を含むハンチントン病を、処置または予防する(すなわち、発生の可能性を減少させる)ための方法が提供される。これらの疾患の一部は認知障害とみなされ(例えば、アルツハイマー病)、他の疾患は神経学的運動疾患/障害とみなされるが、いくつかは、それらに関連する認知および運動の機能障害または状態の両方を有する(例えば、パーキンソン病、ハンチントン病)。

20

【0124】

本明細書に記載の神経学的状態、疾患または障害の処置に関して、ムスカリン受容体アンタゴニスト、例えば選択的M4アンタゴニストの有効性は、医療および臨床分野の当業者によって容易に決定されうる。当業者には周知である、特定の疾患または障害についての適切な診断方法、例えば、健康診断、患者の自己評価、臨床症状の評価およびモニタリング、分析検査および方法、例えば、臨床検査、身体検査および診察手術の実施の1つまたは任意の組合せを、例えば、対象の健康状態および阻害剤の有効性のモニタリングのために使用することができる。本明細書に記載の処置方法の効果は、当技術分野で公知の技法を使用して、例えば、特定の疾患または障害に罹患しているまたはそのリスクがある患者であって、アンタゴニストを含む医薬組成物を受けた患者の症状と、阻害剤で処置されなかった患者またはプラセボ処置を受けた患者の症状との比較を使用して分析することができる。

30

【0125】

医療分野の当業者によって理解されるように、用語「処置する(treat)」および「処置(treatment)」は、対象(すなわち、患者)の疾患、障害または状態の医学的管理を指す(例えば、Stedman's Medical Dictionary参照)。一般的に、適切な用量および処置レジメンは、M4アンタゴニストを、治療上および/または予防上の利益を提供するために十分な量で提供する。本明細書に記載のM4アンタゴニスト化合物(単数または複数)を投与された対象の治療上の利益には、例えば、疾患に関連する所望しない生理学的変化を予防、減速もしくは抑制(軽減)することまたはそのような疾患の拡大もしくは重症度を予防、減速もしくは抑制(軽減)することが目的である臨床的帰結の改善が含まれる。本明細書で論じるように、1つまたは複数のM4アンタゴニストの有効性には、限定されないが、処置される疾患に起因するもしくは関連する症状の寛解、軽減もしくは緩和；症状の発生の減少；生活の質の改善；疾患のない状態の延長(すなわち、対象が疾患の診断がなされる基礎となる症状を提示する可能性または傾向の低下)；疾患の程度の縮小；疾患の状態の安定化(すなわち悪化しない)；疾患の進行の遅延もしくは減速；疾患状態の改良もしくは一次的緩和；検出可能であれ検出不可能であれ(部分的また

40

50

は全体的)鎮静;ならびに/または全生存を含む有益なまたは望ましい臨床結果が含まれる。

【0126】

「処置」は、対象が処置を受けない場合に予想される生存期間と比較して生存期間を延長させることも意味する。処置を必要とする対象には、疾患または障害を既に有している対象、ならびに疾患もしくは障害を有し易いまたは疾患もしくは障害を発症するリスクのある対象、および疾患、状態または障害を予防(すなわち、疾患または障害の発生または再発の可能性を低下)すべき対象が含まれる。

【0127】

本明細書に記載のM4アンタゴニストを用いた処置を必要とする対象(すなわち、患者、個体)は、多動疾患もしくは障害の症状を発症しているまたは多動疾患もしくは障害の症状を発症するリスクのあるヒトまたは非ヒト霊長類もしくは他の動物(すなわち、獣医学的使用)でありうる。処置されうる非ヒト動物としては、哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類(例えば、サル、チンパンジー、ゴリラなど)、齧歯類(例えば、ラット、マウス、スナネズミ、ハムスター、フェレット、ラビット)、ウサギ類、ブタ類(例えば、ブタ、ミニブタ)、ウマ、イヌ、ネコ、ウシ、ゾウ、クマ、ならびに他の家庭用、農業用および動物園動物が挙げられる。

医薬組成物

【0128】

本開示は更に、多動障害を処置するための方法に使用するための、本明細書に記載のM4アンタゴニスト化合物のうちのいずれか1つ(式Iの化合物、例えば、本明細書に記載の具体的な化合物)と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容される賦形剤は、有効成分の活性を妨害しない、生理学および薬学的に適切な、非毒性かつ不活性な物質または成分である:賦形剤は、担体と呼ばれる場合もある。本明細書に記載の製剤化方法および賦形剤は、例示であって、何ら限定的なものでない。薬学的に許容される賦形剤は、薬学分野で周知であり、例えば、Roweら、Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety、第5版、2006年、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro、第21版、Mack Pub. Co.、Easton、PA(2005年))で説明されている。薬学的に許容される賦形剤の例としては、滅菌生理食塩水および生理学的pHのリン酸緩衝食塩水が挙げられる。保存剤、安定化剤、色素、バッファーなどを医薬組成物に加えてもよい。更に、酸化防止剤および懸濁化剤も使用されうる。

【0129】

液体溶液として製剤化される組成物について、許容される担体および/または希釈剤は、食塩水および滅菌水を含み、任意選択で、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、および他の一般的な添加剤を含みうる。組成物は、M4アンタゴニストに加えて、希釈剤、分散剤および界面活性剤、結合剤および滑沢剤を含有する、丸剤、カプセル剤、顆粒剤または錠剤として製剤化されてもよい。当業者は、M4アンタゴニストを、適切な様式で、上掲のRemingtonなどに開示された許容される実施に従って更に製剤化する。

【0130】

投与方法には、本明細書に記載のM4アンタゴニストの、好ましくは上記で論じた医薬組成物の形態での全身投与が含まれる。本明細書で使用されるとき、全身投与には、経口および非経口の投与方法が含まれる。経口投与について、適切な医薬組成物には、散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤およびカプセル剤ならびに液体、シロップ、懸濁液およびエマルジョンが含まれる。これらの組成物は、香料、保存料、懸濁化剤、増粘剤、乳化剤、および他の薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。非経口投与のために、本発明の化合物は、水性注射溶液中で調製することができ、水性注射溶液には、M4アンタゴニストに加えて、バッファー、酸化防止剤、静菌剤、およびそのような溶液で一般的に用いられる他の添加剤を含有させることができる。

【0131】

本明細書に記載の最適用量は、一般的に、実験モデルおよび/または臨床試験を使用して決定される。M4 アンタゴニストの最適用量は、対象の体質量、体重、血液量、または他の個々の特徴に依存しうる。例えば、医療分野の当業者は、対象の状態、すなわち疾患の段階、疾患により引き起こされた症状の重症度、全身の健康状態、ならびに年齢、性別および体重、ならびに医療分野の当業者に明らかな他の因子を考慮しうる。一般的に、一用量に存在する本明細書に記載の化合物の量は、対象の体重 1 kg あたり約 0.1 mg ~ 約 2 mg の範囲である。ある特定の実施形態では、一日用量は、約 10 ~ 150 mg である。有効な治療を提供するために十分な最小用量の使用が通常好ましい。対象は、一般的に、臨床評価によっておよび処置または予防される条件に適切なアッセイを使用して、治療有効性についてモニタリングされてもよく、その方法は当業者が精通しており、本明細書に記載されている。対象に投与される化合物のレベルは、対象由来の生物学的流体、例えば、血液、血液分画（例えば、血漿、血清）および/もしくは尿ならびに/または他の生物学的試料中の化合物のレベルを決定することによってモニタリングされうる。化合物を検出するために当技術分野で実行する任意の方法を、治療レジメンの過程において化合物のレベルを測定するために使用してもよい。

【0132】

M4 アンタゴニストを含む医薬組成物は、時限放出（延長放出、持続放出、制御放出、または遅延放出とも呼ばれる）のために製剤化されてもよい。そのような組成物は、一般的に、周知の技術を使用して調製することができ、例えば、経口、直腸もしくは皮下移植または所望の標的部位での移植により投与することができる。持続放出製剤は、担体マトリックス中に分散させて、および/または速度制御膜によって包囲されたりゼラチン内に含有させて、化合物を含有してもよい。そのような製剤に使用するための賦形剤は生体適合性であり、また生分解性であってもよく、好ましくは、製剤は、比較的一定レベルで活性成分を放出する。持続放出製剤内に含有される活性化合物の量は、移植の部位、放出の速度および予想持続時間ならびに処置または予防される状態の性質に依存する。

【0133】

本明細書に記載の M4 アンタゴニスト化合物のうちの少なくとも 1 つを含む本明細書に記載の医薬組成物は、化合物の有効量を有効に送達させるいくつかの経路のいずれか 1 つによって、必要とする対象に投与されうる。そのような投与経路には、例えば、経口、非経口（例えば、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、空洞内）、経腸、直腸、経鼻、頬内、舌下、筋肉内および経皮が含まれる。

【0134】

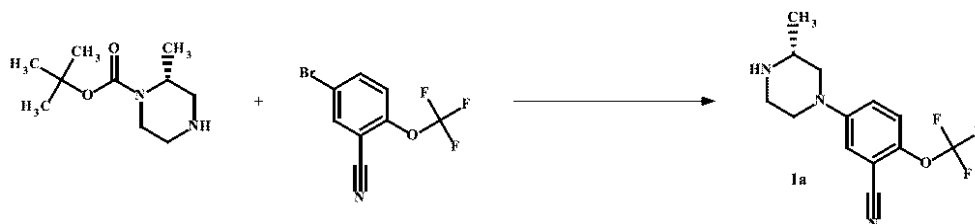
本明細書に記載の化合物の 1 つまたは複数を、通常、経口または注射用量の単位用量で有するキットが提供される。そのようなキットは、単位用量を含む容器、目的の病理学的状態の処置における薬物の使用および付随利益を記載した情報添付文書、ならびに任意選択で組成物の送達のための器具または装置を含みうる。

【実施例】

【0135】

（実施例 1）

【化 19】



ステップ 1A：5 - [(3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル

【0136】

tert - ブチル (2 R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (5 . 0 g 、 25 mmol 、 1 . 0 当量) および 5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル (3 . 8 mL 、 25 mmol 、 1 当量) のトルエン (100 mL) 中の溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド (7 . 2 g 、 75 mmol 、 3 . 0 当量) 、ラセミ体の 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル (1 . 6 g 、 2 . 5 mmol 、 0 . 10 当量) および最後にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2 . 3 g 、 2 . 5 mmol 、 0 . 10 当量) を加え、反応混合物を 100 に終夜加熱した。得られた暗色反応混合物を冷却し、セライトのパッドに通し、真空で濃縮した。シリカゲルカラム (80 g) を乾燥装填し、ヘキサン中 EtOAc の増加濃度勾配 (0 ~ 50 %) を 25 分かけて使用して操作した。クロマトグラフィーにかけた物質をジオキサン (40 mL) に溶解し、ジオキサン中 4 M の HCl の溶液 (10 mL) で処理した。得られた濃厚懸濁液を濃縮し、MeOH に溶解し、MP - カーボネートを加えて塩基性にした。樹脂を除去し、濾液を濃縮して、5 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル 1 a の遊離塩基 (5 . 2 g 、 18 mmol 、 2 ステップで 72 %) をオレンジ色油状物として単離した。

10

【 0137 】

一般的に、この反応は終夜撪拌して完結するが、しかしながら必要であれば、更なる当量の酸および / または若干の加熱 (50) を使用して反応を推進させることができる。

【 0138 】

上記合成スキームを使用して製造される他の化合物は以下を含む：

20

1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン 1 b ；

3 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル 1 c ；

2 - フルオロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル 1 d ；

3 - フルオロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル 1 e ；

1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン 1 f ；

1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン 1 g ；

1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン 1 h ；

(3 R) - 3 - メチル - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペラジン 1 i

；

2 - フルオロ - 5 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル 1 j ；

30

3 - フルオロ - 5 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル 1 k ；

(3 R) - 3 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン 1 l ；

(3 R) - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン 1 m ；

(3 R) - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 3 - メチルピペラジン 1 n ；

(3 R) - 3 - メチル - 1 - [5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン 1 o ；および

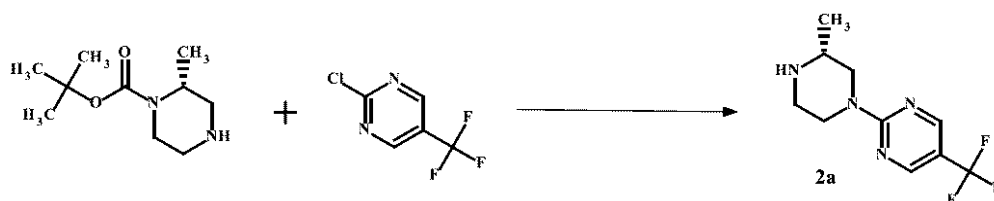
40

(3 R) - 3 - メチル - 1 - [6 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル] ピペラジン 1 p。

【 0139 】

(実施例 2)

【化 20】



ステップ 2 A : 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン

【 0 1 4 0 】

10

tert - ブチル (2 R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 2 g 、 11 . 0 mmol 、 1 . 0 当量) および 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (2 . 0 g 、 11 . 0 mmol 、 1 . 0 当量) の 1 - メチル - 2 - ピロリドン (NMP 、 10 mL) 中の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 . 7 mL 、 44 . 0 mmol 、 4 . 0 当量) を加え、反応混合物を 100 ° に 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc で充分希釈し、ブライン (5 回) で繰り返し洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラム (80 g) を塩化メチレンを使用して装填し、ヘキサン中 EtOAc の増加濃度勾配 (5 ~ 90 %) を使用して 20 分かけて操作した。クロマトグラフィーにかけた物質をジオキサン (25 mL) に溶解し、ジオキサン中 4 M の HCl の溶液 (6 mL) で処理した。得られた濃厚白色懸濁液を濃縮し、MeOH に溶解し、MP - カーボネートを加えて塩基性にした。樹脂を除去し、濾液を濃縮して、2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン 2 a の遊離塩基 (1 . 9 g 、 7 . 6 mmol 、 2 ステップで 69 %) を白色固体として単離した。

20

【 0 1 4 1 】

一般的に、この反応は終夜撹拌して完結するが、しかしながら必要であれば、更なる当量の酸および / または若干の加熱 (50 °) を使用して反応を推進させることができる。

【 0 1 4 2 】

上記合成スキームを使用して製造される他の化合物は以下を含む：

4 - (ジメチルアミノ) - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 b ;

30

2 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 c ;

2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン 2 d ;

2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 e ;

2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 f ;

2 - { 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 g ;

40

2 - { 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 h ;

2 - { 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル } ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 i ;

2 - { 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル } ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2 j ;

5 - クロロ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン 2 k ;

5 - クロロ - 2 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] ピリミジン 2 l ;

50

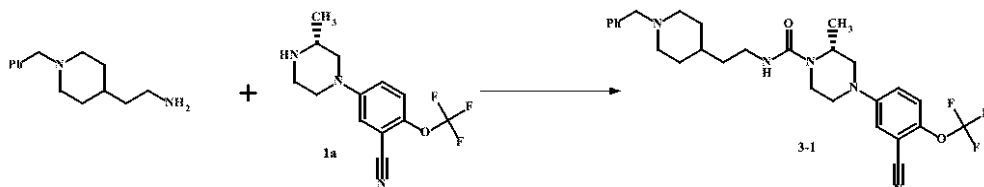
6 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル 2 m ; および

6 - [(3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボニトリル 2 n。

【 0 1 4 3 】

(実施例 3)

【 化 2 1 】



10

ステップ 3 A : (2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [3 - シアノ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 4 4 】

トリホスゲン (2 . 1 g 、 7 . 2 m m o l 、 0 . 4 0 当量) を塩化メチレン (5 0 m L) に溶解し、5 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル 1 a (5 . 2 g 、 1 8 m m o l 、 1 . 0 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 0 m L 、 3 6 m m o l 、 2 . 0 当量) の塩化メチレン (5 0 m L) 中の溶液を室温で滴下添加した。添加が完了した時点で、反応混合物を 1 0 分間撹拌した後、2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミン (4 . 8 g 、 2 2 m m o l 、 1 . 2 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 0 m L 、 3 6 m m o l 、 2 . 0 当量) の塩化メチレン (5 0 m L) 中の溶液を加え、室温で更に 1 時間撹拌した。次いで、反応物を塩化メチレンで更に希釈し、飽和 NH_4Cl で、続いて飽和 NaHCO_3 で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中濃縮した。シリカゲルカラム (8 0 g) を塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 MeOH の増加濃度勾配 (0 ~ 2 0 %) を用いて 2 0 分かけて操作して、(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [3 - シアノ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド 3 - 1 (5 . 2 g 、 9 . 8 m m o l 、 5 4 %) をオレンジ色油状物として得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 3 - 1 (表 1 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m/z 比を提供する。

20

30

【表 1 - 1】

表 1

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
3-1	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	530.2
3-2	(1S)-1-(1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-[(2R)-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル]アミノ)エチルアセテート	522.25
3-3	(2R)-N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	494.2
3-4	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-N,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	478.2
3-5	(2R)-N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	546.2
3-6	(2R)-N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-メトキシエチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	494.2
3-7	(2R)-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-(2-{1-(4-ヨードフェニル)メチル}ピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	656.1
3-8	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	506.2
3-9	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
3-10	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	508.2
3-11	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	464.2
3-12	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	475.2
3-13	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	506.2
3-14	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	490.2
3-15	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	448.2
3-16	(2R)-N-[(2R)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
3-17	(2R)-N-{2-[1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	505.2
3-18	(2R)-N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(3-シ	480.2

10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
	アノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	
3-19	N-{2-[1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
3-20	(2R)-N-{2-[1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	505.2
3-21	(2R)-N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	546.2
3-22	(2R)-N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
3-23	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	461.1

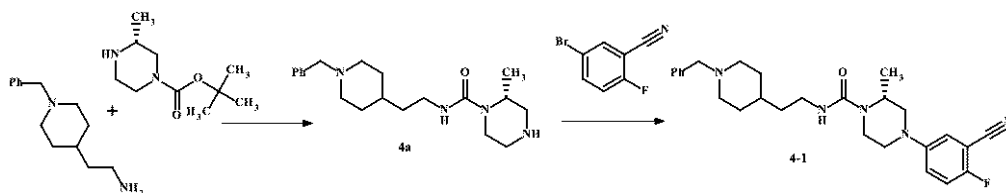
10

【 0 1 4 5 】

(実施例 4)

20

【 化 2 2 】



ステップ 4 A : (2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 4 6 】

30

トリホスゲン (1 . 2 g 、 4 . 0 m m o l 、 0 . 4 0 当量) を塩化メチレン (2 0 m L) に溶解し、tert-ブチル (3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 0 g 、 1 0 m m o l 、 1 . 0 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 6 m L 、 1 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の塩化メチレン (3 0 m L) 中の溶液を室温で滴下添加した。完結した時点で、反応混合物を 1 0 分間撹拌した後、2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミン (2 . 6 g 、 1 2 m m o l 、 1 . 2 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 6 m L 、 1 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の塩化メチレン (3 0 m L) 中の溶液を加えた。室温で撹拌すると、1 時間内に反応が完結した。反応混合物を塩化メチレンで更に希釈し、飽和 NH_4Cl で、続いて飽和 NaHCO_3 で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で濃縮した。シリカゲルカラム (4 0 g) を塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 MeOH の増加濃度勾配 (0 ~ 2 5 %) を用いて 2 0 分かけて操作した。クロマトグラフィーにかけた物質をジオキサン (4 0 m L) に溶解し、ジオキサン中 4 M の HCl の溶液 (5 m L) で処理した。一般的に、この反応は終夜撹拌して完結するが、しかしながら必要であれば、更なる当量の酸および / または若干の加熱 (5 0) を使用して反応を推進させることができる。得られた薄黄色懸濁液を濃縮し、MeOH に溶解し、MP - カーボネートを加えて塩基性にした。

40

【 0 1 4 7 】

樹脂を除去し、濾液を濃縮して、(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド 4 a の遊離塩基 (2 . 0

50

g、5.8 mmol、2ステップで58%)を黄色油状物として単離した。(2S, 6R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)エチル] - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド4bを、同様の手順に従うが、適切に修飾した出発物を用いて製造した。

ステップ4B: (2R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【0148】

(2R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)エチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド4a (20 mg、0.06 mmol、1.0当量)および5 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (12 mg、0.06 mmol、1.0当量)の1:1ジオキサン:トルエン (1 mL)中の溶液に、ナトリウムtert - ブトキシド (17 mg、0.18 mmol、3.0当量)、ラセミ体の2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (3.7 mg、0.006 mmol、0.10当量)および最後にトリス(ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム(0) (5.5 mg、0.006 mmol、0.10当量)を加え、反応混合物を100 で終夜激しく撹拌した。得られた暗色懸濁液を冷却し、HPLCフィルターに通し、真空で濃縮した。粗製物をMeOH (1.5 mL)で処理し、更なるHPLCフィルター(いずれの沈殿物も除去した)に通し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(2R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド4 - 1を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された4 - 1(表2に記載した最初の化合物)および他の化合物に関して観測された(Obs)イオンのm/z比を提供する。

10

20

【表 2 - 1】

表 2

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
4-1	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	464.2
4-2	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	453.3
4-4	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3-メチルフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	460.3
4-5	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	489.2
4-6	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	501.2
4-8	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	452.3
4-9	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	436.3
4-10	(2S)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.2
4-11	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロ-6-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	496.2
4-12	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	490.2
4-13	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	453.3
4-14	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.2
4-15	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	457.2

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)	
4-16	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[3-(トリフルオロ メトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.2	
4-17	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-4-(3,4,5-トリフル オロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	475.2	10
4-18	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-4-[4-(トリフルオロ メトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.2	
4-19	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-フルオロ-6-メチルピリ ジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	454.2	
4-20	(2S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニ ル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	464.2	20
4-21	(2S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロ メトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	530.2	
4-22	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオ ロメトキシ)フェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	523.2	
4-23	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリジン-3-イ ル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	447.2	
4-24	(2S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフル オロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	475.2	30
4-25	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノフェニル)-2-メ チルピペラジン-1-カルボキサミド	446.2	
4-26	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノ-4-メトキシピリ ミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	478.2	
4-27	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-フルオロ-4-メトキシピ リミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	471.2	40
4-28	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-シアノ-4-(ジメチルア ミノ)ピリミジン-2-イル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	491.4	
4-28	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-メトキシフェ ニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	476.3	

【表 2 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
4-30	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	439.2
4-31	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	447.2
4-33	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	457.2
4-34	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	490.3
4-35	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	440.2
4-36	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	475.2
4-37	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	457.2
4-38	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4,6-ジシアノピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	473.2
4-39	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-5-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	476.3
4-40	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(キノリン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	472.3
4-41	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	441.3
4-43	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	464.3
4-44	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	452.2
4-45	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	457.2

