(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-546224
(P2023-546224A)
(43)公表日　令和5年11月1日(2023.11.1)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 211/60* | *(2006.01)* | C07D | 211/60 | CSP　4C063 |
| *C07D 401/06* | *(2006.01)* | C07D | 401/06 | 4C086 |
| *C07D 401/12* | *(2006.01)* | C07D | 401/12 | |
| *C07D 405/12* | *(2006.01)* | C07D | 405/12 | |
| *C07D 413/12* | *(2006.01)* | C07D | 413/12 | |

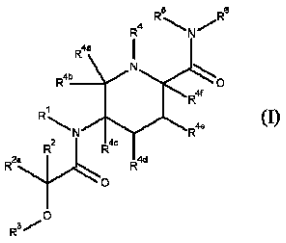
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全90頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-524306(P2023-524306)
(86)(22)出願日　令和3年10月21日(2021.10.21)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月12日(2023.6.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/079208
(87)国際公開番号　WO2022/084446
(87)国際公開日　令和4年4月28日(2022.4.28)
(31)優先権主張番号　20203312.2
(32)優先日　令和2年10月22日(2020.10.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　510048853
エヴォテック・インターナショナル・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
Ｅｖｏｔｅｃ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＧｍｂＨ
ドイツ２２４１９ハンブルク、エッセナー・ボーゲン７番
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(74)代理人　100216105
弁理士　守安 智
(72)発明者　ホリー・ヴィクトリア・アットン
最終頁に続く

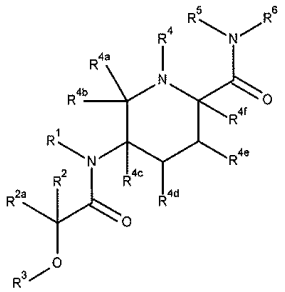
(54)【発明の名称】　統合ストレス応答経路のモジュレーター

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）の化合物または薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体（式中、$R^1$、$R^2$、$R^{2a}$、$R^3$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$、$R^{4f}$、$R^5$、$R^6$は、本記載および請求項に示されている通りの意味を有する）に関する。本発明は、前記化合物を含む医薬組成物、医薬としてのならびに統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止のための方法におけるそれらの使用にさらに関する。



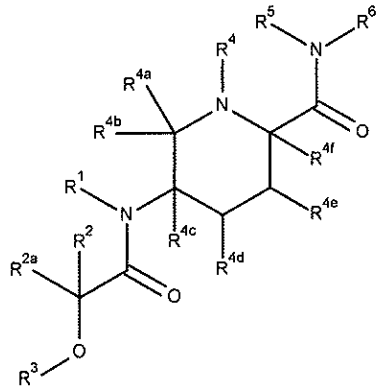
(I)

【化１】



(I)

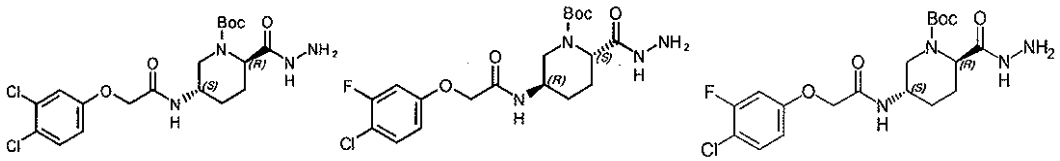
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



(I)

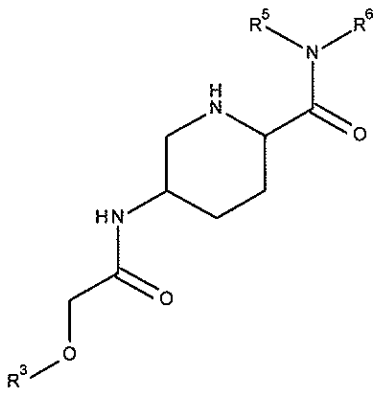
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体（式中、
$R^1$は、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキル、好ましくはＨであり、ここで、Ｃ$_{1～4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^2$は、Ｈ、ＦまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり、ここで、Ｃ$_{1～4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^{2a}$は、ＨまたはＦ、好ましくはＨであり；
$R^3$は、フェニル、または６員の芳香族ヘテロシクリルであり、ここで、$R^3$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^7$で場合により置換されており；
$R^7$は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^8$、Ｏ$R^8$、Ｃ（Ｏ）$R^8$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｓ（Ｏ）Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｓ（Ｏ）$_2R^8$、Ｓ（Ｏ）$R^8$、Ｎ（$R^8$）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{8a}R^{8b}$）、Ｓ$R^8$、Ｎ（$R^8R^{8a}$）、ＮＯ$_2$、ＯＣ（Ｏ）$R^8$、Ｎ（$R^8$）Ｃ（Ｏ）$R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｓ（Ｏ）$_2R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｓ（Ｏ）$R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{8a}R^{8b}$）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^9$で場合により置換されており；
$R^8$、$R^{8a}$、$R^{8b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^9$は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^{10}$、Ｏ$R^{10}$、Ｃ（Ｏ）$R^{10}$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{10}R^{10a}$）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10}R^{10a}$）、Ｓ（Ｏ）Ｎ（$R^{10}R^{10a}$）、Ｓ（Ｏ）$_2R^{10}$、Ｓ（Ｏ）$R^{10}$、Ｎ（$R^{10}$）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10a}R^{10b}$）、Ｓ$R^{10}$、Ｎ（$R^{10}R^{10a}$）、ＮＯ$_2$、ＯＣ（Ｏ）$R^{10}$、Ｎ（$R^{10}$）Ｃ（Ｏ）$R^{10a}$、Ｎ（$R^{10}$）ＳＯ$_2R^{10a}$、Ｎ（$R^{10}$）Ｓ（Ｏ）$R^{10a}$、Ｎ（$R^{10}$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{10a}R^{10b}$）、Ｎ（$R^{10}$）Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^{10a}$、またはＯＣ（Ｏ）Ｎ（$R^{10}R^{10a}$）であり；
$R^{10}$、$R^{10a}$、$R^{10b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^4$は、Ｈ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～4}$アルキルまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり、ここで、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～4}$アルキルおよびＣ$_{1～4}$アルキルは、ハロゲン、ＯＨ、およびＯ－Ｃ$_{1～3}$

アルキルからなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；
$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$は、Ｈ、ハロゲンおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択され；
$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈ、ＯＨ、$OC_{1\sim4}$アルキル、ハロゲンおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；
または$R^{4}$ならびに$R^{4d}$および$R^{4e}$の１つは、メチレンもしくはエチレン基を形成するか；
または$R^{4}$および$R^{4c}$は、エチレン基を形成するか；
または$R^{4b}$および$R^{4d}$は、共有結合的単結合を形成し；
$R^{5}$は、Ｈもしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルは、同じもしくは異なる１つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^{6}$は$R^{11}$であるか；または
$R^{5}$および$R^{6}$は、接続されることで、それらが付着されている窒素原子と一緒に、環$A^{1}$を形成し；
$R^{11}$は、$OR^{12}$、$SR^{12a}$、$N(R^{12}R^{12a})$、$A^{2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニルまた$C_{2\sim6}$アルキニルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニルおよび$C_{2\sim6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{13}$で場合により置換されており；
$R^{12}$、$R^{12a}$は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニルおよび$A^{2}$からなる群から独立して選択され、ここで、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニルおよび$C_{2\sim6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{15}$で場合により置換されており；
$R^{13}$は、ハロゲン、$OR^{14}$、ＣＮまたは$A^{2}$であり；
$R^{14}$は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、ここで、$C_{1\sim4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^{15}$は、ハロゲン、ＣＮ、$OR^{14}$、$OA^{2}$または$A^{2}$であり；
$A^{1}$は、３員から７員のヘテロシクリルまたは７員から１２員のヘテロビシクリルであり、ここで、$A^{1}$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{16}$で場合により置換されており；
$A^{2}$は、フェニル、ナフチル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{4\sim12}$ビシクロアルキル、３員から７員のヘテロシクリルまたは７員から１２員のヘテロビシクリルであり、ここで、$A^{2}$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{16a}$で場合により置換されており；
$R^{16}$、$R^{16a}$は、$R^{17}$、ＯＨ、$OR^{17}$、ハロゲンおよびＣＮからなる群から独立して選択され；
$R^{17}$は、シクロプロピル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニルまたは$C_{2\sim6}$アルキニルであり、ここで、$R^{17}$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{18}$で場合により置換されており；
$R^{18}$は、ハロゲン、ＣＮまたは$OR^{19}$であり；
$R^{19}$は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、ここで、$C_{1\sim4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
ただし、以下の化合物を除く：
【化２】




）。

【請求項２】
$R^4$は、Ｈ、$CH_3$、$CH_2CH_3$または$CH_2CH_2OCH_3$；好ましくは、Ｈまたは$CH_3$；より好ましくはＨである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。
【請求項３】
$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$は、Ｈ、ハロゲンおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択され、$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈ、ＯＨ、$OC_{1\sim4}$アルキル、ハロゲンおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択され；好ましくは、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈ、ＦおよびCH3からなる群から独立して選択され；より好ましくは、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈである、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。
【請求項４】
$R^1$は、ＨまたはCH3；好ましくはＨである、請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。
【請求項５】
$R^2$は、Ｈ、ＦまたはCH3、好ましくはＨである、請求項１から４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。
【請求項６】
式（Ｉ）における$R^1$、$R^2$、$R^{2a}$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$はＨであると式（Ｉａ）を得る、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体：
【化３】



(Ia)

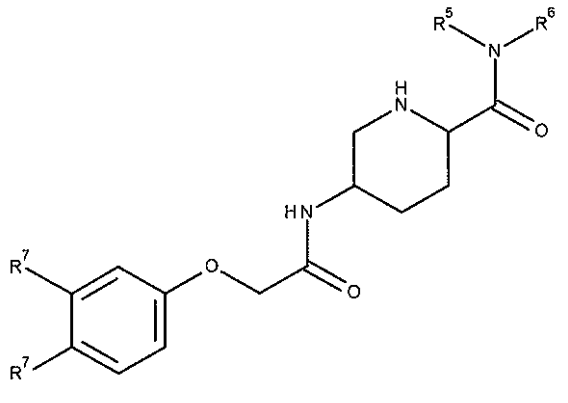
【請求項７】
$R^3$は、フェニルまたはピリジル、好ましくはフェニルであり、$R^3$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^7$で場合により置換されている、請求項１から６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。
【請求項８】
$R^3$は、同じまたは異なる１つ、２つ、または３つ、好ましくは１つまたは２つ、より好ましくは２つの$R^7$で置換されている、請求項１から７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。
【請求項９】
$R^7$はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、$CHF_2$、$CF_3$、$OCH_3$、$OCF_3$、ＣＨ＝Ｏ、Ｃ

$H_2OH$または$CH_3$であり；好ましくは、$R^7$は、$CF_3$、FまたはClであり、より好ましくは、FまたはClである、請求項１から８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１０】

式（Ｉ）における$R^1$、$R^2$、$R^{2a}$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$、$R^3$は、式（Ｉｂ）：

【化４】



(Ib)

（式中、各$R^7$は、ハロゲンおよび$CF_3$からなる群から独立して選