10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
4-46	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	440.2
4-47	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド	421.3
4-48	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	458.2
4-49	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	439.2
4-50	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-メチル-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	522.2
4-51	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	452.3
4-52	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
4-53	(2S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	523.2
4-54	(2S,6R)-4-(4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	477.3
4-55	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	466.2
4-56	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	451.3
4-60	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	541.2
4-61	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	440.2
4-62	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(ピリジン-2-イ	422.2

10

20

30

40

【表 2 - 5】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
	ル)ピペラジン-1-カルボキサミド	
4-63	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(5-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	436.3
4-64	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	423.2
4-68	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	446.2
4-69	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	492.2
4-70	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	469.3
4-71	(3S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	475.2
4-72	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	457.25
4-73	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	507.2
4-74	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	461.3
4-75	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4,6-ジシアノピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	473.2
4-76	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	475.2
4-77	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	476.1
4-78	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノ-3-フルオロピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	479.2
4-79	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[2-(トリフルオロ	491.17

10

20

30

40

【表 2 - 6】

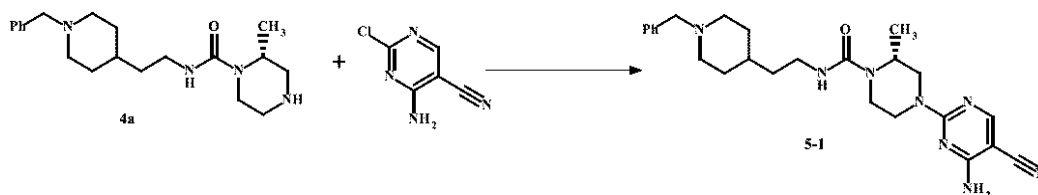
化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
	メチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	
4-80	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-シアノピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	448.15

10

【 0 1 4 9】

(実施例 5)

【化 2 3】



20

ステップ 5 A : (2 R) - 4 - (4 - アミノ - 5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 5 0】

(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド 4 a (0 . 2 0 g 、 0 . 5 8 m m o l 、 1 . 0 当量) および 4 - アミノ - 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボニトリル (0 . 9 0 g 、 0 . 5 8 m m o l 、 1 . 0 当量) の N M P (2 m L) 中の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 8 m L 、 2 . 3 m m o l 、 4 . 0 当量) を加え、反応混合物を 1 0 0 に 1 時間加熱した。場合によっては、より低温またはより長い反応時間を使用した。反応混合物を冷却し、E t O A c で充分希釈し、ブライン (3 回) で繰り返し洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラム (2 4 g) を塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 2 0 %) を使用して 2 0 分かけて操作して、(2 R) - 4 - (4 - アミノ - 5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド 5 - 1 (0 . 1 4 g 、 0 . 3 1 m m o l 、 5 3 %) を灰白色泡状物として得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 5 - 1 (表 3 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

30

【表 3 - 1】

表 3

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
5-1	(2R)-4-(4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチルペラジン-1-カルボキサミド	463.2
5-2	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルペラジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボン酸	467.2
5-3	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4,5-ジクロロピリミジン-2-イル)-2-メチルペラジン-1-カルボキサミド	491.1
5-4	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-{5-シアノ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}-2,6-ジメチルペラジン-1-カルボキサミド	559.2
5-5	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロ-6-シアノピリミジン-2-イル)-2-メチルペラジン-1-カルボキサミド	482.2
5-6	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(トリフルオロピリミジン-2-イル)ペラジン-1-カルボキサミド	477.2
5-7	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-{5-シアノ-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}-2-メチルペラジン-1-カルボキサミド	545.2
5-8	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ペラジン-1-カルボキサミド	491.2
5-9	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチルペラジン-1-カルボキサミド	475.2
5-10	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-ブromo-4-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルペラジン-1-カルボキサミド	537.1
5-11	メチル 2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルペラジン-1-イル]-6-クロロピリミジン-4-カルボキシレート	515.1
5-12	メチル 2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルペラジン-1-イル]-6-メチルピリミジン-4-カルボキシレート	495.2
5-13	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イ	448.3

10

20

30

40

【表 3 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
	ル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	
5-14	(2S,6R)-4-(4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	477.3
5-15	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-シアノ-4-(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	491.4
5-16	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	478.2
5-17	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	492.2
5-18	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	471.2
5-19	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	455.25
5-20	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.3
5-21	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-シアノ-4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	491.3
5-22	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	457.2
5-23	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-シアノ-4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	477.2
5-24	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	477.15
5-25	(3S)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	464.2
5-26	(2R)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	464.2
5-27	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[5-(ト	505.1

10

20

30

40

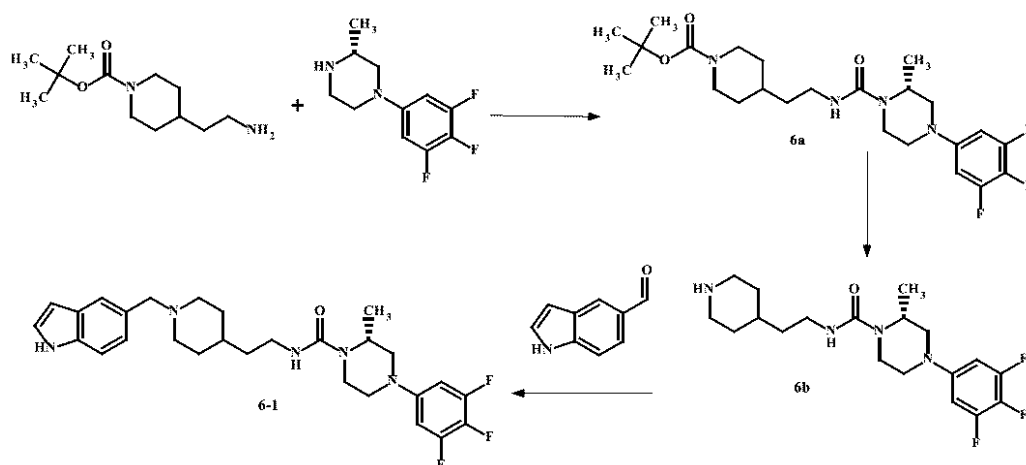
【表 3 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
	リフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	
5-28	(2R,6S)-4-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N-[2-(1-ベンジル ピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	520.1
5-29	(2R)-4-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N-[2-(1-ベンジル ピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	506.1
5-30	4-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N-[2-(1-ベンジルピペリ ジン-4-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキサミド	492.1
5-31	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-ブromoピリミジン-2- イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	501.2
5-32	(2R)-4-(4-アミノ-5-クロロピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	472.0
5-33	4-(4-アミノ-5-クロロピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エ チル]ピペラジン-1-カルボキサミド	458.0
5-34	4-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル]ピペラジン-1-カルボキサミド	442.0

【 0 1 5 1】

(実施例 6)

【化 2 4】



ステップ 6 A : (2 R) - 2 - メチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] -
4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 5 2】

トリホスゲン (1 . 3 g 、 4 . 4 m m o l 、 0 . 4 0 当量) を塩化メチレン (3 0 m L) に溶解し、 (3 R) - 3 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラ

ジン 1 l (2 . 5 g 、 1 1 m m o l 、 1 . 0 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 6 m L 、 2 2 m m o l 、 2 . 0 当量) の塩化メチレン (3 0 m L) 中の溶液を室温で滴下添加した。添加が完了した時点で、反応混合物を 1 0 分間撹拌した後、tert - ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 9 g 、 1 3 m m o l 、 1 . 2 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 6 m L 、 2 2 m m o l 、 2 . 0 当量) の塩化メチレン (3 0 m L) 中の溶液を加えた。室温で撹拌すると、1 時間内に反応が完結した。反応混合物を塩化メチレンで更に希釈し、飽和 NH_4Cl で、続いて飽和 NaHCO_3 で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で濃縮し、シリカゲルカラム (4 0 g) 上に装填した。ヘキサン中 EtOAc の増加濃度勾配 (0 ~ 1 0 0 %) で 2 5 分かけて溶出して、tert - ブチル 4 - (2 - { [(2 R) - 2 - メチル - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニル] アミノ } エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 6 a を得た。このクロマトグラフィーにかけた物質をジオキサン (6 0 m L) に溶解し、ジオキサン中 4 M の HCl の溶液 (1 0 m L) で処理した。終夜撹拌した後、得られた薄黄色懸濁液を濃縮し、MeOH に溶解し、MP - カーボネートを加えて塩基性にした。

10

【 0 1 5 3 】

樹脂を除去し、濾液を濃縮して、(2 R) - 2 - メチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド 6 b の遊離塩基 (2 . 2 g 、 5 . 8 m m o l 、 2 ステップで 5 3 %) を茶褐色泡状物として単離した。(2 S , 6 R) - 4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド 6 c を、同様の手順に従うが、適切に修飾した出発物を用いて製造した。

20

ステップ 6 B : (2 R) - N - { 2 - [1 - (1 H - インドール - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - メチル - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 5 4 】

(2 R) - 2 - メチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド 6 b (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 0 M 、 1 当量) および 1 H - インドール - 5 - カルバルデヒド (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 0 M 、 1 当量) の NMP 溶液に、ボラン - ピリジン錯体のエタノール溶液 (0 . 1 0 m L 、 0 . 5 0 M 、 2 当量) を、続いて酢酸 (5 μL) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を MeOH を使用して合計容量 1 m L に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(2 R) - N - { 2 - [1 - (1 H - インドール - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - メチル - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド 6 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 6 - 1 (表 4 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

30

【表 4 - 1】

表 4

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
6-1	(2R)-N-{2-[1-(1H-インドール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	514.2
6-2	(2R)-N-(2-{1-[(4-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	500.2
6-3	(2R)-N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	517.2
6-4	(2R)-N-(2-{1-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	493.2
6-5	(2R)-N-(2-{1-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	493.2
6-6	(2R)-N-{2-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	481.3
6-7	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	476.2
6-8	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(1,2,3-チアジアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	483.2
6-9	(2R)-N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	533.2
6-10	(2R)-N-(2-{1-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	493.2
6-11	1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-{2-[1-(1H-インドール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペリジン-4-カルボキサミド	471.3
6-12	(2R)-2-メチル-N-(2-{1-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	496.2
6-13	(2R)-N-[2-(1-{[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	541.2
6-14	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	489.2
6-15	4-(ベンジルオキシ)-N-(2-{1-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ベンズアミド	447.6
6-16	(2R)-N-(2-{1-[(4-カルバモイルフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	518.17

10

20

30

40

【表 4 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
6-17	(2R)-N-(2-{1-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	511.2
6-18	(2R)-N-(2-{1-[(3-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	500.2
6-19	(2R)-2-メチル-N-(2-{1-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(フェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	557.2
6-20	(2R)-2-メチル-N-[2-(1-{3-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル)ピペリジン-4-イル]エチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	559.2
6-21	(2R)-2-メチル-N-[2-(1-{2-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル)ピペリジン-4-イル]エチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	559.2
6-22	(2R)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-N-(2-{1-[(2,3,4-トリフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	529.1
6-23	(2R)-N-(2-{1-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	511.2
6-24	(2R)-2-メチル-N-[2-(1-{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル}メチル)ピペリジン-4-イル]エチル]-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	559.2
6-25	(2R)-N-(2-{1-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	511.2
6-26	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(チオフェン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	481.2
6-27	(2R)-N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
6-28	(2R)-N-(2-{1-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	511.2
6-29	(2R)-N-(2-{1-[(2-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	500.2
6-30	(2R)-N-(2-{1-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	518.1
6-31	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	492.2
6-32	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	492.2
6-33	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	492.2
6-34	(2R)-N-(2-{1-[(2-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	516.1

10

20

30

40

【表 4 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
6-35	(2R)-2-メチル-N-(2-{1-[(2-メチルフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.2
6-36	(2R)-N-(2-{1-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	509.1
6-37	(2R)-N-(2-{1-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	509.1
6-38	(2R)-N-(2-{1-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	509.2
6-39	(2R)-2-メチル-N-{2-[1-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	492.3
6-40	(2R)-N-(2-{1-[(3-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	516.1
6-41	(2R)-N-(2-{1-[(4-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	516.1
6-42	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)-メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	478.1
6-43	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-[2-(1-{[4-(ジメチルアミノ)-フェニル]メチル}ピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	505.1
6-44	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	476.0
6-45	(2R,6S)-N-(2-{1-[(4-シアノフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	487.0
6-46	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(3-フルオロフェニル)-メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	480.1
6-47	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-{2-[1-(1H-インドール-5-イルメチル)-ピペリジン-4-イル]エチル}-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	501.0
6-48	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	480.0
6-49	(2R,6S)-N-(2-{1-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	535.1
6-50	(2R,6S)-N-{2-[1-(1H-インドール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	544.1
6-51	(2R,6S)-N-(2-{1-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	523.1

10

20

30

40

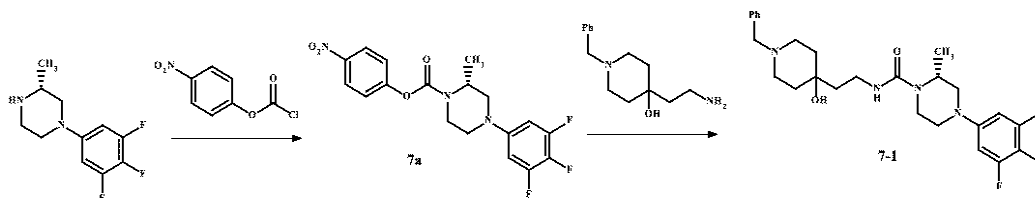
【表 4 - 4】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
6-52	(2R,6S)-N-(2-{1-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	523.0
6-53	(2R,6S)-N-[2-(1-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル]メチル}ピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	548.1
6-54	(2R,6S)-N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	521.1
6-55	(2R,6S)-N-(2-{1-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	523.1
6-56	(2R,6S)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル]エチル]-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	519.1
6-57	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	492.0
6-58	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	464.1
6-59	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(3-メトキシフェニル)-メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	492.1
6-60	(2R,6S)-N-{2-[1-(1-ベンゾフラン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	502.0
6-61	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	463.1
6-62	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	463.1
6-63	4-{[4-(2-{[(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]アミノ}エチル)ピペリジン-1-イル]メチル}フェニル) ボロン酸	506.1
6-64	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	481.1
6-65	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(4-メトキシフェニル)-メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	492.1
6-66	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-(2-{1-[(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	517.0
6-67	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(2-メトキシフェニル)-メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	492.0

【 0 1 5 5 】

(実施例 7)

【化 25】



ステップ 7 A : (2 R) - N - [2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチル - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 5 6 】

(3 R) - 3 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン 1 l (0 . 3 0 g 、 1 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) およびトリエチルアミン (0 . 3 4 m L 、 2 . 6 m m o l 、 2 . 0 当量) の塩化メチレン (2 0 m L) 中の溶液を調製し、0 に冷却した。次いで、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (0 . 2 9 g 、 1 . 4 m m o l 、 1 . 1 当量) を滴下添加し、混合物を 0 で 1 0 分間撹拌した後、氷浴を除去し、更に 1 5 分間撹拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和 NH_4Cl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。塩化メチレン中 MeOH の増加濃度勾配 (0 ~ 1 0 %) を使用するシリカゲルカラム (1 2 g) で精製して、(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチル - 4 - (3 , 4 , 5 - トリ

フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド 7 a (0 . 4 0 g 、 1 . 0 m m o l 、 7 8 %) を黄色油状物として得た。

ステップ 7 B : (3 R) - 3 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン 4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オール

【 0 1 5 7 】

(2 R) - N - [2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - メチル - 4 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド 7 a (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 0 M 、 1 . 0 当量) および 4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オール 1 4 b (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 0 M 、 1 . 0 当量) の NMP 溶液に、トリエチルアミンの NMP 溶液 (0 . 0 5 m L 、 2 . 0 M 、 4 . 0 当量) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を MeOH を使用して合計容量 1 m L に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(3 R) - 3 - メチル - 1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピペラジン 4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オール 7 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 7 - 1 (表 5 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m/z 比を提供する。

10

20

30

【表 5】

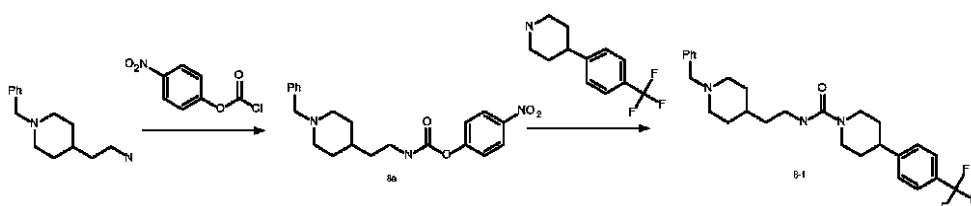
表 5

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
7-1	(2R)-N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
7-2	(2R)-N-{2-[1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	494.2
7-3	(2R)-N-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	531.2
7-4	(2R)-N-[(2R)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	480.3
7-5	(2R)-N-{2-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]エチル}-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	461.2
7-6	(2R)-N-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	476.2
7-7	(2R)-N-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル]-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	491.2
7-8	(2R)-N-{2-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]エチル}-4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	450.2
7-9	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	489.2
7-10	(2R)-N-[(2R)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	546.2
7-11	(2R)-N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	480.2
7-12	(2R)-N-[(2R)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	480.2
7-13	(2R)-N-(2-{[(3R,5R)-1-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ}エチル)-2-メチル-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	520.2

【 0 1 5 8 】

(実施例 8)

【 化 2 6 】



ステップ 8 A : 4 - ニトロフェニル N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバメート

【 0 1 5 9 】

2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミン (0 . 5 0 g、2 . 3 mmol、1 . 0 当量) の塩化メチレン (1 0 mL) 中の溶液を調製し、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (0 . 5 1 g、2 . 5 mmol、1 . 1 当量) およびトリエチルアミン (0 . 6 4 mL、4 . 6 mmol、2 . 0 当量) の冷却した塩化メチレン (1 0 mL、0) 溶液に滴下添加した。反応混合物を塩化メチレンで更に希釈し、飽和 NH_4Cl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空で濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 MeOH の増加濃度勾配 (0 ~ 1 0 %) を用いて操作して、4 - ニトロフェニル N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバメート 8 a (0 . 5 1 g、1 . 0 mmol、5 7 %) を黄色油状物として得た。フェニル N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバメート 8 b を、同様の手順に従うが、適切に修飾した出発物を用いて製造した。

10

ステップ 8 B : N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 0 1 6 0 】

4 - ニトロフェニル N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバメート 8 a (0 . 0 5 mL、0 . 5 0 M、1 当量) および 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン (0 . 0 5 mL、0 . 5 0 M、1 当量) の NMP 溶液に、トリエチルアミンの NMP 溶液 (0 . 0 5 mL、2 . 0 M、4 当量) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を MeOH を使用して合計容量 1 mL に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド 8 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 8 - 1 (表 6 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (Obs) イオンの m/z 比を提供する。

20

【表 6 - 1】

表 6

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
8-1	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド	474.3
8-2	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	491.3
8-3	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド	474.3
8-4	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	440.3
8-5	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	436.1
8-6	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	436.1
8-7	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロ-2-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	466.2
8-8	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	491.3
8-9	1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-[1-(5-ブromoピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-メチル尿素	500.2
8-10	4-(1-ベンゾチオフェン-3-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボキサミド	462.4
8-11	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	441.4
8-12	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	500.2
8-13	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	441.3

10

20

30

40

【表 6 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
8-14	4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボキサミド	463.4
8-15	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	510.1
8-16	1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-{1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-メチル尿素	524.2
8-17	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	475.3
8-18	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	450.23
8-19	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド	490.4
8-20	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	424.2
8-21	1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-3-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-3-イル} 尿素	489.3
8-22	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	450.3
8-23	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド	456.2
8-24	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	436.1
8-25	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	432.3
8-26	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	424.1
8-27	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	432.7

10

20

30

40

【表 6 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
8-28	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	423.4
8-29	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	409.3
8-30	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	445.1
8-31	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[3-(プロパン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド	440.2
8-32	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	424.1
8-33	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド	431.1
8-34	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	425.3
8-35	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	425.45
8-36	4-(4-アセチルフェニル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキサミド	449.2
8-37	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	442.4
8-38	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド	406.3
8-39	1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]尿素	439.4
8-40	3-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[1-(3-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]尿素	446.3
8-41	3-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-フェノキシフェニル)尿素	430.2

10

20

30

40

【表 6 - 4】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
8-42	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	452.2
8-43	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]ピペラジン-1-カルボキサミド	451.2
8-44	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	476.2
8-45	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	433.5
8-46	4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-1-カルボキサミド	447.2
8-47	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	442.3
8-48	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド	460.0

10

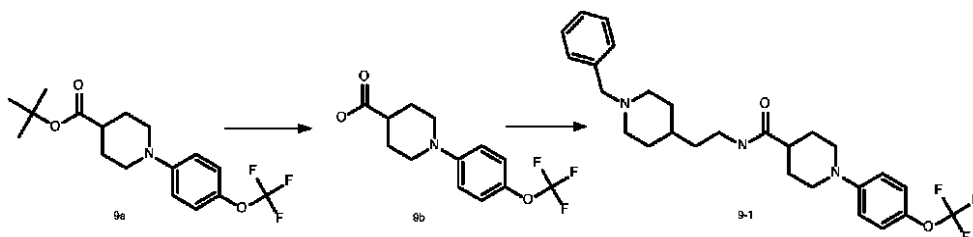
20

【 0 1 6 1】

(実施例 9)

【 化 2 7】

30



ステップ 9 A : 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸

【 0 1 6 2】

40

tert - ブチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (1 . 6 g 、 8 . 7 mmol 、 1 . 0 当量) および 1 - ヨード - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (2 . 5 g 、 8 . 7 mmol 、 1 . 0 当量) のトルエン (100 mL) 中の溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド (2 . 5 g 、 25 mmol 、 3 . 0 当量) 、ラセミ体の 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル (0 . 54 g 、 0 . 87 mmol 、 0 . 10 当量) および最後にトリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (0 . 80 g 、 0 . 87 mmol 、 0 . 10 当量) を加え、反応混合物を 100 に終夜加熱した。得られた暗色反応混合物を冷却し、セライトのパッドに通し、真空で濃縮した。シリカゲルカラム (40 g) を乾式装填し、ヘキサン中 EtOAc の増加濃度勾配 (0 ~ 50 %) を使用して 25 分かけて操作して、tert - ブチル 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ

50

）フェニル〕ピペリジン - 4 - カルボキシレート 9 a を得た。クロマトグラフィーにかけた物質 9 a を塩化メチレン中 20 % TFA (50 mL) に溶解し、60 に終夜加熱した。濃縮し、ヘキサンおよびエーテルから沈澱させることにより固形物を得た。得られた白色固体を真空濾過により集めて、1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 9 b (1.5 g、5.2 mmol、2 ステップで 60 %) を得た。ステップ 9 B : N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 0 1 6 3 】

酸 9 b (0.30 g、1.0 mmol、1.0 当量) および 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミン (0.26 g、1.2 mmol、1.2 当量) の塩化メチレン (5 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (0.41 mL、3.0 mmol、3.0 当量) を、続いて HATU (0.46 g、1.2 mmol、1.2 当量) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl で希釈し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 MeOH の増加濃度勾配 (0 ~ 20 %) を使用して 20 分かけて操作して、N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド 9 - 1 (0.39 g、0.80 mmol、80 %) を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 9 - 1 (表 7 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (Obs) イオンの m/z 比を提供する。

10

20

【表 7 - 1】

表 7

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
9-1	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	490.3
9-2	N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-4-フェニルベンズアミド	411.3
9-3	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	534.3
9-4	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド	454.1
9-5	(2R)-N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	480.2
9-6	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド	501.2
9-7	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド	483.15
9-8	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	506.2
9-9	N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	524.2
9-10	(2R)-N-{2-[(3S)-1-ベンジルピペリジン-3-イル]エチル}-4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	516.2
9-11	N-{2-[1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.2
9-12	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロフェニル)-2-フルオロベンズアミド	451.2
9-13	N-{2-[1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.3

10

20

30

40

【表 7 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
9-14	メチル 4-(4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル} フェニ ル) ベンゾエート	457.25
9-15	N-[(2R)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-1-(3-シアノ 4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	465.2
9-16	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニ ル]ベンズアミド	467.3
9-17	N-(2-{[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル](メチル)アミノ} エチル)-1-[4-(トリ フルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	505.3
9-18	4-クロロ-3-(3-シアノキノリン-2-イル)-N-[(3R)-1-シクロヘキシルピロリジ ン-3-イル]-N-メチルベンズアミド	473.2
9-19	N-[2-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル]-2-[4-(トリフルオロ メトキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド	539.2
9-20	N-{2-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]エチル}-4-クロロ-3-(4-クロロ-6-メ チルピリジン-3-イル)ベンズアミド	468.1
9-21	1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-{1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリ ジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル} ピペラジン	550.2
9-22	N-(2-{[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル](メチル)アミノ} エチル)-1-[3-(トリ フルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	505.3
9-23	N-[1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-N-メチル-1-[4-(トリ フルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	545.3
9-24	N-{2-[1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-(3-シア ノ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	479.2
9-25	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド	523.2
9-26	N-(2-{[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル](メチル)アミノ} エチル)-1-[4-(トリ フルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	505.3
9-27	N-[2-(1-ベンジル-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロ メトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	506.2

10

20

30

40

【表 7 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
9-28	N-(2-([(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]アミノ)エチル)-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	509.2
9-29	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	431.5
9-30	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノフェニル)ベンズアミド	424.3
9-31	N-(2-([(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル](メチル)アミノ)エチル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	505.3
9-32	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド	488.2
9-33	N-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-N-メチル-1-[1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-アミン	545.3
9-34	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-N-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.3
9-35	N-(2-([1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル](メチル)アミノ)エチル)-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	553.3
9-36	3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}プロパンアミド	490.2
9-37	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-ブROMOピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	488.1
9-38	N-(2-([(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル](メチル)アミノ)エチル)-4-フェニルベンズアミド	414.2
9-39	N-(2-([(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル](メチル)アミノ)エチル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド	498.3
9-40	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-フルオロ-4-(4-メチルフェニル)ベンズアミド	431.25

10

20

30

40

【表 7 - 4】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
9-41	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)ベンズアミド	417.3
9-42	1-ベンジル-1-メチル-4-[2-(N-メチル-1-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)エチル]ピペリジン-1-イウム	518.3
9-43	2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]アセトアミド	443.3
9-44	N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	465.2
9-45	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2,6-ジオキソ-1,3-ジプロピル-2,3,6,9-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ベンズアミド	557.3
9-46	N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	506.2
9-47	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	432.3
9-48	N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド	535.2
9-49	N-{2-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	476.3
9-50	3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}プロパンアミド	490.2
9-51	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(4-メトキシフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	484.25
9-52	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	421.3
9-53	N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロプロピル-4-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド	417.2
9-54	N-(2-{[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]アミノ}エチル)-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	491.2

10

20

30

40

【表 7 - 5】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
9-55	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド	405.2
9-56	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[(トリフルオロメチル)スルファニル]ベンズアミド	423.1
9-57	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド	438.1
9-58	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-N-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド	549.2
9-59	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-5-(4-メトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボキサミド	538.2
9-60	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-クロロ-3-(3-シアノキノリン-2-イル)ベンズアミド	509.2
9-61	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	471
9-62	N-{2-[1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.2
9-63	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	509.2
9-64	N-{2-[1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	538.2
9-65	N-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	495.1
9-66	N-{2-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	476.2
9-67	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-クロロ-3-(4-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド	482.2
9-68	N-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド	523.1

10

20

30

40

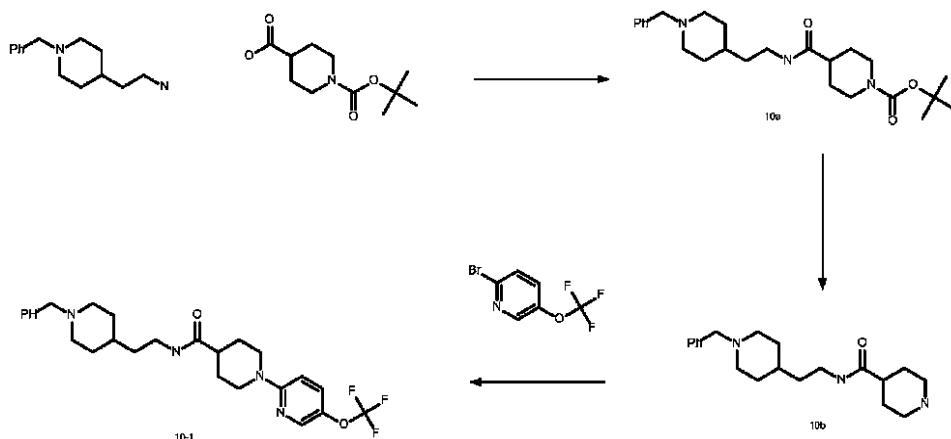
【表 7 - 6】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
9-69	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズ アミド	415.05
9-70	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]ベンズアミド	483.15
9-71	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-1-[4-(トリフルオロ メトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	506.2
9-72	N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	524.2
9-73	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノ-4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-カルボキサミド	449.3
9-74	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリジン-2-イル)-2- メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	429.1
9-75	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリジン-2-イル)- 1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	415.1

【 0 1 6 4 】

(実施例 1 0)

【 化 2 8 】



ステップ 10 A : N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] ピペリジン
- 4 - カルボキサミド

【 0 1 6 5 】

1 - [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 (2 . 0 g 、
8 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量) および 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン
- 1 - アミン (2 . 2 g 、 9 . 6 m m o l 、 1 . 1 当量) の塩化メチレン (2 0 m L) 中
の溶液に、トリエチルアミン (4 . 3 m L 、 2 6 . 1 m m o l 、 3 . 0 当量) を、続いて
H A T U (4 . 0 g 、 1 0 . 4 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、反応物を室温で終夜撹拌

10

20

30

40

50

した。反応混合物を飽和 NH_4Cl で希釈し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 MeOH の増加濃度勾配(0~10%)を使用して20分かけて操作して、*tert*-ブチル4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレート10aを得た。クロマトグラフィーにかけた10aの一部(1.0g、2.3mmol)を塩化メチレン中20%TFA(5mL)に溶解し、50℃に終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、 MeOH に溶解し、MP-カーボネートを加えて塩基性にした。樹脂を除去し、濾液を濃縮して、N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド10bの遊離塩基(0.62g、1.9mmol、83%)を黄色油状物として単離した。

10

【0166】

(3R,4R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド10cを同様の全体手順に従って合成した。

ステップ10B:N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド

【0167】

10b(20mg、0.06mmol、1.0当量)および2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン(14mg、0.06mmol、1.0当量)のトルエン(1mL)中の溶液に、ナトリウム*tert*-ブトキシド(17mg、0.18mmol、3.0当量)、ラセミ体の2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(3.7mg、0.006mmol、0.10当量)および最後にトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(5.5mg、0.006mmol、0.10当量)を加え、反応混合物を100℃で終夜激しく撹拌した。得られた暗色懸濁液を冷却し、HPLCフィルターに通し、濃縮した。次いで、粗製物を MeOH (1.5mL)で処理し、更なるHPLCフィルター(いずれの沈殿物も除去した)に通し、分取クロマトグラフィーに直接供して、N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド10-1を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された10-1(表8に記載した最初の化合物)および他の化合物に関して観測された(Obs)イオンの m/z 比を提供する。

20

30

【表 8 - 1】

表 8

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
10-1	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	491.2
10-2	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	461.3
10-3	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド	406.3
10-4	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メチル-1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.2
10-5	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	486.3
10-6	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.25
10-7	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	460.3
10-8	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	508.5
10-9	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	474.3
10-10	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.3
10-11	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	508.3
10-12	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	523.2
10-13	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-シアノ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	515.2

10

20

30

40

【表 8 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)	
10-14	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ピ ペリジン-4-カルボキサミド	449.3	
10-15	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリジン-3-イル)ピペリ ジン-4-カルボキサミド	432.3	10
10-16	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-1-[2-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.2	
10-17	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-フルオロ-1-[2-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	508.2	
10-18	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-1-[3-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.2	20
10-19	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル]ピペリジン-4-カルボキサミド	490.4	
10-20	N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-シアノ-4-(トリ フルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	531.2	
10-21	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリ ジン-4-カルボキサミド	442.2	
10-22	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリ ジン-4-カルボキサミド	442.3	30
10-23	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-シアノ-5-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	515.2	
10-24	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	475.3	
10-25	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メチル-1-[3-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.2	40
10-26	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピ ペリジン-4-イル}メチル)アセトアミド	490.2	
10-27	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペリ ジン-4-カルボキサミド	441.2	

【表 8 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)	
10-28	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)ピ ペリジン-4-カルボキサミド	437.2	
10-29	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.3	10
10-30	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジ ン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	476.3	
10-31	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.2	
10-32	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	475.2	20
10-33	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.2	
10-34	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジ ン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	491.2	
10-35	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン- 4-カルボキサミド	424.3	
10-36	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド	531.2	30
10-37	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	508.2	
10-38	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.2	
10-39	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボキサミド	454.4	40
10-40	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリフルオ ロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	476.3	
10-41	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメト キシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド	524.2	

【表 8 - 4】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)	
10-42	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.25	
10-43	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	460.3	10
10-44	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	508.5	
10-45	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(2,2-ジフルオロ-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	486.3	
10-46	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-シアノ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド	531.2	20
10-47	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	505.2	
10-48	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	505.2	
10-49	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン-3-カルボキサミド	476.15	
10-50	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	449.3	30
10-51	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド	465.25	
10-52	(3S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン-3-カルボキサミド	476.2	
10-53	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	436.3	40
10-54	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノ-5-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	461.6	
10-55	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-フルオロ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	508.2	

【表 8 - 5】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
10-56	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	504.3
10-57	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	515.2
10-58	N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-1-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	465.2
10-59	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	424.3
10-60	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	436.35
10-61	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-1-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	507.2
10-62	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	506.2
10-63	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	521.2
10-64	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド	458.2
10-65	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-メタンスルホニルフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	484.3
10-66	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	432.3
10-67	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(2-シアノフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	431.25
10-68	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	475.3
10-69	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	449.4

10

20

30

40

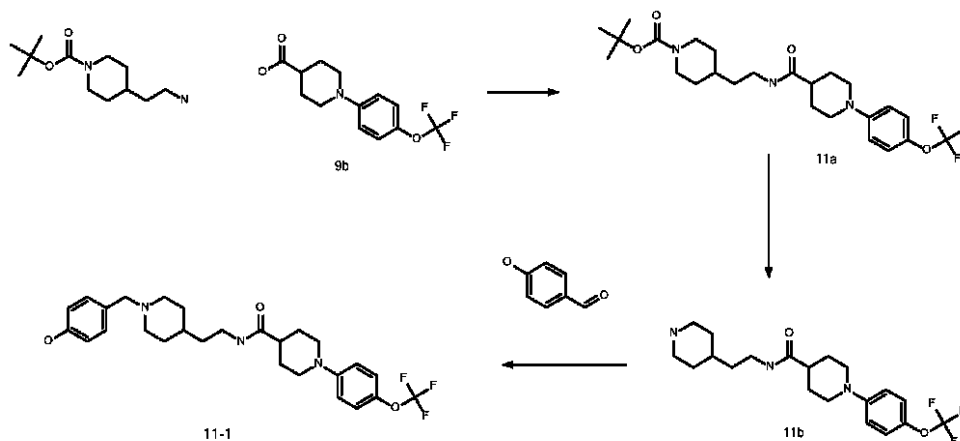
【表 8 - 6】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)	
10-70	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル]ピペリジン-4-カルボキサミド	490.2	
10-71	(3S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]ピロリジン-3-カルボキサミド	476.2	10
10-72	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]ピロリジン-3-カルボキサミド	476.25	
10-73	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピ ペリジン-4-カルボキサミド	425.3	
10-74	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イ ル)ピペリジン-4-カルボキサミド	436.4	20
10-75	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.2	
10-76	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニ ル]ピペリジン-4-カルボキサミド	472.3	
10-77	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(3-シアノフェニル)ピペリジン-4- カルボキサミド	431.3	
10-78	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)ピ ペリジン-4-カルボキサミド	449.4	30
10-79	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリジン-2-イ ル)-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド	446.2	
10-80	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-1-[5-(トリフルオロ メチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	489.2	
10-81	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオ ロメチル)ピリジン-2-イル]-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド	507.15	40

【 0 1 6 8 】

(実施例 1 1)

【化 29】



10

ステップ 11 A : N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 - [4 - (トリフル
オロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 0 1 6 9 】

1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 9 b (0 . 3 0 g 、 1 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) および t e r t - ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 7 g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) の塩化メチレン (5 m L) 中の溶液に、トリエチルアミン (0 . 4 1 m L 、 3 . 0 m m o l 、 3 . 0 当量) を、続いて H A T U (0 . 4 6 g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、反応物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和 N H ₄ C l で希釈し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 5 %) を使用して 2 0 分かけて操作して、t e r t - ブチル 4 - [2 - ({ 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - イル } ホルムアミド) エチル] - ピペリジン - 1 - カルボキシレート 1 1 a を得た。クロマトグラフィーにかけた 1 1 a を塩化メチレン中 2 0 % T F A (5 m L) に溶解し、5 0 に終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、M e O H に溶解し、M P - カーボネートを加えて塩基性にした。樹脂を除去し、濾液を濃縮して、N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド 1 1 b の遊離塩基を泡状物として単離した。ステップ 1 1 B : N - (2 - { 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } エチル) - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

30

【 0 1 7 0 】

1 1 b (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 0 M 、 1 当量) および 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 0 M 、 1 当量) の N M P 溶液に、ボラン - ピリジン錯体のエタノール溶液 (0 . 1 0 m L 、 0 . 5 0 M 、 2 当量) を、続いて酢酸 (5 μ L) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を M e O H を使用して合計容量 1 m L に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、N - (2 - { 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] ピペリジン - 4 - イル } エチル) - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド 1 1 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 1 1 - 1 (表 9 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

40

【表 9 - 1】

表 9

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
11-1	N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	506.2
11-2	N-(2-{1-[(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-フェノキシベンズアミド	434.3
11-3	4-(ベンジルオキシ)-N-(2-{1-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ベンズアミド	445.2
11-4	N-(2-{1-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	511.2
11-5	N-(2-{1-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-フェノキシベンズアミド	431.2
11-6	メチル 2-フェニル-2-{4-[2-({1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}ホルムアミド)エチル]ピペリジン-1-イル}アセテート	548.2
11-7	4-(ベンジルオキシ)-N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ベンズアミド	487.2
11-8	1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-{2-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペリジン-4-カルボキサミド	438.2
11-9	4-(ベンジルオキシ)-N-(2-{1-[(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ベンズアミド	475.2
11-10	N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-フェノキシベンズアミド	498.2
11-11	N-{2-[1-(1,2,3-チアジアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	520.3
11-12	N-{2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	448.3
11-13	N-(2-{1-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-フェノキシベンズアミド	431

10

20

30

40

【表 9 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
11-14	4-(ベンジルオキシ)-N-{2-[1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ベンズアミド	443.3
11-15	N-(2-{1-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	493.3
11-16	1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペリジン-4-カルボキサミド	490.2
11-17	1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペリジン-4-カルボキサミド	448.3
11-18	N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-フェノキシベンズアミド	473.3
11-19	N-{2-[1-(3-メチルブチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	430.1
11-20	4-(ベンジルオキシ)-N-{2-[1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ベンズアミド	433.4
11-21	N-{2-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	496.3
11-22	N-{2-[1-(1H-インドール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	529.2
11-23	N-{2-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシアチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	512.3
11-24	4-(ベンジルオキシ)-N-(2-{1-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ベンズアミド	446.9
11-25	1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(2-{1-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペリジン-4-カルボキサミド	448.3
11-26	1-(5-シアノピリジン-2-イル)-N-(2-{1-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペリジン-4-カルボキサミド	447.5
11-27	N-{2-[1-(2,2-ジメチルプロピル)ピペリジン-4-イル]エチル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	435.3

10

20

30

40

【表 9 - 3】

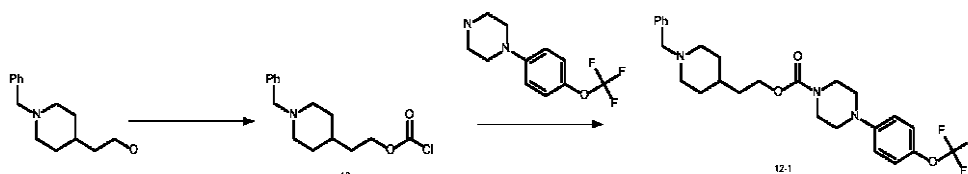
化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
11-28	4-フェノキシ-N-{2-[1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イル]エチル}ベン ズアミド	431.2
11-29	N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチ ル}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	532.2
11-30	N-(2-{1-[(6-メトキシピリジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-1- [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	521.1

10

【 0 1 7 1】

(実施例 1 2)

【化 3 0】



20

ステップ 1 2 A : 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチルククロホルメート

【 0 1 7 2】

2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オール (0 . 5 0 g 、 2 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) およびトリホスゲン (0 . 8 1 g 、 2 . 7 m m o l 、 1 . 2 当量) の無水 T H F (7 m L) 中の溶液を調製し、0 に冷却した。次いで、ピリジン (0 . 2 7 g 、 3 . 4 m m o l 、 1 . 5 当量) を滴下添加し、この時点で沈殿物が生成した。2 0 分間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過し、濃縮して、2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチルククロホルメート 1 2 a (0 . 4 0 g 、 1 . 4 m m o l 、 6 2 %) を油状物として得た。

30

ステップ 1 2 B : 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 1 7 3】

1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン 1 f (0 . 1 0 g 、 0 . 4 1 m m o l 、 1 . 0 当量) および 1 2 a (0 . 1 3 g 、 0 . 4 5 m m o l 、 1 . 1 当量) の塩化メチレン (3 m L) 中の溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 7 m L 、 1 . 2 m m o l 、 3 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で攪拌した。1 0 分後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和 N H ₄ C l で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 1 5 %) を使用して 2 0 分かけて操作して、2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル 4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート 1 2 - 1 (0 . 1 5 g 、 0 . 3 1 m m o l 、 7 5 %) を泡状物として得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 1 2 - 1 (表 1 0 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

40

【表 10】

表 10

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
12-1	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート	492.2
12-2	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-(3-シアノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	433.25
12-3	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	426.3
12-4	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート	492.7
12-5	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル N-[1-(3-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート	447.3
12-6	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル N-[1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート	440.3
12-7	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート	423.1
12-8	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート	407.2
12-9	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	451.2
12-10	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	451.3
12-11	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル N-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}カルバメート	506.2
12-12	2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル 4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	462.2

10

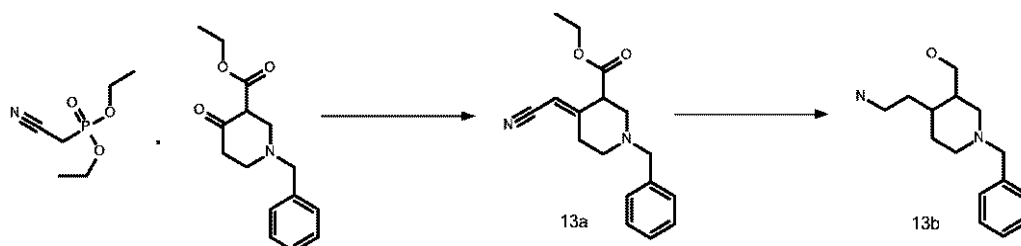
20

30

【0174】

(実施例 13)

【化 31】



40

ステップ 13A: エチル (4E) - 1 - ベンジル - 4 - (シアノメチリデン) ピペリジン - 3 - カルボキシレート

【0175】

ジエチルシアノメチルホスホネート (0.5 g、2.8 mmol、1.2 当量) の無水 THF (5 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (0.4 g、2.8 mmol、1.2 当量) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで 20 分間加熱還流した。混合物を冷却し、

50

エチル 1 - ベンジル - 4 - オキシピペリジン - 3 - カルボキシレート (0 . 6 g 、 2 . 3 mmol 、 1 . 0 当量) を加え、12 時間還流させた。混合物を冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン中 0 % から 60 % の EtOAc の増加濃度勾配を用いる ISCO クロマトグラフィーにより精製した。2 つのピークを合わせ (これらは還元するとラセミ体混合物になるので)、エチル (4 E) - 1 - ベンジル - 4 - (シアノメチリデン) ピペリジン - 3 - カルボキシレート 13 a (0 . 4 g 、 1 . 4 mmol 、 収率 50 %) を得た。

ステップ 13 B : [4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル] メタノール

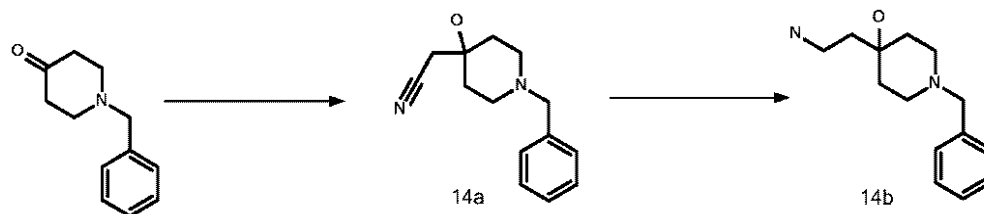
【 0176 】

(4 E) - 1 - ベンジル - 4 - (シアノメチリデン) ピペリジン - 3 - カルボキシレート (0 . 4 g 、 1 . 4 mmol 、 1 . 0 当量) を無水 THF (10 mL) に溶解し、LAH (0 . 14 g 、 4 . 23 mmol 、 3 . 0 当量) を加え、混合物を 1 時間撹拌した。反応物を H₂O (0 . 5 mL) でクエンチし、EtOAc で希釈し、濾過した。有機層を濃縮して、[4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル] メタノール 13 b (0 . 35 g 、 1 . 4 mmol 、 収率 100 %) を得た。

【 0177 】

(実施例 14)

【 化 32 】



ステップ 14 A : 2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) アセトニトリル

【 0178 】

n - BuLi (ペンタン中 2 M 、 7 . 3 mL 、 1 . 1 当量) を - 78 ° で MeCN (0 . 76 mL) の THF (6 mL) 中の溶液に滴下添加し、20 分撹拌した。次に、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン (2 . 5 g 、 13 . 2 mmol 、 1 . 0 当量) の THF (4 mL) 中の溶液を - 78 ° で滴下添加した。反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した。混合物を EtOAc で希釈し、水から抽出した。粗生成物を DCM 中 0 % から 50 % の (80 - 18 - 2 CHCl₃ / MeOH / NH₃) の濃度勾配で溶出する ISCO シリカクロマトグラフィーにより精製して、2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) アセトニトリル 14 a (2 . 6 g 、 11 . 4 mmol) を収率 86 % で得た。

ステップ 14 B : 4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オール

【 0179 】

2 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) アセトニトリル 14 a (2 . 6 g 、 11 . 4 mmol 、 1 . 0 当量) を無水 THF (30 mL) に溶解し、LAH (1 . 1 g 、 28 mmol 、 2 . 5 当量) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間撹拌し、次いで水および過剰の EtOAc でゆっくりクエンチした。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮して、4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - オール 14 b (1 . 9 g 、 7 . 9 mmol) を収率 72 % で得た。

【 0180 】

(実施例 15)

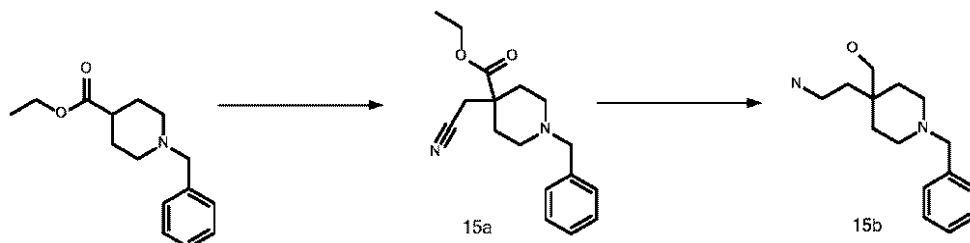
10

20

30

40

【化 3 3】



ステップ 15 A : エチル 1 - ベンジル - 4 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート

10

【 0 1 8 1】

エチル 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボキシレート (2 . 0 g 、 8 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を無水 T H F (2 0 m L) に溶解し、 - 7 8 ° に冷却した。次に、L D A (T H F 中 2 . 0 M 、 8 . 1 m L 、 2 . 0 当量) を滴下添加し、 - 7 8 ° で 1 時間攪拌した。プロモアセトニトリル (1 . 9 g 、 1 6 . 2 m m o l 、 2 . 0 当量) の T H F (1 0 m L) 中の溶液を - 7 8 ° で滴下添加し、この温度で 3 時間攪拌し、次いで室温に加温した。反応混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N H ₄ C l およびブラインで洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン中 E t O A c の増加濃度勾配 (0 % から 1 0 0 %) で溶出する I S C O シリカクロマトグラフィーにより精製して、エチル 1 - ベンジル - 4 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート 1 5 a (1 . 3 g 、 4 . 5 m m o l) を収率 5 6 % で得た。

20

ステップ 15 B : [4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル] メタノール

【 0 1 8 2】

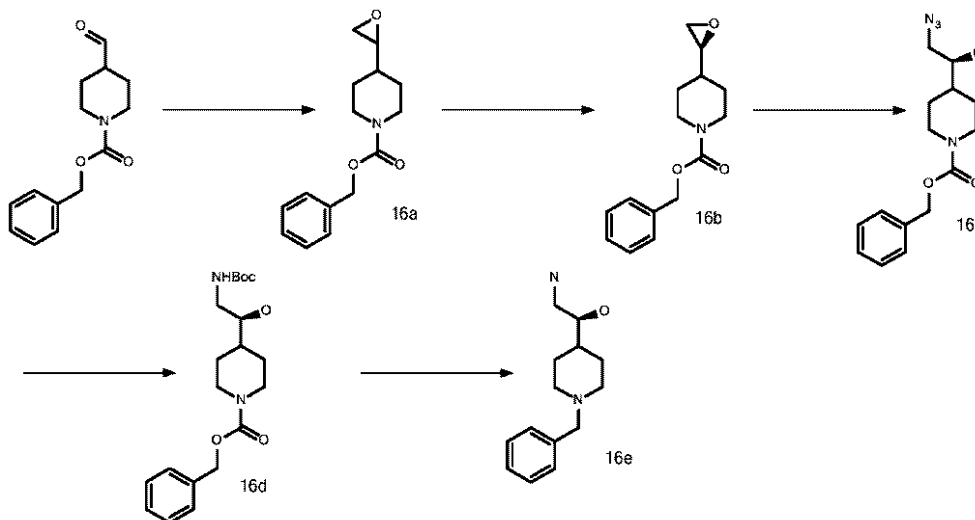
エチル 1 - ベンジル - 4 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート 1 5 a (0 . 9 g 、 3 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を無水 T H F (1 0 m L) に溶解し、L A H (0 . 2 1 g 、 6 . 3 m m o l 、 2 . 0 当量) を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで水および過剰の E t O A c でゆっくりクエンチした。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮して、[4 - (2 - アミノエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル] メタノール 1 5 b (0 . 7 7 g 、 3 . 1 m m o l) を定量的収率で得た。

30

【 0 1 8 3】

(実施例 1 6)

【化 3 4】



40

ステップ 16 A : ベンジル 4 - (オキシラン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 1 8 4】

50

トリメチルスルホキソニウムヨード(13.5 g、60.7 mmol、1.5 当量)を、NaH(1.5 g、60.7 mmol、1.5 当量)の無水DMSO(15 mL)中の溶液に2回に分けて加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。次いでベンジル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(10.0 g、40.4 mmol、1.0 当量)の無水DMSO(20 mL)中の溶液を加え、混合物を2時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ入れ、Et₂Oで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン中0%から70%のEtOAcを用いてISCOで精製して、ベンジル4-(オキシラン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート16aを透明油状物として(6.8 g、26.1 mmol)収率65%で得た。

ステップ16B: ベンジル4-[(2S)-オキシラン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0185】

(S,S)-(+) - N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,2-シクロヘキサジアンコバルト(II)[88264-84-8](0.40 g、0.65 mmol、0.02 当量)をトルエン(10 mL)に溶解し、酢酸(0.07 mL、1.3 mmol、0.04 当量)を加え、混合物を1時間攪拌した。次いで混合物を濃縮し、高真空で乾燥して固体を得た。ベンジル4-(オキシラン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート16a(6.8 g、26.1 mmol、1.0 当量)を無水THF(15 mL)に溶解し、最少量の無水THFに溶解した触媒を加え、0 に冷却し、水(0.26 mL、14.6 mmol、0.6 当量)を滴下添加した。反応物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。LCMSは反応が遅いことを示したので、更に水(0.05 mL、2.8 mmol、0.1 当量)を加え、反応物を終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、0%から70%ヘキサン中EtOAcの濃度勾配で溶出するISCOカラムクロマトグラフィーにより精製した。ベンジル4-[(2S)-オキシラン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート16b(3.4 g、12.9 mmol)は、キラルクロマトグラフィーにより、ラセミ体混合物と比較すると99% eeであることが決定された。

ステップ16C: ベンジル4-[(1S)-2-アジド-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0186】

ベンジル4-[(2S)-オキシラン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート16b(3.4 g、12.9 mmol、1.0 当量)をEtOH(9 mL)および水(1 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.7 g、25.8 mmol、2.0 当量)および塩化アンモニウム(1.4 g、25.8 mmol、2.0 当量)を加えた。反応混合物を55 に加熱し、終夜攪拌した。EtOHを真空で除去し、反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃から抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベンジル4-[(1S)-2-アジド-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-1-カルボキシレート16c(3.9 g、12.7 mmol)を収率98%で得た。

ステップ16D: ベンジル4-[(1S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル]-ピペリジン-1-カルボキシレート

【0187】

ベンジル4-[(1S)-2-アジド-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-1-カルボキシレート16c(3.9 g、12.7 mmol、1.0 当量)を無水MeOH(100 mL)に溶解し、次いでジクロロニッケル六水和物(3.0 g、12.7 mmol、1.0 当量)およびNaBH₄(0.96 g、25.4 mmol、2.0 当量)を加え、混合物を1時間攪拌した。MeOHを真空で除去し、生成物をDCMに再度溶解し、セライトに通して濾過し、濃縮した。次いで粗生成物をDCM(100 mL)に再度溶解し、トリエチルアミン(5.3 mL、38.1 mmol、3.0 当量)およびジ炭酸ジ-tert-ブチル(5.5 g、25.4 mmol、3.0 当量)を加え、反応物を終夜攪拌した。更に0.2 当量のTEAおよびジ炭酸ジ-tert-ブチルを、溶解させるためにMe

10

20

30

40

50

OH (10 mL) と共に加え、反応物を1時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、粗生成物をDCMに再度溶解し、飽和NH₄Clで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、0%から100%ヘキサン中EtOAcを用いるISCOカラムクロマトグラフィー溶出により精製して、ベンジル4 - [(1S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - ヒドロキシエチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート16d (3.98 g、10.5 mmol) を収率83%で得た。

ステップ16E: (1S) - 2 - アミノ - 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オール

【0188】

ベンジル4 - [(1S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - ヒドロキシエチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート16d (3.98 g、10.5 mmol、1.1当量) をMeOHに溶解し、10% Pd/Cを加えた。密封容器をH₂でパージし、反応物を1時間撹拌した。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮して粗製のアミンを得、これを更には精製せずに使用した。粗製のアミン (2.4 g、9.8 mmol、1.0当量) をEtOH (75 mL) に溶解し、酢酸 (0.55 mL、10.5 mmol、1.1当量) およびベンズアルデヒド (1.6 mL、15.8 mmol、1.6当量) を、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.0 g、15.8 mmol、1.6当量) を加え、反応物を2時間撹拌した。更にベンズアルデヒド (1.0 mL、8.0 mmol) を加え、1時間撹拌した後、反応は完結していた。反応混合物を水でクエンチし、MeOHを真空で除去した。反応混合物をDCMに再度溶解し、飽和NaHCO₃ (2回) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を0%から30%DCM中MeOHの濃度勾配で溶出するISCOカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル保護化アミン (3.1 g、9.3 mmol) を収率95%で得た。次に、ベンジルアミン (3.1 g、9.3 mmol、1.0当量) をDCM (50 mL) に溶解し、TFA (10 mL) を加え、反応混合物を1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、MeOHに再度溶解し、溶液が塩基性になるまでMP - カーボネート樹脂を加えた。反応物を濾過し、濃縮して、(1S) - 2 - アミノ - 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オール16e (2.1 g、9.0 mmol) を収率97%で得た。

【0189】

(1R) - 2 - アミノ - 1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オール16fを、同様の全体手順に従うが、ステップ16Bにおいて(R, R) - (+) - N, N' - ビス (3, 5 - ジ - tert - ブチルサリチリデン) - 1, 2 - シクロヘキサンジアミノコバルト (II) を使用して合成した。

【0190】

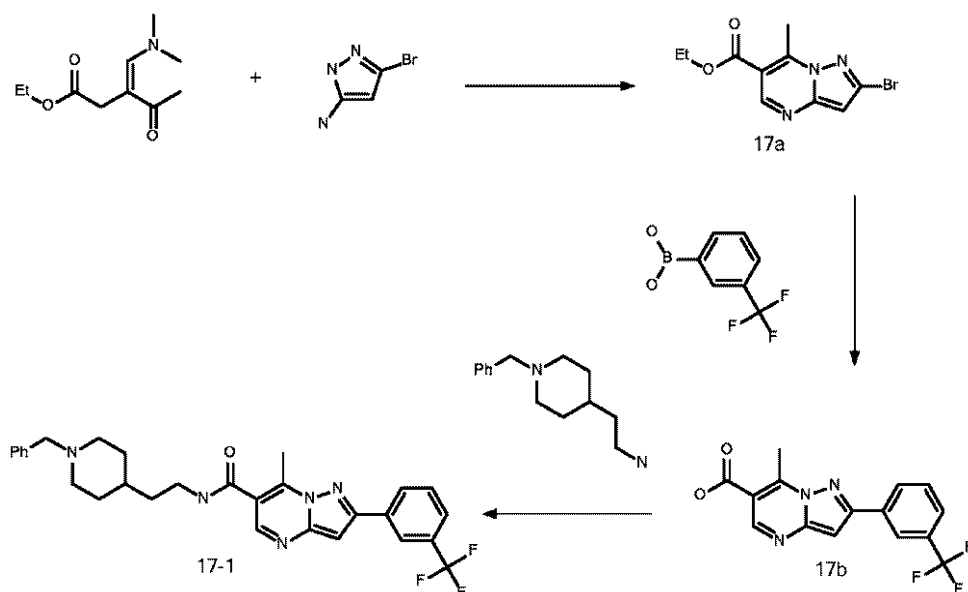
(実施例17)

10

20

30

【化 3 5】



10

ステップ 17 A : エチル 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート

【 0 1 9 1 】

20

3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (4 . 2 g 、 2 6 m m o l 、 1 . 0 当量) およびエチル (3 Z) - 3 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 4 - オキソペンタノエート (4 . 9 g 、 2 6 m m o l 、 1 . 0 当量) のエタノール (3 0 0 m L) 中の溶液を調製し、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 5 %) を使用して 2 0 分かけて操作して、エチル 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート 1 7 a (6 . 0 g 、 2 1 m m o l 、 8 1 %) を白色固体として得た。

ステップ 1 7 B : 7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸

【 0 1 9 2 】

30

エチル 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート 1 7 a (2 . 0 g 、 7 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の無水ジオキサン (4 5 m L) 中の溶液に、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (2 . 0 g 、 1 0 m m o l 、 1 . 5 当量) を、続いて K_2CO_3 水溶液 (7 m L 、 2 2 . 5 m m o l 、 3 . 2 当量) を加え、得られた溶液を窒素で 1 0 分間パージした。次いで、[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 (I I) (0 . 5 2 g 、 0 . 7 0 m m o l 、 0 . 1 当量) を加え、反応物を 9 0 ° に終夜加熱した。得られた暗色反応混合物を冷却し、E t O A c で充分希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をブラインで再度洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラム (8 0 g) を塩化メチレンを使用して装填し、ヘキサン中 E t O A c の増加濃度勾配 (5 ~ 9 5 %) を使用して 2 0 分かけて操作した。次いでクロマトグラフィーにかけた物質を M e O H (5 0 m L) に懸濁し、1 M L i O H 水溶液 (5 m L) で処理した。室温で終夜攪拌した後、暗オレンジ色懸濁液を濃縮し、得られた固体を水に再度溶解した。次いで、懸濁液を 6 M H C l を注意深く加えて酸性にした。沈殿物を集め、乾燥して、7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸 1 7 b (1 . 6 g 、 4 . 9 m m o l 、 2 ステップで 7 0 %) を黄褐色固体として得た。

40

ステップ 1 7 C : N - [2 - (1 - ペンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド

【 0 1 9 3 】

50

7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ - [1 , 5 - a]
 ピリミジン - 6 - カルボン酸 17 b (1 . 6 g 、 4 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量) および 2
 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミン (1 . 1 g 、 4 . 9 m m o
 l 、 1 . 0 当量) の N M P (2 0 m L) 中の溶液に、トリエチルアミン (2 . 7 m L 、 2
 0 m m o l 、 4 . 0 当量) を、続いて H A T U (1 . 9 g 、 4 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量
) を加え、反応物を室温で終夜撹拌した。得られた暗色反応混合物を E t O A c で充分希
 釈し、ブラインで繰り返し洗浄した。抽出する間、多量のオレンジ色沈殿物が生成してき
 たので、全ての有機溶媒を蒸発させた後、水層を終夜静置した。次いで、全ての沈殿物を
 真空濾過により集め、水で洗浄した。シリカゲルカラム (1 2 0 g) を乾式装填し、D C
 M 中 M e O H (0 ~ 2 0 %) を使用して 2 5 分かけて操作して、N - [2 - (1 - ベンジ
 ルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 17 - 1 (1 . 5 g 、
 2 . 9 m m o l 、 5 9 %) を灰白色固体として得た。下記表は、この実施例に記載した通
 りの手順に従って製造された 17 - 1 (表 1 1 に記載した最初の化合物) および他の化合
 物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

【表 1 1】

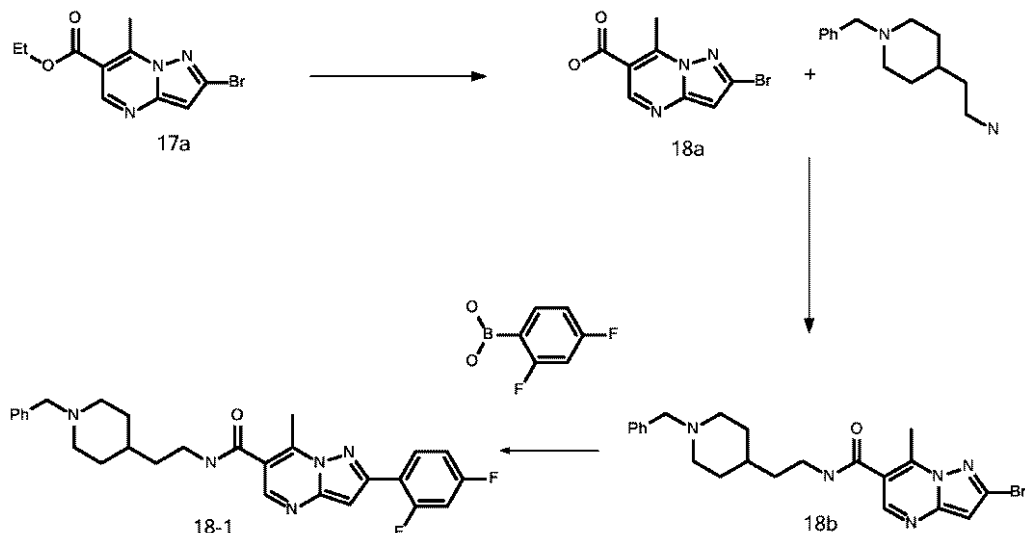
表 11

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
17-1	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	522.2
17-2	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	454.2
17-3	N-[2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	538.14
17-4	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(4-クロロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	488.2
17-5	N-[(2S)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	538.1
17-6	N-[(2R)-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシエチル]-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	538.1
17-7	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	460.3
17-8	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	522.2

【 0 1 9 4 】

(実施例 1 8)

【化 3 6】



10

ステップ 18 A : N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド

【 0 1 9 5 】

エチル 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート 17 a (1 . 0 g 、 3 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の T H F / 水 (4 : 1) 中の溶液に、固体の N a O H (0 . 2 1 g 、 5 . 3 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。室温で終夜撹拌した後、有機溶媒を濃縮し、残った水相を 6 M H C l を注意深く加えて酸性にした。得られた沈殿物を集め、乾燥して、2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸 18 a を得た。この物質の一部 (0 . 7 0 g 、 2 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を塩化メチレン / D M F 2 : 1 (1 5 m L) 中の 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - アミン (0 . 9 0 g 、 4 . 1 m m o l 、 1 . 5 当量) と共に、トリエチルアミン (1 . 5 m L 、 1 1 m m o l 、 4 . 0 当量) および H A T U (1 . 4 g 、 3 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量) で処理し、室温で終夜撹拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和 N H ₄ C l で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 2 0 %) を使用して 2 0 分かけて操作して、N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 18 b (1 . 1 g 、 2 . 6 m m o l 、 9 4 %) を得た。

20

30

ステップ 18 B : N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド

【 0 1 9 6 】

N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - ブロモ - 7 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 18 b の N M P 溶液 (0 . 2 0 m L 、 0 . 1 3 M 、 1 . 0 当量) に、スパチュラ先端 1 杯分の (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ボロン酸を、続いて K ₃ P O ₄ 水溶液 (0 . 0 5 m L 、 1 . 5 M 、 2 . 9 当量) を加えた。次いで、スパチュラ先端多めの 1 杯分の P S - P d (P P h ₃) を加え、反応混合物を 9 0 に加熱した。一般的に、この反応およびこの種の他の反応は 2 時間内で完結するが、更に P S - P d (P P h ₃) および / またはより長い反応時間を使用してカップリングを推進させることができる。得られた暗色懸濁液を冷却し、H P L C フィルターに通し、M e O H を使用して 1 m L に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 18 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 18 - 1 (表 1

40

50

2 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

【表 1 2 - 1】

表 12

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
18-1	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	490.15
18-2	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	456.0
18-3	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(4-シアノフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	479.2
18-4	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	472.2
18-5	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	490.2
18-6	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(3-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	472.2
18-7	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	490.2
18-8	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(3-シアノフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	479.1
18-9	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-メトキシフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	484.2
18-10	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	490.15
18-11	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	522.1
18-12	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	497.2
18-13	N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	538.2

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
18-14	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)- 7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	485.3
18-15	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)- 7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	473.1
18-16	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	538.1
18-17	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフ エニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	508.1
18-18	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)- 7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	473.2
18-19	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン- 3-イル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	499.2
18-20	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)- 7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	473.2

10

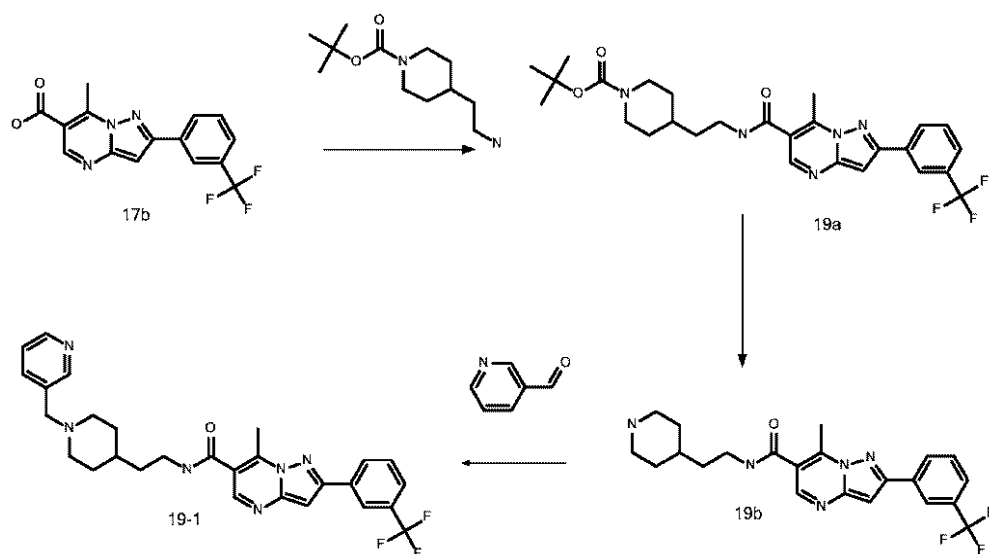
20

【 0 1 9 7 】

(実施例 1 9)

【 化 3 7 】

30



40

ステップ 1 9 A : 7 - メチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド

【 0 1 9 8 】

7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

50

リミジン - 6 - カルボン酸 17 b (0 . 0 9 g、0 . 2 7 m m o l、1 . 0 当量) および t e r t - ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 0 7 g、0 . 3 2 m m o l、1 . 2 当量) の塩化メチレン中の溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 1 m L、0 . 8 1 m m o l、3 . 0 当量) を、続いて H A T U (0 . 1 2 g、0 . 3 2 m m o l、1 . 2 当量) を加え、反応物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和 N H ₄ C l で希釈し、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルカラムを塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 1 0 %) を使用して操作して、t e r t - ブチル 4 - [2 - ({ 7 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル } ホルムアミド) エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート 19 a を得た。クロマトグラフィーにかけた 19 a を塩化メチレン中 2 0 % T F A に溶解し、室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、M e O H に溶解し、M P - カーボネートを加えて塩基性にした。樹脂を除去し、濾液を濃縮して、7 - メチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 19 b の遊離塩基 (0 . 0 8 g、0 . 1 9 m m o l、2 ステップで 7 0 %) を油状物として単離した。

10

ステップ 19 B : 7 - メチル - N - { 2 - [1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド

【 0 1 9 9 】

20

7 - メチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 19 b (0 . 0 5 m L、0 . 5 0 M、1 当量) およびピリジン - 3 - カルバルデヒド (0 . 0 5 m L、0 . 5 0 M、1 当量) の N M P 溶液に、ボラン - ピリジン錯体のエタノール溶液 (0 . 1 0 m L、0 . 5 0 M、2 当量) を、続いて酢酸 (5 μ L) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を M e O H を使用して合計容量 1 m L に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、7 - メチル - N - { 2 - [1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキサミド 19 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 19 - 1 (表 1 3 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。

30

【表 13】

表 13

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
19-1	7-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	523.1
19-2	N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	512.2
19-3	N-{2-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-7-メチル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	528.2
19-4	N-(2-{1-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	470.1
19-5	7-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	523.2
19-6	7-メチル-N-{2-[1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	523.2
19-7	N-(2-{1-[(3-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	484.3
19-8	N-(2-{1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-7-メチル-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキサミド	470.2

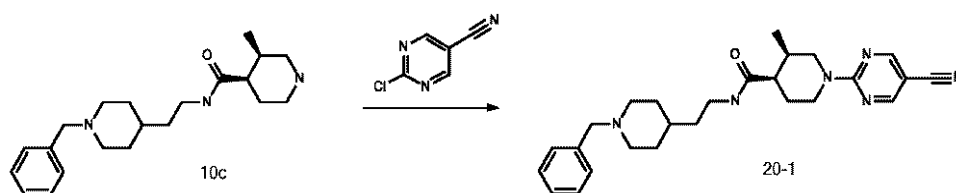
10

20

【0200】

(実施例20)

【化38】



30

ステップ20A: (3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

【0201】

(3R, 4R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 10c (0.05 mL, 0.50 M, 1当量) および 2-クロロ-5-シアノピリミジン (0.025 mmol, 1当量) の NMP 溶液に、トリメチルアミンの NMP 溶液 (0.100 mL, 1.0 M, 4当量) を加え、混合物を 100 で終夜撹拌した。反応物を MeOH を使用して合計容量 1 mL に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 20-1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 20-1 (表13に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (Obs) イオンの m/z 比を提供する。

40

【表 14】

表 14

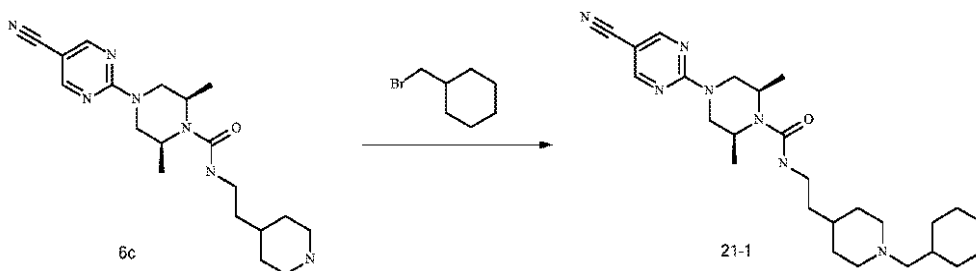
化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
20-1	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド	447.2
20-2	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	490.14
20-3	(3R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボキサミド	456.1

10

【0202】

(実施例 21)

【化 39】



20

ステップ 21A: (2R, 6S) - 4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - N - { 2 - [1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【0203】

(2S, 6R) - 4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチル - N - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド 6c (0.20 mL, 0.12 M, 1.0 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL, 0.5 M, 4.0 当量) の NMP 溶液に、(ブロモメチル)シクロヘキサン (4.4 mg, 0.025 mmol, 1.0 当量) を加え、反応混合物を 50 で終夜加熱した。反応混合物を MeOH を使用して合計容量 1 mL に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(2R, 6S) - 4 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イル) - N - { 2 - [1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イル] エチル } - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド 21-1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 21-1 (表 15 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (Obs) イオンの m/z 比を提供する。

30

40

【表 15 - 1】

表 15

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
21-1	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-{2-[1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	468.1
21-2	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-(2-{1-[α,α - ^2H -ベンジル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	469.1
21-3	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	463.1
21-4	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-{2-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	488.1
21-5	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-{2-[1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	440.4
21-6	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	428.1
21-7	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-(2-{1-[2-(トリメチルシリル)エチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	472.1
21-8	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(3-メチルブチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	442.1
21-9	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-{2-[1-(オキサン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミド	470.1
21-10	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-(2-{1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	456.1
21-11	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-N-(2-{1-[(1,1-ジオキソ-1-チアン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	518.1
21-12	(2R,6S)-N-[2-(1-{ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル}ピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	452.1
21-13	(2R,6S)-N-{2-[1-(キュバン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル]エチル}-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	488.1

10

20

30

40

【表 15 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
21-14	(2R)-2-メチル-N-(2-{1-[α,α - ² H-ベンジル]ピペリジン-4-イル}エチル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	493.1
21-15	(2R,6S)-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチル-N-(2-{1-[α,α - ² H-ベンジル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	464.2
21-16	(2R)-4-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-N-(2-{1-[α,α - ² H-ベンジル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	507.3
21-17	(2R)-4-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-N-(2-{1-[α,α - ² H-ベンジル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	512.3

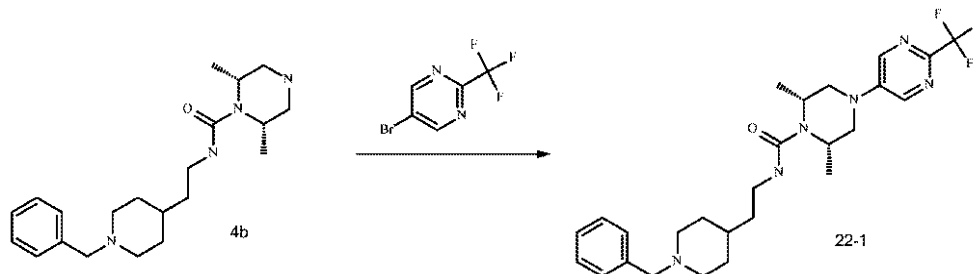
10

【 0 2 0 4 】

(実施例 2 2)

20

【 化 4 0 】



ステップ 22 A : (2 R , 6 S) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド

30

【 0 2 0 5 】

(2 S , 6 R) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド 4 b (1 5 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 5 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (9 . 4 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 ナトリウム t e r t - ブトキシド (1 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 3 . 0 当量) および最後にビス (トリ - t e r t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (3 . 1 m g 、 0 . 0 0 6 m m o l 、 0 . 1 5 当量) の固体混合物に、ジオキサン (1 m L) を加え、反応混合物を 5 0 で終夜激しく撹拌した。得られた暗色懸濁液を冷却し、HPLCフィルターに通し、真空で濃縮した。粗製物をMeOH (1 . 5 m L) で処理し、更なるHPLCフィルター (いずれの沈殿物も除去した) に通し、分取クロマトグラフィーにより精製して、(2 R , 6 S) - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチル - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド 2 2 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 2 2 - 1 (表 1 6 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m / z 比を提供する。多少より反応性の低いハロゲン化物の場合、メタンスルファナト (2 - ジ - t - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ - i - プロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル) (2 ' アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (I I) をビス (トリ - t e r t - ブチルホスフィン) パ

40

50

ラジウム (0) の代わりに使用した。これらの反応は 1 0 0 で 1 ~ 2 時間行った。

【表 1 6 - 1】

表 16

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
22-1	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.1
22-2	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	460.1
22-3	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	478.1
22-4	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	478.1
22-5	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	472.1
22-6	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	489.2
22-7	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	505.1
22-8	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	488.0
22-9	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	496.1
22-10	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	482.1
22-11	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	456.1
22-12	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	482.1
22-13	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	491.1

10

20

30

40

【表 16 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
22-14	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	473.1
22-15	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	464.1
22-16	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	452.1
22-17	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-シアノ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	530.1
22-18	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	440.1
22-19	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	423.1
22-20	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	453.0
22-21	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	466.3
22-22	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	491.1
22-23	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.1
22-24	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	490.1
22-25	N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	476.9
22-26	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-シアノ-3-(ジメチルアミノ)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	489.1
22-27	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	448.1

10

20

30

40

【表 16 - 3】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
22-28	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	476.0
22-29	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	490.0
22-30	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	458.1
22-31	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	514.1
22-32	(2R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(4-シアノ-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	494.1

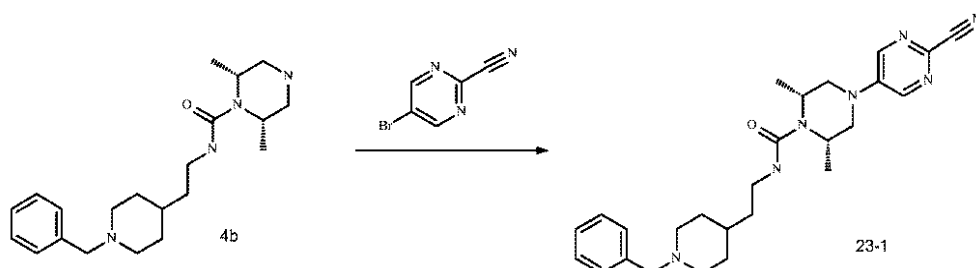
10

20

【0206】

(実施例 23)

【化 41】



30

ステップ 23A: (2S, 6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-シアノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【0207】

(2S, 6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 4b (30 mg, 0.08 mmol, 1.0 当量)、5-ブロモピリミジン-2-カルボニトリル (22 mg, 0.12 mmol, 1.5 当量) および炭酸セシウム (39 mg, 0.12 mmol, 1.5 当量) の固体混合物に NMP (1 mL) を加え、反応混合物を 45 で週末にかけて撹拌した。得られた懸濁液を冷却し、HPLC フィルターに通し、MeOH で 1 mL に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(2S, 6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-シアノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 23-1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 23-1 (表 17 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (Obs) イオンの m/z 比を提供する。

40

【表 17】

表 17

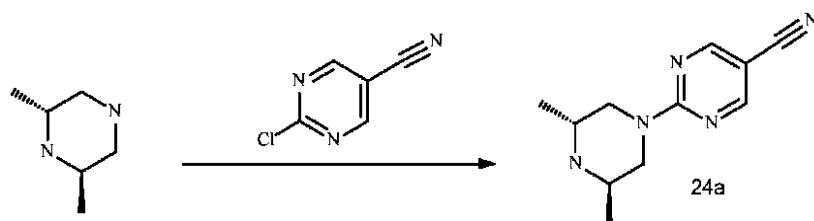
化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
23-1	(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(2-シアノピリミジン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.2
23-2	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピラジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.1
23-3	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(6-シアノピリダジン-3-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.1

10

【0208】

(実施例 24)

【化 42】



20

ステップ 24A: 2-[(3R,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボニトリル

【0209】

(2R,6R)-2,6-ジメチルピペラジン二塩酸塩(0.250 g、1.34 mmol、1.0当量)および2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(0.187 g、1.34 mmol、1.0当量)のアセトニトリル(5 mL)中懸濁液に、トリエチルアミン(0.93 mL、6.7 mmol、5.0当量)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。得られた懸濁液を濾過してトリエチルアミン塩酸塩を除去し、濃縮して、2-[(3R,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボニトリル 24a をオレンジ色固体として得た。粗製物を更には精製せずに実施例 26 に使用した。

30

【0210】

上記合成スキームを使用して製造される他の化合物は以下を含む：

2-[(3R,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミン 24b；

2-[(3R,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン 24c；および

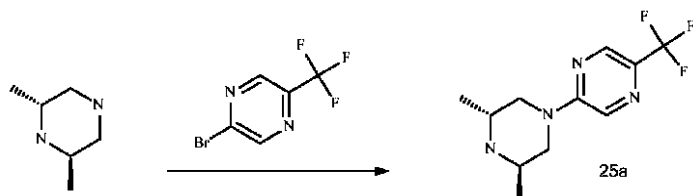
2-[(3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボニトリル 24d。

40

【0211】

(実施例 25)

【化 4 3】



ステップ 2 5 A : 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン

【 0 2 1 2 】

(2 R , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン二塩酸塩 (0 . 0 8 g 、 0 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 ナトリウム *tert* - ブトキシド (0 . 2 1 g 、 2 . 2 m m o l 、 5 . 0 当量) およびビス (トリ - *tert* - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (3 4 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 0 . 1 5 当量) の固体混合物に、ジオキサン (4 m L) を、続いて 2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン (0 . 1 0 g 、 0 . 4 4 m m o l 、 1 . 0 当量) を加え、反応混合物を 5 0 で終夜撹拌した。得られた懸濁液を E t O A c を使用するセライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。シリカゲルカラム (2 4 g) を塩化メチレンを使用して装填し、塩化メチレン中 M e O H の増加濃度勾配 (0 ~ 2 0 %) を使用して 2 5 分かけて操作した。生成物溶出液を濃縮して、2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン 2 5 a (0 . 0 9 g 、 0 . 3 3 m m o l 、 7 5 %) を黄色油状物として単離した。精製した物質を実施例 2 6 に使用した。

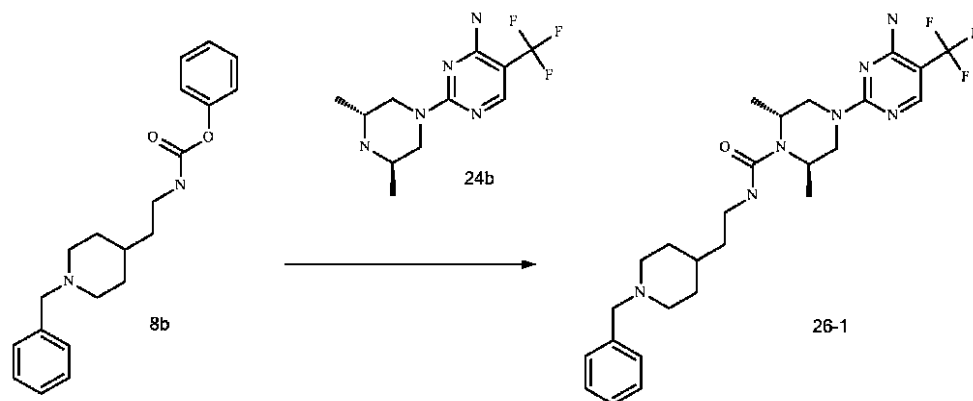
【 0 2 1 3 】

5 - [(3 R , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン 2 5 b を同様の方法で製造した。

【 0 2 1 4 】

(実施例 2 6)

【化 4 4】



ステップ 2 6 A : (2 R , 6 R) - 4 - [4 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] - N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

【 0 2 1 5 】

フェニル N - [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバメート 8 b (1 5 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 当量) および粗製の 2 - [(3 R , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン 2 4 b (2 2 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 2 . 0 当量) の N M P (0 . 5 0 m L) 中の溶液に、トリエチルアミン (0 . 0 2 m L 、 0 . 1 6 m m o l 、 4 . 0 当量) を加え、反応混合物を 1 0 0 で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、M e O H を使用して合計容量 1 m L に希釈し、分取クロマトグラフィーに直接供して、(2 R , 6 R) - 4 - [4 - ア

ミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 26-1を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された26-1(表18に記載した最初の化合物)および他の化合物に関して観測された(Obs)イオンのm/z比を提供する。

【0216】

【表18】

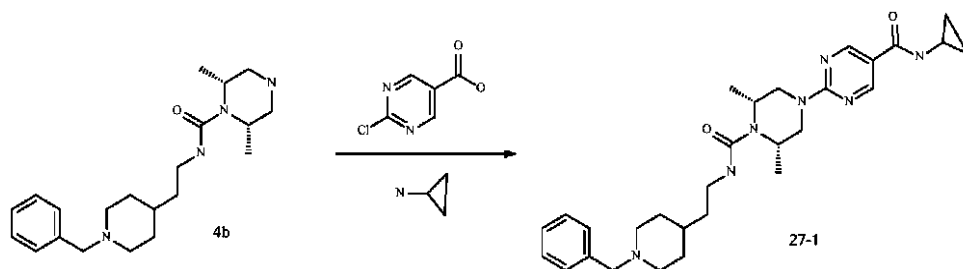
表 18

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
26-1	(2R,6R)-4-[4-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	520.1
26-2	(2R,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.1
26-3	(2S,6S)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-4-(5-シアノピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド	462.1
26-4	(2R,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.1
26-5	(2R,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.0
26-6	(2R,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	505.05

【0217】

(実施例27)

【化45】



ステップ27A: 2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-シクロプロピルピリミジン-5-カルボキサミド

【0218】

(2S,6R)-N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 4b (1.0 mL、0.50 mmol、1.0当量)およびトリエチルアミン (0.28 mL、2.0 mmol、4当量)の0.5 M NMP溶液に、2-クロロピリミジン-5-カルボン酸 (79 mg、0.50 mmol、1.0当量)を加え、反応混合物を50℃で終夜撹拌した。次いで、アリコート75 μLをシクロプロピルアミン (0.10 mL、0.5 M、1.3当量)、トリエチルアミン (0.10 mL、2.0 M、5.2当量)およびHATU (0.10 mL、0.5 M、1.3当量)のNMP溶液で処理し、50℃で終夜再度撹拌した。反応混合物をHPLCフ

フィルターに通し、MeOHで1 mLに希釈し、分取クロマトグラフィーにより精製して、2 - [(3 R , 5 S) - 4 - { [2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] カルバモイル } - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - N - シクロプロピルピリミジン - 5 - カルボキサミド 27 - 1 を得た。下記表は、この実施例に記載した通りの手順に従って製造された 27 - 1 (表 19 に記載した最初の化合物) および他の化合物に関して観測された (O b s) イオンの m/z 比を提供する。

【表 19 - 1】

表 19

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
27-1	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-シクロプロピルピリミジン-5-カルボキサミド	520.1
27-2	(2R,6S)-N-[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]-2,6-ジメチル-4-[5-(ピロリジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	534.1
27-3	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	536.2
27-4	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-(プロパン-2-エン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	520.2
27-5	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド	534.2
27-6	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-シクロブチルピリミジン-5-カルボキサミド	534.1
27-7	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-(2-フルオロエチル)ピリミジン-5-カルボキサミド	526.1
27-8	2-[(3R,5S)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-N-(ブタン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	536.2
27-9	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-エチル-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド	508.3
27-10	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド	480.3
27-11	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-メチル-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-4-カルボキサミド	536.3
27-12	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチルピペラジン-1-イル]-N-(2-メチルプロピル)ピリミジン-5-カルボキサミド	522.3

10

20

30

40

【表 19 - 2】

化合物 番号	化合物名	Obs イオン (m/z)
27-13	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-6-メチル-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	522.2
27-14	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-N-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-4-カルボキサミド	520.3
27-15	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	508.3
27-16	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-N-エチルピリミジン-5-カルボキサミド	494.2
27-17	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-N,N-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド	494.2
27-18	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-N-エチル-N,6-ジメチルピリミジン-4-カルボキサミド	522.3
27-19	2-[(3R)-4-{[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル}-3-メチル ピペラジン-1-イル]-N-エチル-6-メチルピリミジン-4-カルボキサミド	508.3

10

20

【0219】

生物学実施例

結合アッセイ

30

【0220】

化合物の結合親和性 (K_i) を、ヒト M₁、M₂、M₃、M₄ および M₅ 受容体を発現する CHO 細胞由来の膜への放射性リガンド結合を阻害することによって測定した。膜は、従前に記載されたように (Hoare ら、Mol. Pharmacol.、2003 年 3 月; 63 巻 (3 号): 751 ~ 65 頁)、窒素キャビテーションおよび分画遠心分離によって調製した。用いた放射性リガンドは、1.5 nM の濃度で使用したトリチウム化 N - メチルスコポラミンであった。10 μM ~ 32 pM の範囲の化合物の 12 濃度の用量応答を使用した。アッセイバッファは、pH 7.4 に pH 調節した 50 mM の HEPES、100 mM の NaCl、5 mM の MgCl₂、1 mM のエチレンジアミン四酢酸であった。膜、放射性リガンドおよび化合物を、96 ウェルプレートにおいて全体積 150 μl で 90 分間 37

40

【0221】

実施例に記載されたおよび上記表に列挙された例示化合物の全ての結合親和性は、M₄ 受容体に対して 1 μM 未満である。より詳細には、表 20 に列挙される化合物のそれぞれについて M₄ 受容体に対する特異性は、以下の通りである: (1) 「+」は、化合物が M

50

4 受容体に対して $1\ \mu\text{M}$ ($1,000\ \text{nM}$) 未満であるが $100\ \text{nM}$ に等しいかまたはそれを超える K_i を有したことを意味する ; (2) 「 + + 」 は、化合物が M 4 受容体に対して $100\ \text{nM}$ 未満であるが $10\ \text{nM}$ またはそれを超える K_i を有したことを意味する ; および (3) 「 + + + 」 は、化合物が M 4 受容体に対して $10\ \text{nM}$ 未満の K_i を有したことを意味する。

【表 20 - 1】

表 20

化合物 番号	Ki
3-1	+++
3-2	++
3-3	+
3-4	+
3-5	+++
3-6	++
3-7	++
3-8	+++
3-9	+++
3-10	+++
3-11	+++
3-12	+++
3-13	+++
3-14	+++
3-15	++
3-16	+++
3-17	+++
3-18	+++
3-19	+++
3-20	++
3-21	+++
3-22	+++
3-23	+++
4-1	+++
4-2	+
4-4	+
4-5	+++
4-6	+++
4-8	+
4-9	+
4-10	+++
4-11	+++
4-12	+++
4-13	+++
4-14	+++
4-15	+++
4-16	+++
4-17	+++
4-18	+++
4-19	+++
4-20	+++
4-21	+++
4-22	+++
4-23	+
4-24	++

化合物 番号	Ki
4-25	++
4-26	++
4-27	++
4-28	++
4-28	++
4-30	++
4-31	++
4-33	++
4-34	++
4-35	++
4-36	++
4-37	++
4-38	++
4-39	++
4-40	++
4-41	++
4-43	++
4-44	++
4-45	++
4-46	++
4-47	++
4-48	++
4-49	+
4-51	+
4-52	+++
4-53	+++
4-54	+++
4-55	+
4-56	+
4-60	+++
4-61	+
4-62	+
4-63	+
4-64	+
4-68	+++
4-69	++
4-70	++
4-71	+++
4-72	+++
4-73	+++
4-74	++
4-75	++
4-76	+++
4-77	+++
4-78	++

化合物 番号	Ki
4-79	+++
4-80	+++
5-1	+++
5-2	+
5-3	+
5-4	++
5-5	+++
5-6	++
5-7	++
5-8	+++
5-9	+
5-10	+
5-11	+
5-12	+
5-13	++
5-14	+++
5-15	++
5-16	++
5-17	+++
5-18	+++
5-19	++
5-20	+++
5-21	+
5-22	+++
5-23	+++
5-24	+++
5-25	+
5-26	+
5-27	+++
5-28	+++
5-29	+++
5-30	+++
5-31	+++
5-32	+++
5-33	++
5-34	+
6-1	+++
6-2	+
6-3	+++
6-4	+++
6-5	++
6-6	++
6-7	++
6-8	++
6-9	++

10

20

30

40

【表 20 - 2】

化合物 番号	Ki
6-10	++
6-11	++
6-12	++
6-13	++
6-14	++
6-15	++
6-16	++
6-17	++
6-18	++
6-19	+
6-20	+
6-21	+
6-22	+
6-23	+
6-24	+
6-25	+
6-26	+++
6-27	+++
6-28	+
6-29	+
6-30	+
6-31	+
6-32	++
6-33	+
6-34	+
6-35	+++
6-36	+++
6-37	+++
6-38	++
6-39	+
6-40	+++
6-41	++
6-42	+++
6-43	++
6-44	+
6-45	+
6-46	+++
6-47	+++
6-48	+++
6-49	+
6-50	+++
6-51	++
6-52	++
6-53	++
6-54	++
6-55	++
6-56	++
6-57	++
6-58	+
6-59	++

化合物 番号	Ki
6-60	++
6-61	+
6-62	+
6-63	+
6-64	+
6-65	++
6-66	+
6-67	++
7-1	+++
7-2	++
7-3	++
7-4	++
7-5	+
7-6	+
7-7	+
7-8	+
7-9	+++
7-10	+++
7-11	+++
7-12	+++
7-13	+
8-1	+++
8-2	++
8-3	++
8-4	++
8-5	+
8-6	+
8-7	+
8-8	++
8-9	++
8-10	++
8-11	++
8-12	++
8-13	++
8-14	++
8-15	++
8-16	++
8-17	++
8-18	++
8-19	++
8-20	+
8-21	+
8-22	+
8-23	+
8-24	+
8-25	+
8-26	+
8-27	+
8-28	+
8-29	+

化合物 番号	Ki
8-30	+
8-31	+
8-32	+
8-33	+
8-34	+
8-35	+
8-36	+
8-37	+
8-38	+
8-39	+
8-40	+
8-41	+
8-42	+
8-43	+
8-44	+
8-45	+
8-46	+
8-47	+
8-48	+++
9-1	+++
9-2	+
9-3	+
9-4	+
9-5	+++
9-6	+++
9-7	+++
9-8	+++
9-9	+++
9-10	+++
9-11	++
9-12	++
9-13	++
9-14	++
9-15	++
9-16	++
9-17	++
9-18	+
9-19	+
9-20	+
9-21	++
9-22	++
9-23	++
9-24	++
9-25	++
9-26	++
9-27	++
9-28	++
9-29	++
9-30	++
9-31	++

10

20

30

40

【表 20 - 3】

化合物 番号	Ki
9-32	++
9-33	++
9-34	+
9-35	+
9-36	+
9-37	+
9-38	+
9-39	++
9-40	++
9-41	++
9-42	+
9-43	+
9-44	++
9-45	++
9-46	++
9-47	+
9-48	+
9-49	+
9-50	+
9-51	+
9-52	+
9-53	+
9-54	+
9-55	+
9-56	+
9-57	+
9-58	+
9-59	+
9-60	+
9-61	+
9-62	+++
9-63	+++
9-64	+++
9-65	+
9-66	+
9-67	+
9-68	+
9-69	+
9-70	+++
9-71	+++
9-72	+++
9-73	+++
9-74	+
9-75	+
10-1	++
10-2	+
10-3	+
10-4	+
10-5	+++
10-6	+++

化合物 番号	Ki
10-7	+++
10-8	+++
10-9	+++
10-10	+++
10-11	+++
10-12	+++
10-13	+++
10-14	+++
10-15	+
10-16	+
10-17	+
10-18	+++
10-19	+++
10-20	+++
10-21	+++
10-22	+++
10-23	+++
10-24	++
10-25	++
10-26	+
10-27	+
10-28	+
10-29	++
10-30	++
10-31	++
10-32	++
10-33	++
10-34	++
10-35	++
10-36	++
10-37	++
10-38	++
10-39	++
10-40	++
10-41	++
10-42	+++
10-43	+++
10-44	+++
10-45	++
10-46	++
10-47	++
10-48	+
10-49	+
10-50	+
10-51	+
10-52	+
10-53	+
10-54	+++
10-55	++
10-56	+++

化合物 番号	Ki
10-57	+++
10-58	+++
10-59	+
10-60	+
10-61	+
10-62	+
10-63	+
10-64	+
10-65	+
10-66	+
10-67	+
10-68	+
10-69	+
10-70	+
10-71	+
10-72	+
10-73	+
10-74	+
10-75	+
10-76	++
10-77	++
10-78	++
10-79	+++
10-80	+++
10-81	+++
11-1	++
11-2	++
11-3	++
11-4	+
11-5	+
11-6	++
11-7	++
11-8	+
11-9	+
11-10	+
11-11	+
11-12	+
11-13	+
11-14	+
11-15	+
11-16	+
11-17	+
11-18	+
11-19	+
11-20	+
11-21	+
11-22	+
11-23	+
11-24	+
11-25	+

10

20

30

40

【表 20 - 4】

化合物 番号	Ki
11-26	+
11-27	+
11-28	+
11-29	+
11-30	+
12-1	++
12-2	+
12-3	+
12-4	++
12-5	+
12-6	+
12-7	+
12-8	+
12-9	+
12-10	+
12-11	++
12-12	++
17-1	+++
17-2	+
17-3	+++
17-4	++
17-5	+++
17-6	+++
17-7	+
17-8	++
18-1	+++
18-2	+
18-3	+
18-4	+++
18-5	+++
18-6	++
18-7	++
18-8	++
18-9	++
18-10	++
18-11	++
18-12	++
18-13	++
18-14	++
18-15	+
18-16	+++
18-17	+++
18-18	+
18-19	+
18-20	++

化合物 番号	Ki
19-1	+
19-2	++
19-3	+
19-4	+
19-5	+
19-6	+
19-7	+
19-8	+
20-1	++
20-2	+++
20-3	+++
21-1	++
21-2	+++
21-3	+
21-4	++
21-5	+
21-6	+
21-7	+++
21-8	+
21-9	+
21-10	+
21-11	+
21-12	+
21-13	++
21-14	+++
21-15	+++
21-16	+++
21-17	+++
22-1	++
22-2	+++
22-3	+++
22-4	+++
22-5	+++
22-6	++
22-7	+++
22-8	+++
22-9	+++
22-10	+++
22-11	++
22-12	+++
22-13	+++
22-14	+++
22-15	+++
22-16	++
22-17	+++

化合物 番号	Ki
22-18	++
22-19	++
22-20	NT
22-21	NT
22-22	+++
22-23	+++
22-24	+++
22-25	+++
22-26	++
22-27	++
22-28	++
22-29	++
22-30	+++
22-31	+++
22-32	+++
23-1	+
23-2	++
23-3	++
26-1	+++
26-2	+++
26-3	+
26-4	+++
26-5	+++
26-6	+++
27-1	++
27-2	+
27-3	+
27-4	+
27-5	+
27-6	+
27-7	+
27-8	+
27-9	+
27-10	+
27-11	++
27-12	++
27-13	+
27-14	+
27-15	+
27-16	+
27-17	+
27-18	+
27-19	+

10

20

30

40

【0222】

上記表 20 で M4 受容体に対して 10 nM 未満の Ki 値を有する化合物（すなわち、「+++」化合物）について、M1、M2、M3 および M5 受容体に対する選択性を下記表 21 に示す。表 21 において、活性は、以下のように表される：（１）「+++」は、化合物が、記載された受容体に対して 10 nM 未満の Ki を有したことを意味する；（２）

50

「++」は、化合物が、言及された受容体に対して100nM未満であるが10nMに等しいかまたはそれを超える K_i を有したことを意味する；(3)「+」は、化合物が、言及された受容体に対して1 μ M(1,000nM)未満であるが100nMに等しいかまたはそれを超える K_i を有したことを意味する；ならびに(4)「-」は、化合物が、記載された受容体に対して1 μ M(1,000nM)もしくはそれを超える K_i を有したかまたは記載された受容体に対して活性が検出されなかったことを意味する。(表21の「NT」は、化合物が、言及されたムスカリン受容体に対して試験されなかったことを意味する。)

【表 2 1 - 1】

表 21

化合物 番号	M1	M2	M3	M5
3-1	+	++	-	-
3-5	-	+	-	-
3-8	+	++	+	-
3-9	+	++	+	-
3-10	+	++	+	-
3-11	-	+	-	-
3-12	+	++	-	-
3-13	+	+	-	-
3-14	+	++	-	-
3-16	-	-	-	-
3-17	-	+	-	-
3-18	-	-	-	-
3-19	-	+	-	-
3-21	-	+	-	-
3-22	-	+	-	-
3-23	-	+	-	-
4-1	+	+	-	-
4-5	+	++	-	-
4-6	+	++	NT	-
4-10	+	++	+	+
4-11	+	++	-	-
4-12	+	++	+	-
4-13	-	+	-	-
4-14	-	+	NT	-
4-15	+	+	-	-
4-16	+	+	NT	-
4-17	-	+	-	-
4-18	-	+	-	-
4-19	+	+	-	-
4-20	+	++	-	-
4-21	+	++	+	-
4-22	-	+	-	+
4-52	+	++	+	-
4-53	+	++	+	+
4-54	+	+	-	-
4-60	+	++	+	+
4-68	+	+	-	-
4-71	+	+	-	-
4-72	+	+	NT	-
4-73	+	++	+	-
4-76	-	+	-	-
4-77	+	++	-	-
4-79	+	++	-	-
4-80	+	+	-	-
5-1	-	+	-	-
5-5	+	+	-	-
5-8	-	++	+	-

化合物 番号	M1	M2	M3	M5
5-14	+	+	-	-
5-17	+	+	+	-
5-18	-	++	-	-
5-20	-	+	-	-
5-22	+	++	-	-
5-23	+	++	-	-
5-24	+	++	-	-
5-27	+	+	-	-
5-28	+	+	-	-
5-29	-	+	-	-
5-30	-	+	-	-
5-31	++	+++	++	+
5-32	-	++	-	-
6-1	+	+++	+	+
6-3	+	++	+	-
6-4	+	+	-	-
6-26	+	++	-	-
6-27	+	++	+	-
6-35	+	++	+	-
6-36	+	+	-	-
6-37	+	++	-	-
6-40	+	++	+	-
6-42	-	++	+	-
6-46	-	+++	-	-
6-47	+	+++	+	+
6-48	-	++	-	-
6-50	+	++	+	-
7-1	-	-	-	-
7-9	+	+	-	-
7-10	-	+	-	-
7-11	-	-	-	-
7-12	-	-	-	-
8-1	+	+	+	+
8-48	++	+++	+	+
9-1	-	+	-	-
9-5	-	-	-	-
9-6	+	++	+	+
9-7	+	+	-	-
9-8	-	+	-	-
9-9	+	+	-	-
9-10	+	+	+	-
9-62	+	+	-	-
9-63	++	+++	++	+
9-64	+	+	-	-
9-70	+	+	-	-
9-71	-	+	-	-
9-72	+	+	-	-

10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

化合物 番号	M1	M2	M3	M5
9-73	-	+	-	-
10-5	+	++	-	-
10-6	+	+	-	-
10-7	-	+	-	-
10-8	-	+	-	-
10-9	-	+	-	-
10-10	+	+	-	-
10-11	+	+	-	-
10-12	+	++	+	+
10-13	+	+	-	-
10-14	-	+	-	-
10-18	-	+	-	-
10-19	+	+	-	-
10-20	-	+	-	-
10-21	-	+	-	-
10-22	-	+	-	-
10-23	+	++	-	-
10-42	+	+	-	-
10-43	-	+	-	-
10-44	-	+	-	-
10-54	+	++	-	-
10-56	+	++	+	-
10-57	+	++	-	-
10-58	-	-	-	-
10-79	+	++	-	+
10-80	++	++	+	+
10-81	++	++	++	+
17-1	-	+	-	-
17-3	+	+	-	-
17-5	+	++	-	-
17-6	-	+	-	-
18-1	-	++	-	-
18-4	+	+	-	-
18-5	-	+	-	-
18-16	-	+	-	-

化合物 番号	M1	M2	M3	M5
18-17	-	+	-	-
20-2	++	++	++	+
20-3	+	+	+	-
21-2	-	+	-	-
21-7	++	+++	++	+
21-14	+	++	+	-
21-15	-	+	-	-
21-16	++	+++	++	+
21-17	++	+++	++	+
22-2	-	+	-	-
22-3	-	+	-	-
22-4	-	++	-	-
22-5	+	++	-	+
22-7	+	++	+	+
22-8	+	++	-	-
22-9	+	++	-	-
22-10	-	+	-	-
22-12	-	++	-	+
22-13	+	++	+	+
22-14	+	++	+	+
22-15	+	++	-	+
22-17	+	++	-	+
22-22	+	++	-	-
22-23	+	+++	+	+
22-24	+	++	-	-
22-25	-	++	-	-
22-30	+	++	-	-
22-31	++	++	-	+
22-32	+	+	-	+
26-1	+	++	-	-
26-2	-	+	-	-
26-4	-	+	-	-
26-6	++	++	+	+

機能的アッセイ

【0 2 2 3】

アセチルコリン応答の機能的拮抗作用を、 ^3H - GTP S 結合アッセイを使用して評価した。ムスカリン受容体へのアセチルコリン結合は、Gタンパク質を活性化する。Gタンパク質の活性化は、放射性標識されたGTPアナログ ^3H - GTP Sの結合によって決定することができる。このアッセイにおいて、アセチルコリンは、細胞膜に付随するGタンパク質への ^3H - GTP Sの結合を刺激し、組み込まれた ^3H - GTP Sは膜の採集によって回収することができる。化合物のアンタゴニスト活性を、アセチルコリン応答の阻害についてのIC₅₀として決定した。使用したアッセイバッファーは、pH 7.4にpH調節された50 mMのHEPES、100 mMのNaCl、5 mMのMgCl₂、1 mMのエチレンジアミン四酢酸であった。アセチルコリン、化合物(10 μM ~ 32 pMの範囲の12濃度の用量応答)およびM4またはM2受容体を発現するCHO細胞由来の膜を、96ウェルプレートにおいて30分で150 μlのバッファー中30分間、一緒にインキュベートした。次いで ^3H - GTP Sを加え、最終濃度を0.2

10

20

30

40

50

n Mおよび最終体積を175 μ lとした。20分後、従前に記載されたように（例えば、Hoareら、Mol. Pharmacol.、2003年、63巻（3号）：751～65頁）；Erratum at、Mol. Pharmacol.、2005年7月；68巻（1号）：260頁参照）、膜を、未処理ガラス繊維フィルター上への急速真空濾過によって採集した。使用したアセチルコリンの濃度は、最大応答の80%を刺激した濃度であった（M4受容体に対して3 μ M、M2に対して1 μ M）。上に記載の化合物の多くは、機能アッセイにおいて評価した。

電気生理学的アッセイ

【0224】

雌の成体（>8週齢）Lister hoodedラット（ハーラン、UK）を、頭切除術によって殺傷し、脳を取り出して、スクロース202、KCl 2、KH₂PO₄ 1.25、MgSO₄ 10、CaCl₂ 0.5、NaHCO₃ 26、グルコース10（mM）を含有する氷冷酸素化スクロースのKrebs媒体に入れた。脳を正中線に沿って半切除し、300 μ Mの傍矢状スライスを振動マイクローム（Integraslice；Campden Instruments Ltd.、ラフバラー、UK）を用いて調製した。次いで、スライスを、酸素化Krebs溶液：NaCl 124、KCl 2、KH₂PO₄ 1.25、MgSO₄ 1、CaCl₂ 2、NaHCO₃ 26、グルコース10（mM）を含有する室温の回復チャンバーに移した。少なくとも1時間回復させた後、個々のスライスをインターフェイス記録チャンバーに移し、ここでKrebs溶液（33）で灌流させた。細胞外フィールド電位記録を、CA1の放射状層に位置させたKrebs充填ガラスマイクロピペット（抵抗2～5 M Ω ）を介してAxoprobe 1A増幅器（Axon Instruments Ltd.、USA）を用いて行い、CED1401インターフェイスを介してデジタル化（10 kHz）し、Spike2ソフトウェア（Cambridge Electronic Design Ltd.、ケンブリッジ、UK）を用いてコンピュータに保存した。フィールド興奮性シナプス後電位（fEPSP）応答を、CA3-CA1境界付近の放射状層に位置させた双極刺激電極によって誘起させた（40 msの間隔をあけた0.02 msパルスのペア；10秒毎に印加；最大スパイクフリー応答のおよそ60%に調節）。

【0225】

コリン作動性アゴニストカルバコール（アザ-アセチルコリン、アセチルコリンエステラーゼによる分解に抵抗性）を使用して、ムスカリン受容体を刺激した。M1ムスカリン受容体は、5 μ Mの選択的M1アンタゴニストVU0255035を使用して遮断された。得られた阻害シグナルは、そのM4活性化剤VU010010への感受性に基いて、主にM4媒介であった。fEPSPのこのM4媒介阻害に対するM4アンタゴニストの効果を、カルバコール適用の20分前にM4化合物を加えることによって測定した。

6-OHDA外科的病変および行動試験手順

【0226】

6-OHDA病変プロトコール：雄のSprague-Dawleyラットにイソフルランで麻酔をかけ、定位フレームに配置した。6-OHDAの注射の30分前に、ラットにデシプラミン（15 mg/kg、i.p.）を与え、ノルアドレナリン作動性細胞への毒素の侵入を予防した。一側性病変を、6-OHDA（8 μ g/4 μ l/部位/ラット；流量1 μ l/分；0.02%アスコルビン酸を含む0.9%NaClに溶解）またはピビクルを、左および右内側前脳束に以下の座標：ブレグマに対してAP - 4.4 mm；L \pm 1.2 mm；V - 7.8 mm（PaxinosおよびWatson、2007年）で注射することによって誘導した。ラットを14日間回復させ、次いで、ノベルティ（ラットを新しいケージに入れる、30分）によって誘導される自発運動、およびアポモルヒネ（0.2 mg/kg、s.c.）によって誘導される別方向への（対側性）回転行動について試験した。

【0227】

実験動物選択基準：アポモルヒネ処置後、5ターン/分を超える運動があったラットのみを試験に登録し、基準を満たさなかったラットは試験から除外した（典型的に20%）

。次いで回転運動を、1週間に1回、連続して4週間、それぞれの群について記録した。
自発運動

【0228】

雄の若年成体 Sprague-Dawley ラット (240 ~ 250 g) を Charles River Laboratories から購入し、12:12のL:Dサイクルの明時間にオープンフィールド (Kinder Scientific、CA) タスクを課し、明るい明条件下で試験した。動物を、使用前に少なくとも1週間、施設に順応させた。試験の日に、動物を、少なくとも1時間、試験室に順応させ、次いで、神経分泌化合物で経口的に処置し、30分後に試験チャンパーに入れた。動物を、60分間、自由に動き回らせた。行った測定は、限定されないが、全水平および垂直ビームブレイクを含んだ。

10

【0229】

上記に記載の様々な実施形態を組み合わせて、更なる実施形態が提供されうる。本明細書で参照されるおよび/または出願データシートに列挙される全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。実施形態の態様は、必要に応じて様々な特許、出願および刊行物の概念を採用するように改変されて、更に別の実施形態を提供することができる。

【0230】

2015年11月6日に出願された米国仮特許出願第62/252,179号および2016年6月1日に
出願された米国仮特許出願第62/275,708号の開示内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0231】

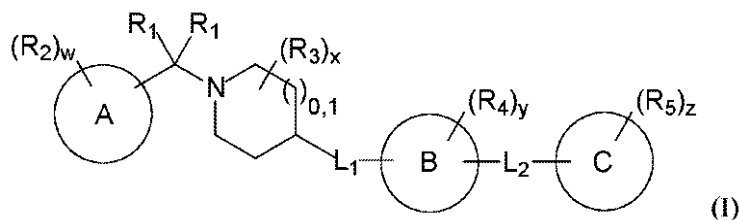
これらおよび他の変更が、上記の詳細な説明を参照して実施形態になされてもよい。一般的に、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を本明細書および特許請求の範囲に開示された具体的な実施形態に限定するものと解釈されるべきでなく、そのような特許請求の範囲が保持する均等物の全範囲を伴って全ての可能な実施形態を含むと解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、該開示によって限定されない。

(項目1)

30

以下の式(I)：

【化46】



40

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A、BおよびCは、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、
R₁は、出現毎にH、C₁~4アルキル、C(=O)OC₁~4アルキルまたはアリー

ルであり、
R₂、R₃、R₄およびR₅は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁~4アルキル)、-N(C₁~4アルキル)₂、-CN、-C(=O)NH₂、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4アルキルOH、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシまたはC₁~4ハロアルコキシであり、

50

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

L_1 は、少なくとも 1 個の N、O または S ヘテロ原子を有するヘテロアルキレンリンカーであり、前記ヘテロアルキレンは直鎖であっても環状であってもよく、任意選択でオキソ、-OH、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよく、

L_2 は、任意選択のリンカーであって、存在しないか、または存在する場合は $-O(CH_2)_m-$ であり、式中、m は 0 または 1 である]。

(項目 2)

R_1 が、両方の出現において H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

一方の R_1 が H であり、他方の R_1 がメチルである、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 4)

R_1 が、両方の出現においてメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

A が、非芳香族炭素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

A が、シクロヘキシルである、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

A が、芳香族炭素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

A が、アリールである、項目 7 に記載の化合物。

20

(項目 9)

A が、フェニルまたはナフチルである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

A が、フェニルである、項目 9 に記載の化合物。

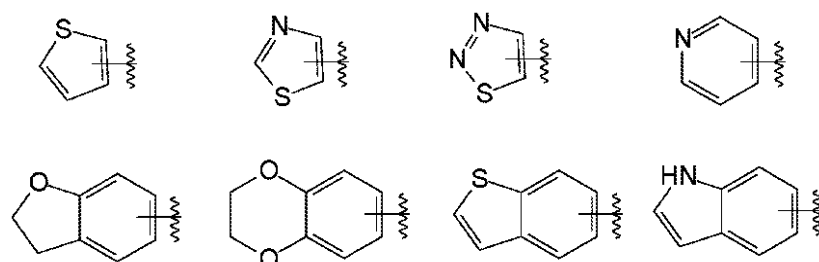
(項目 11)

A が、芳香族複素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

A が、以下：

【化 47】



30

のうちの 1 つである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

w が 0 であり、 R_2 が存在しない、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 14)

w が 1、2 または 3 であり、 R_2 が出現毎に -OH、-C(=O)N、ハロまたは C_{1-4} アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 15)

x が 0 であり、 R_3 が存在しない、項目 1 に記載の化合物。

(項目 16)

x が 1 または 2 であり、 R_3 が、出現毎に -OH または C_{1-4} アルキル-OH である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 17)

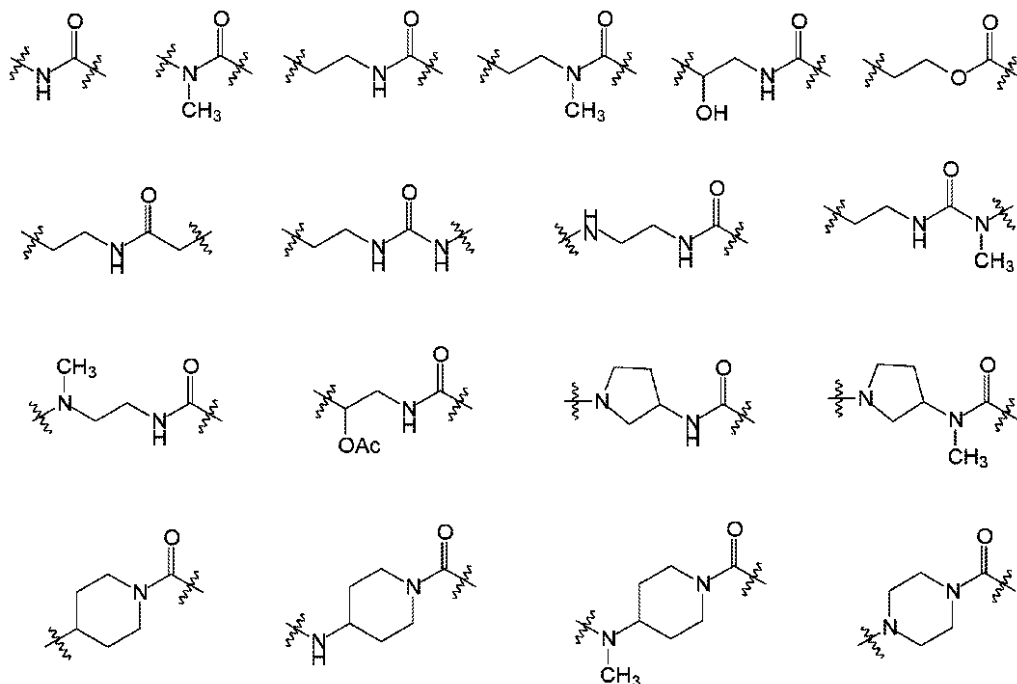
50

L_1 が、少なくとも 1 個の N または O ヘテロ原子を有するヘテロアルキレンリンカーであり、前記ヘテロアルキレンは直鎖であっても環状であってもよく、任意選択でオキソ、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキルまたは $C_1 \sim 4$ アルコキシで置換されていてもよい、項目 1 に記載の化合物。

(項目 18)

L_1 が、以下：

【化 48】



10

20

のうちの 1 つである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 19)

B が、非芳香族炭素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 20)

B が、シクロヘキシルである、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

B が、芳香族炭素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 22)

B が、アリールである、項目 21 に記載の化合物。

(項目 23)

B が、フェニルまたはナフチルである、項目 22 に記載の化合物。

(項目 24)

B が、フェニルである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 25)

B が、非芳香族複素環である、項目 1 に記載の化合物。

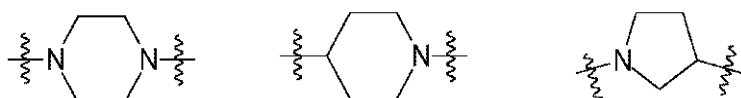
(項目 26)

B が、ピペラジニル (piperziny) 、ピペリジニル (piperdiny) 、またはピロリジニルである、項目 25 に記載の化合物。

(項目 27)

B が、以下：

【化 49】



50

のうちの 1 つである、項目 26 に記載の化合物。

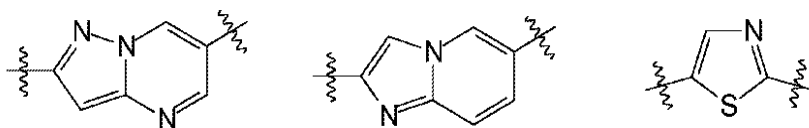
(項目 28)

B が、芳香族複素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 29)

B が、以下：

【化 50】



10

のうちの 1 つである、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

y が 0 であり、R₄ が存在しない、項目 1 に記載の化合物。

(項目 31)

y が 1 であり、R₄ がメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 32)

y が 2 であり、R₄ が両方の出現においてメチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 33)

L₂ が、存在しない、項目 1 に記載の化合物。

(項目 34)

L₂ が、-O- である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 35)

L₂ が、-OCH₂- である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 36)

C が、芳香族炭素環または複素環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 37)

C が、芳香族炭素環である、項目 36 に記載の化合物。

(項目 38)

C が、アリールである、項目 37 に記載の化合物。

(項目 39)

C が、フェニルである、項目 38 に記載の化合物。

(項目 40)

C が、芳香族複素環である、項目 1 に記載の化合物。

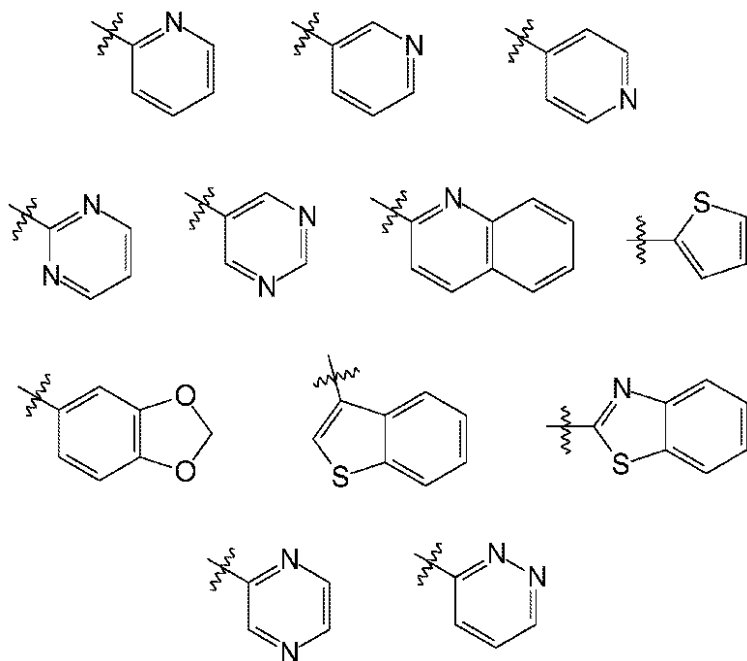
(項目 41)

C が、以下：

20

30

【化 5 1】



10

20

のうちの 1 つである、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 4 2)

z が 0 であり、R₅ が存在しない、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

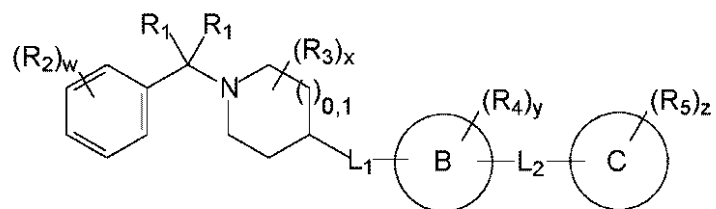
z が 1、2 または 3 であり、R₅ が出現毎に独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁~4 アルキル)、-N(C₁~4 アルキル)₂、-C≡N、ハロ、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-OH、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 アルコキシまたは C₁~4 ハロアルコキシである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 4)

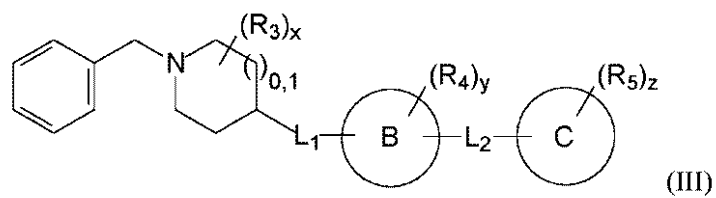
前記化合物が、以下の式 (I I) ~ (V V I I) :

30

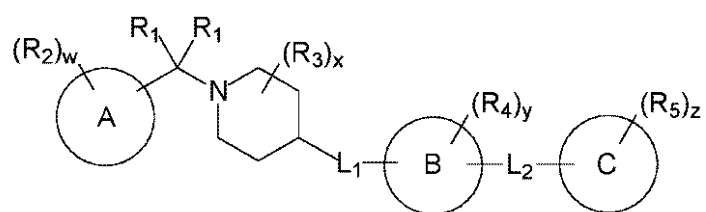
【化 5 2】



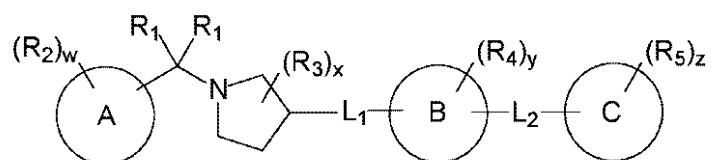
(II)



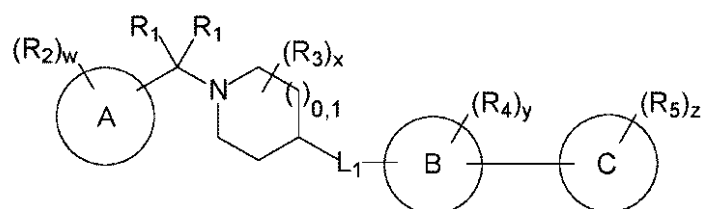
(III)



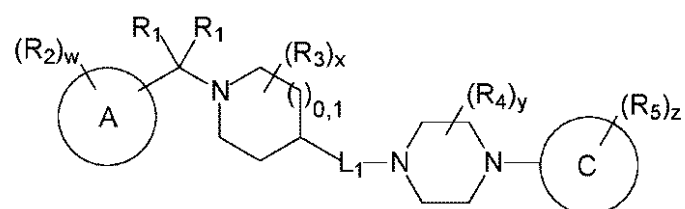
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

10

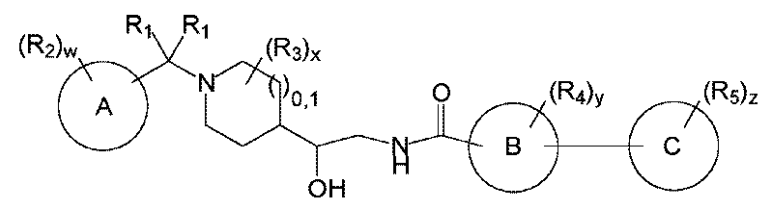
20

30

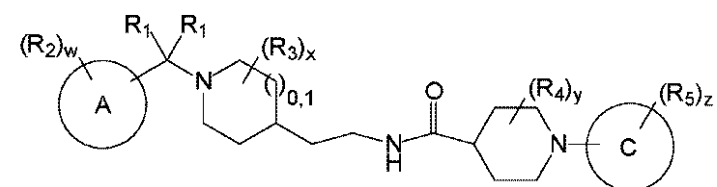
40

Chemical structure (IX) is a piperidine derivative. The piperidine ring is substituted with a group A (represented by a circle) at the 2-position, a group C (represented by a circle) at the 4-position, and a substituent L₁ at the 3-position. The piperidine ring is also substituted with R₁ groups at the 1-position, R₂ groups at the 2-position, R₃ groups at the 3-position, R₄ groups at the 4-position, and R₅ groups at the 5-position. The structure is labeled (IX).

(X)

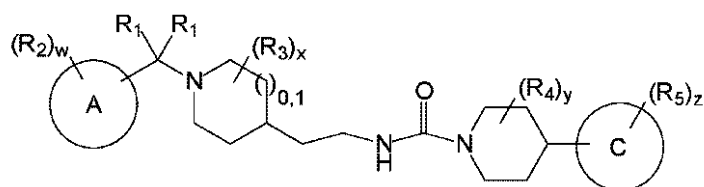


(XII)

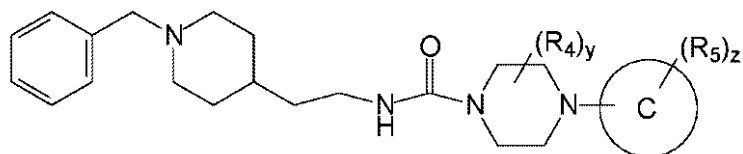


40

【化 5 4】

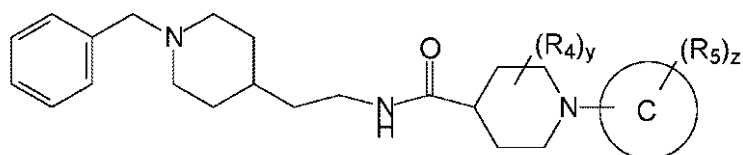


(XIV)

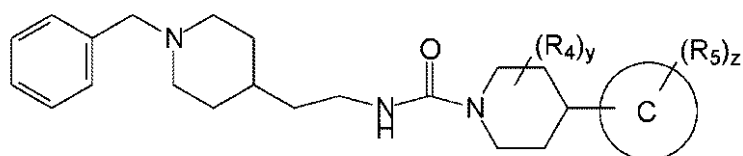


10

(XV)



(XVI)



20

(XVII)

のうちの 1 つの構造を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 5)

前記化合物が、式 (X V)、(X V I) または (X V I I) の構造を有し、式中、 y は 0 である、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

前記化合物が、式 (X V)、(X V I) または (X V I I) の構造を有し、式中、 y は 1 または 2 であり、 R_4 は出現毎に $C_1 \sim 4$ アルキルである、項目 4 4 に記載の化合物。

30

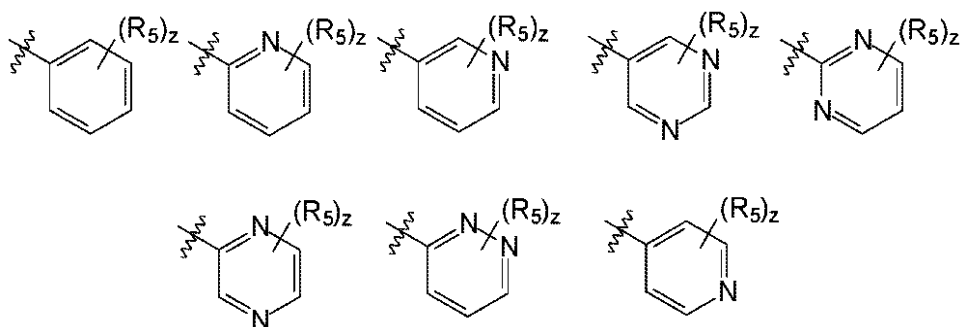
(項目 4 7)

前記化合物が、式 (X V)、(X V I) または (X V I I) の構造を有し、式中、 y は 1 または 2 であり、 R_4 は出現毎にメチルである、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 8)

前記化合物が、式 (X V)、(X V I) または (X V I I) の構造を有し、式中、 $C(R_5)_z$ は、以下：

【化 5 5】



40

のうちの 1 つである、項目 4 4 に記載の化合物。

(項目 4 9)

50

z が 0 であり、 R_5 が存在しない、項目 48 に記載の化合物。

(項目 50)

z が 1、2 または 3 であり、 R_5 が出現毎に独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C \equiv N$ 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル- OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルコキシである、項目 48 に記載の化合物。

(項目 51)

R_1 が、両方の出現において 1H である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 52)

R_1 が、両方の出現において 2H である、項目 2 に記載の化合物。

10

(項目 53)

前記化合物が、表 1 ~ 14 のいずれか 1 つに列挙されている化合物のうちの 1 つである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 54)

項目 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 55)

細胞のムスカリン受容体と拮抗するための方法であって、前記細胞と、項目 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物とを接触させることを含む、方法。

20

(項目 56)

前記ムスカリン受容体が、ムスカリン受容体 4 である、項目 55 に記載の方法。

(項目 57)

前記化合物が、ムスカリン受容体 4 (M4) と選択的に拮抗する、項目 56 に記載の方法。

(項目 58)

前記細胞が、前記化合物を用いた処置を必要とする対象内に含まれている、項目 55 から 57 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 59)

前記対象が、神経学的疾患または障害を有する、項目 58 に記載の方法。

30

(項目 60)

項目 54 に記載の医薬組成物を投与することを含む、神経学的疾患または障害を処置または予防するための方法。

(項目 61)

前記神経学的疾患または障害が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、および統合失調症に関連する認知機能障害；パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、舞蹈病、レボドパ誘発性ジスキネジア、脳性麻痺、進行性核上性麻痺、ならびにハンチントン病のうちのいずれか 1 つである、項目 60 に記載の方法。

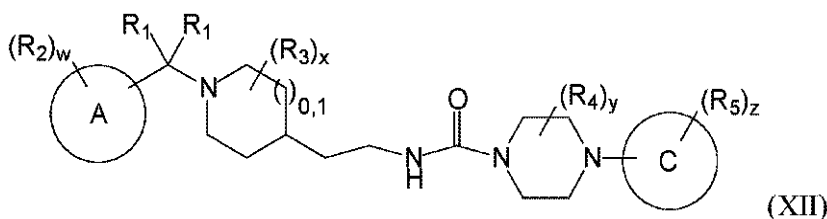
本発明はさらに、例えば、以下を提供する：

(項目 1A)

以下の式 (XII)：

40

【化 56】



の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロド

50

ラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

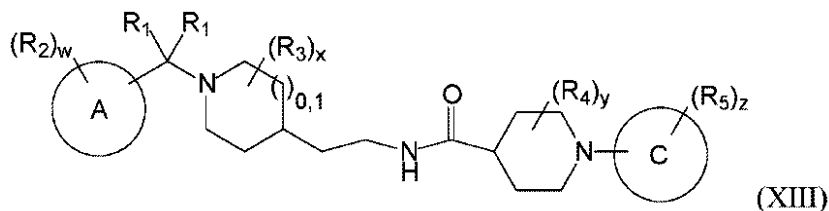
A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、
R₁ は、出現毎に H、C₁ ~ 4 アルキル、C(=O)OC₁ ~ 4 アルキルまたはアリー
ルであり、

R₂、R₃、R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁ ~ 4
アルキル)、-N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、-C₁N、-C(=O)NH₂、ハロ、
C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル-OH、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキ
シまたは C₁ ~ 4 ハロアルコキシであり、

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 である]、
あるいは

以下の式 (XIII) :

【化 57】



10

20

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロド
ラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

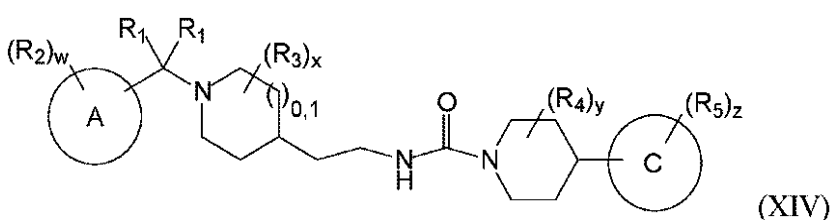
A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、
R₁ は、出現毎に H、C₁ ~ 4 アルキル、C(=O)OC₁ ~ 4 アルキルまたはアリー
ルであり、

R₂、R₃、R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁ ~ 4
アルキル)、-N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、-C₁N、-C(=O)NH₂、ハロ、
C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル-OH、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキ
シまたは C₁ ~ 4 ハロアルコキシであり、

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、ここで y また
は z のうちの少なくとも 1 つは、1、2 または 3 である]、
あるいは

以下の式 (XIV) :

【化 58】



30

40

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロド
ラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、
R₁ は、出現毎に H、C₁ ~ 4 アルキル、C(=O)OC₁ ~ 4 アルキルまたはアリー
ルであり、

R₂、R₃、R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁ ~ 4
アルキル)、-N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、-C₁N、-C(=O)NH₂、ハロ、

50

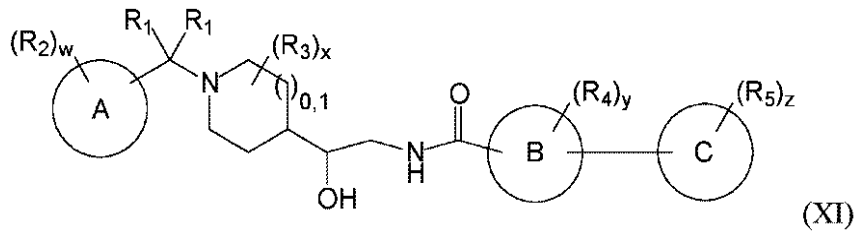
$C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル - OH、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシまたは $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシであり、

w 、 x 、 y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 である。]

(項目 2 A)

以下の式 (XI) :

【化 59】



10

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A、B および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R_1 は、出現毎に H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1 \sim 4}$ アルキルまたはアリールであり、

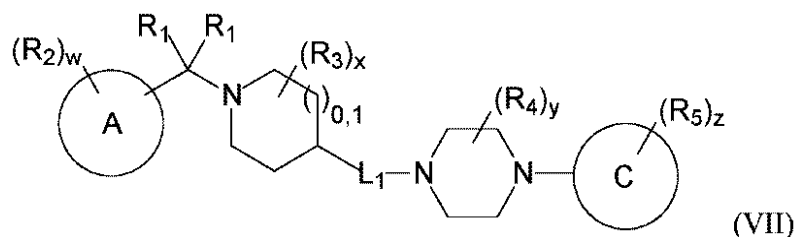
R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH($C_{1 \sim 4}$ アルキル)、-N($C_{1 \sim 4}$ アルキル)₂、-C≡N、-C(=O)NH₂、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル - OH、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシまたは $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシであり、

w 、 x 、 y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 である。]

(項目 3 A)

以下の式 (VII) :

【化 60】



30

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R_1 は、出現毎に H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1 \sim 4}$ アルキルまたはアリールであり、

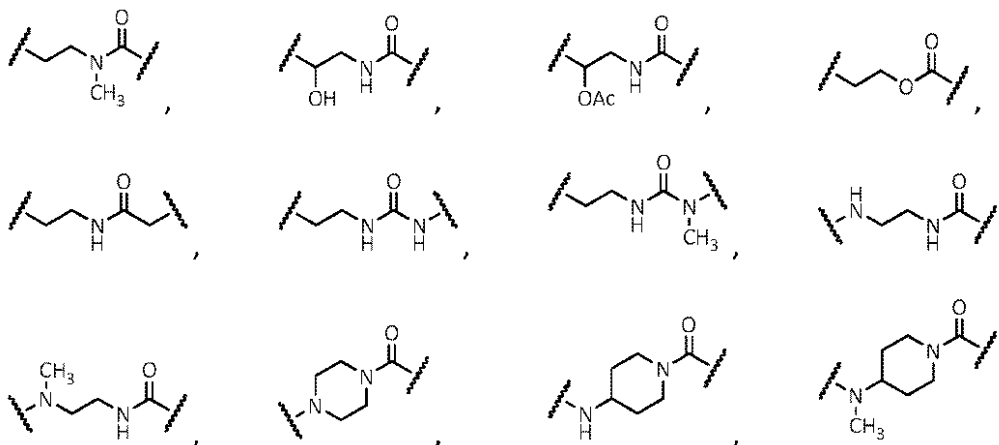
R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH($C_{1 \sim 4}$ アルキル)、-N($C_{1 \sim 4}$ アルキル)₂、-C≡N、-C(=O)NH₂、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル - OH、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシまたは $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシであり、

w 、 x 、 y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

L_1 は、以下：

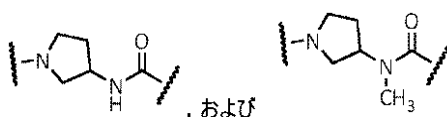
40

【化 6 1】



10

【化 6 2】



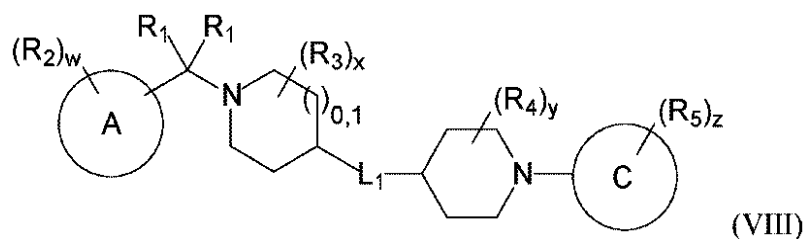
20

のうちの 1 つである]、

あるいは

以下の式 (V I I I) :

【化 6 3】



30

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R₁ は、出現毎に H、C₁ ~ 4 アルキル、C(=O)OC₁ ~ 4 アルキルまたはアリー

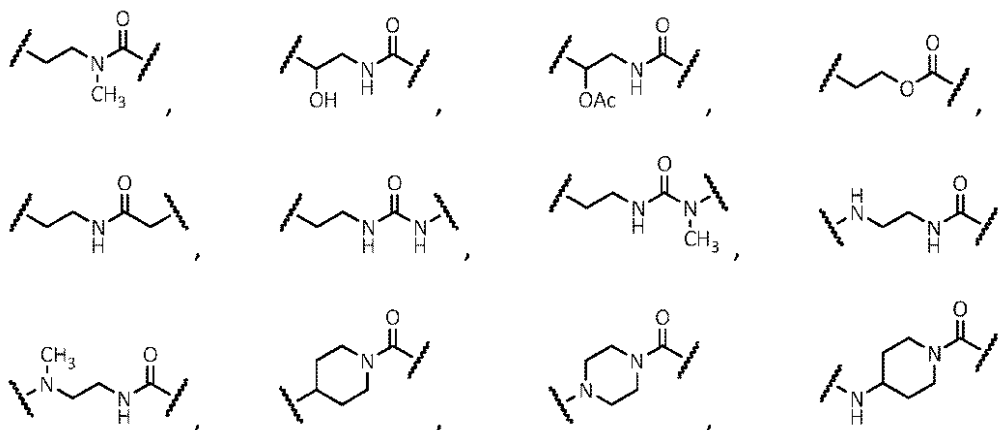
R₂、R₃、R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁ ~ 4 アルキル)、-N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、-C₁ ~ 4 N、-C(=O)NH₂、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル-OH、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 アルコキシまたは C₁ ~ 4 ハロアルコキシであり、

40

w、x、y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

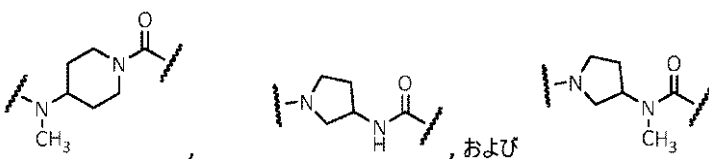
L₁ は、以下：

【化 6 4】



10

【化 6 5】



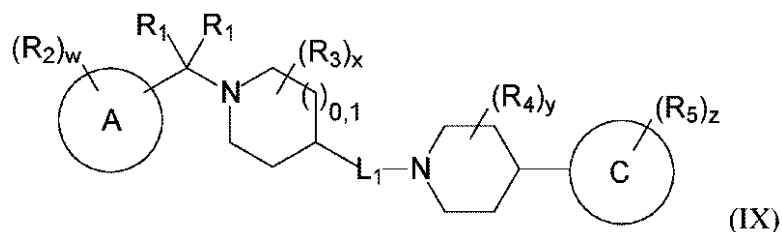
20

のうちの 1 つである]、

あるいは

以下の式 (IX) :

【化 6 6】



30

の構造を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、エステル、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩

[式中、

A および C は、それぞれ独立して、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり、

R_1 は、出現毎に H 、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキルまたはアリールであり、

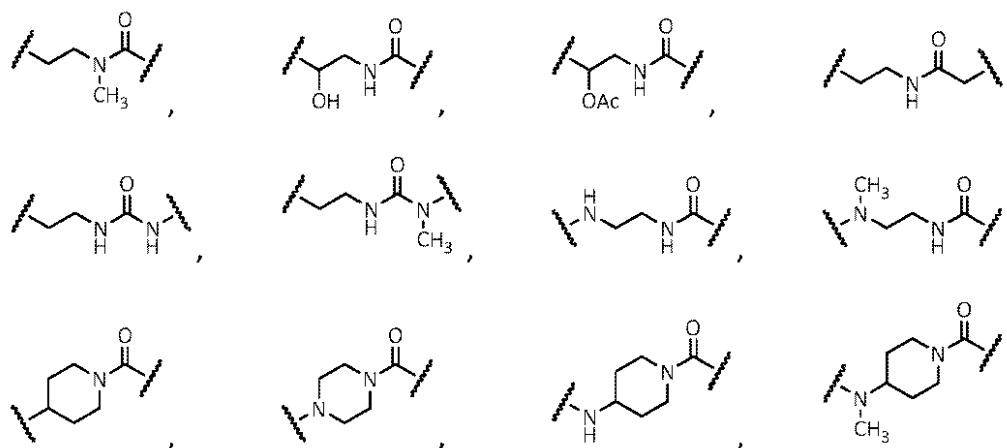
R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル- OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルコキシであり、

w 、 x 、 y および z は、それぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、

L_1 は、以下：

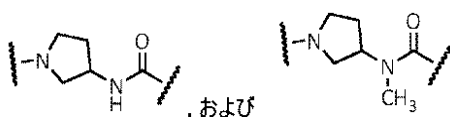
40

【化 6 7】



10

【化 6 8】



20

のうちの 1 つである]。

(項目 4 A)

R_1 が、両方の出現において H である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 A)

一方の R_1 が H であり、他方の R_1 がメチルである、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 A)

R_1 が、両方の出現においてメチルである、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 7 A)

A が、非芳香族炭素環である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 A)

A が、シクロヘキシルである、項目 7 A に記載の化合物。

(項目 9 A)

A が、芳香族炭素環である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10 A)

A が、アリールである、項目 9 A に記載の化合物。

(項目 11 A)

A が、フェニルまたはナフチルである、項目 10 A に記載の化合物。

40

(項目 12 A)

A が、フェニルである、項目 11 A に記載の化合物。

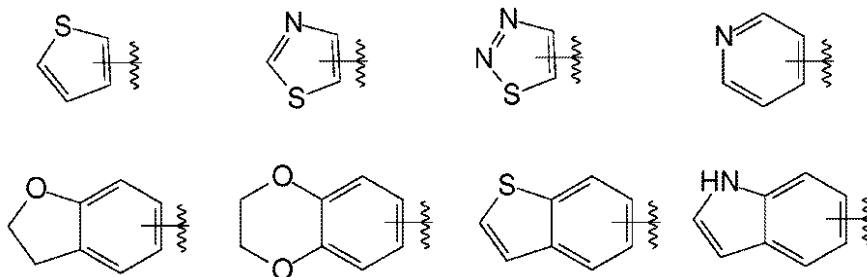
(項目 13 A)

A が、芳香族複素環である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14 A)

A が、以下：

【化 6 9】



10

のうちの1つである、項目 1 3 A に記載の化合物。

(項目 1 5 A)

w が 0 であり、 R_2 が存在しない、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 6 A)

w が 1、2 または 3 であり、 R_2 が、出現毎に -OH、-C≡N、ハロまたは C_{1-4} アルキルである、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7 A)

x が 0 であり、 R_3 が存在しない、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 8 A)

x が 1 または 2 であり、 R_3 が出現毎に -OH または C_{1-4} アルキル - OH である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 1 9 A)

B が、非芳香族炭素環である、項目 2 A に記載の化合物。

(項目 2 0 A)

B が、シクロヘキシルである、項目 1 9 A に記載の化合物。

(項目 2 1 A)

B が、芳香族炭素環である、項目 2 A に記載の化合物。

(項目 2 2 A)

B が、アリールである、項目 2 1 A に記載の化合物。

(項目 2 3 A)

B が、フェニルまたはナフチルである、項目 2 2 A に記載の化合物。

30

(項目 2 4 A)

B が、フェニルである、項目 2 3 A に記載の化合物。

(項目 2 5 A)

B が、非芳香族複素環である、項目 2 A に記載の化合物。

(項目 2 6 A)

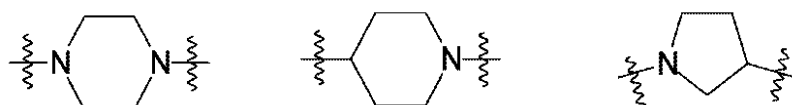
B が、ピペラジニル、ピペリジニル、またはピロリジニルである、項目 2 5 A に記載の化合物。

(項目 2 7 A)

B が、以下：

40

【化 7 0】



のうちの1つである、項目 2 6 A に記載の化合物。

(項目 2 8 A)

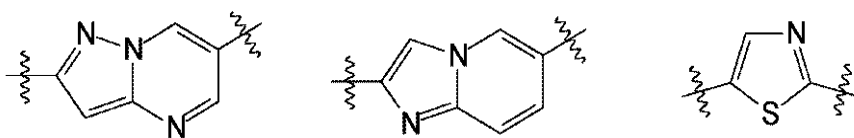
B が、芳香族複素環である、項目 2 A に記載の化合物。

(項目 2 9 A)

50

B が、以下：

【化 7 1】



のうちの 1 つである、項目 2 8 A に記載の化合物。

(項目 3 0 A)

y が 0 であり、R₄ が存在しない、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 3 1 A)

y が 1 であり、R₄ がメチルである、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物

。

(項目 3 2 A)

y が 2 であり、R₄ が両方の出現においてメチルである、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 3 A)

C が、芳香族炭素環または複素環である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 4 A)

C が、芳香族炭素環である、項目 3 3 A に記載の化合物。

20

(項目 3 5 A)

C が、アリールである、項目 3 4 A に記載の化合物。

(項目 3 6 A)

C が、フェニルである、項目 3 5 A に記載の化合物。

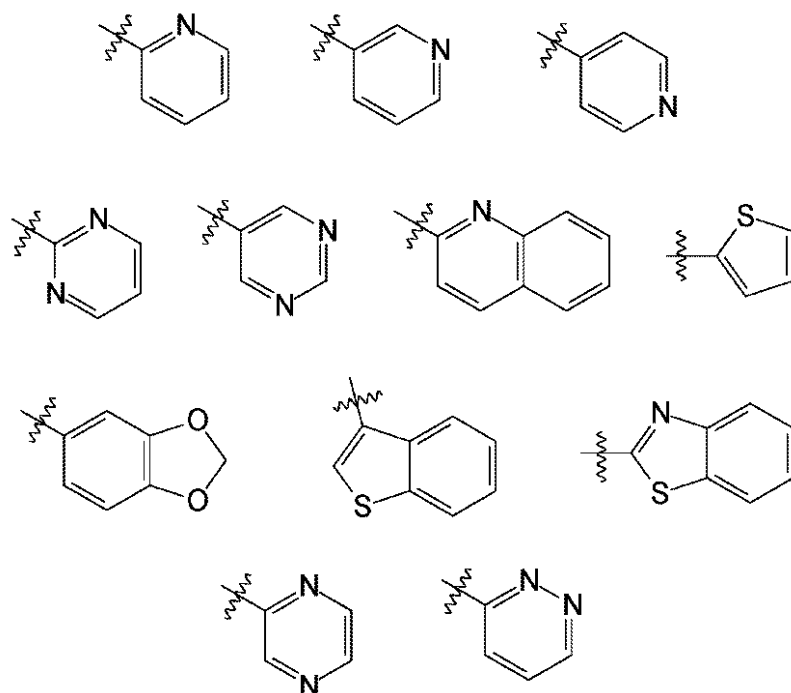
(項目 3 7 A)

C が、芳香族複素環である、項目 1 A から 3 A のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 8 A)

C が、以下：

【化 7 2】



30

40

50

のうちの1つである、項目37Aに記載の化合物。

(項目39A)

zが0であり、R₅が存在しない、項目1Aから3Aのいずれか一項に記載の化合物。

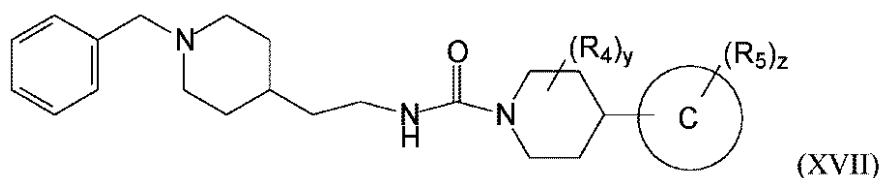
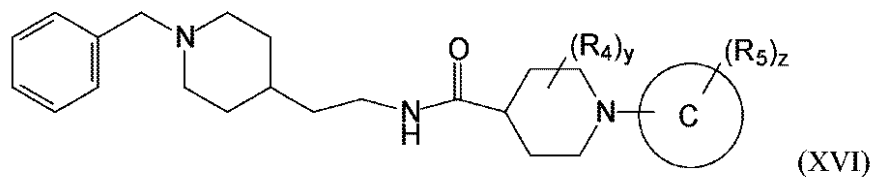
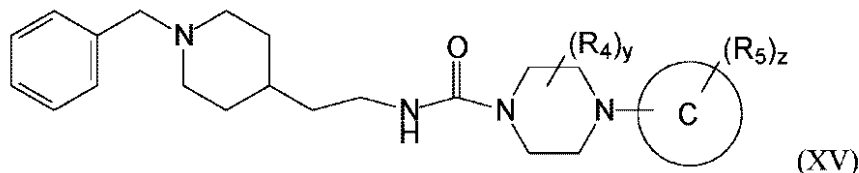
(項目40A)

zが1、2または3であり、R₅が出現毎に独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁~4アルキル)、-N(C₁~4アルキル)₂、-CN、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル-OH、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシまたはC₁~4ハロアルコキシである、項目1Aから3Aのいずれか一項に記載の化合物。

(項目41A)

前記化合物が、以下の式(XV)~(XVII)：

【化73】



のうちの1つの構造を有する、項目1Aに記載の化合物。

(項目42A)

前記化合物が、式(XV)または(XVII)の構造を有し、式中、yは0である、項目41Aに記載の化合物。

(項目43A)

前記化合物が、式(XV)、(XVI)または(XVII)の構造を有し、式中、yは1または2であり、R₄は出現毎にC₁~4アルキルである、項目41Aに記載の化合物。

(項目44A)

前記化合物が、式(XV)、(XVI)または(XVII)の構造を有し、式中、yは1または2であり、R₄は出現毎にメチルである、項目41Aに記載の化合物。

(項目45A)

前記化合物が、式(XV)、(XVI)または(XVII)の構造を有し、式中、C(R₅)_zは、以下：

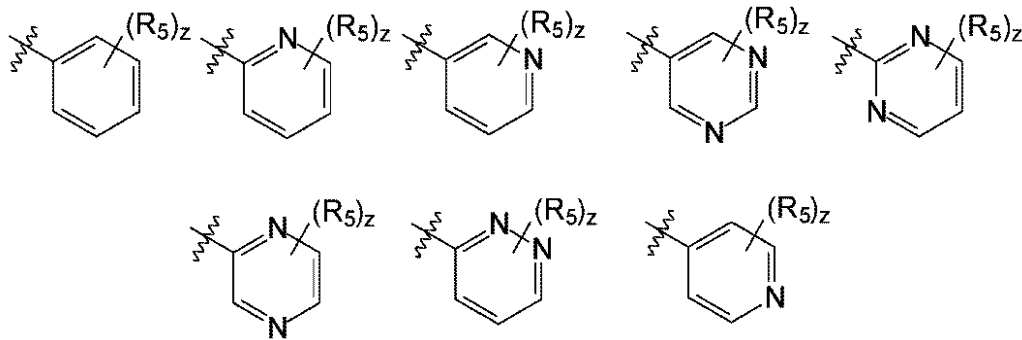
10

20

30

40

【化 7 4】



10

のうちの1つである、項目 4 1 A に記載の化合物。

(項目 4 6 A)

z が 0 であり、R₅ が存在しない、項目 4 5 A に記載の化合物。

(項目 4 7 A)

z が 1、2 または 3 であり、R₅ が出現毎に独立して、-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-C≡N、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル-OH、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシまたはC₁₋₄ハロアルコキシである、項目 4 5 A に記載の化合物。

(項目 4 8 A)

R₁ が、両方の出現において¹Hである、項目 4 A に記載の化合物。

(項目 4 9 A)

R₁ が、両方の出現において²Hである、項目 4 A に記載の化合物。

(項目 5 0 A)

表 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに列挙されている化合物のうちの 1 つの構造を有する、化合物。

(項目 5 1 A)

項目 1 A ~ 5 0 A のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

(項目 5 2 A)

細胞のムスカリン受容体に拮抗するための方法であって、前記細胞と、項目 1 A から 5 0 A のいずれか一項に記載の化合物とを接触させることを含む、方法。

(項目 5 3 A)

前記ムスカリン受容体が、ムスカリン受容体 4 である、項目 5 2 A に記載の方法。

(項目 5 4 A)

前記化合物が、ムスカリン受容体 4 (M4) と選択的に拮抗する、項目 5 3 A に記載の方法。

(項目 5 5 A)

前記細胞が、前記化合物を用いた処置を必要とする対象内に含まれている、項目 5 2 A から 5 4 A のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 6 A)

前記対象が、神経学的疾患または障害を有する、項目 5 5 A に記載の方法。

(項目 5 7 A)

項目 5 1 A に記載の医薬組成物を投与することを含む、神経学的疾患または障害を処置または予防するための方法。

(項目 5 8 A)

前記神経学的疾患または障害が、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、および統合失調症に関連する認知機能障害；パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジスキネジア、ジストニア、舞蹈病、レボドパ誘発性ジスキネジア、脳性麻痺、進行性核上性麻痺、ならびにハンチントン病のいずれか 1 つである、項目 5 7 A に記載の方法。

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 211/26	(2006.01)	C 0 7 D 211/26	
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 K
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 473/06	(2006.01)	C 0 7 D 473/06	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 2
C 0 7 D 211/22	(2006.01)	C 0 7 D 211/22	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4995	(2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/522	(2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 パガーノ, ニコラス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 9, サンディエゴ, ラ プラヤ アベニュー 1
5 1 2, アpartment 3 1 2

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 9 0 1 1 (J P , A)

特表 2 0 0 6 - 5 1 1 5 5 4 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 7 2 8 2 (W O , A 1)

特表平 0 7 - 5 0 2 5 2 9 (J P , A)

特開平 0 7 - 0 4 8 3 7 0 (J P , A)

RN 929865-73-6 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2 0 0 7 年 4
月 1 3 日, 検索日: 2020.08.06

RN 1648258-27-8 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2 0 1 5 年

2月16日, 検索日: 2020.09.23

RN 1322465-36-0 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2011年

8月24日, 検索日: 2020.09.23

RN 1322465-14-4 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2011年

8月24日, 検索日: 2020.09.23

RN 1302253-24-2 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2011年

5月29日, 検索日: 2020.09.23

RN 1277586-37-4 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2011年

4月10日, 検索日: 2020.09.23

RN 1216662-47-3 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2010年

4月 4日, 検索日: 2020.09.23

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

Caplus / REGISTRY (STN)

(54)【発明の名称】神経学的疾患を処置するためのムスカリン受容体4(M4)アンタゴニストとしての、N-[2
- (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - ピペラジン
- 1 - カルボキサミド誘導体および関連化合物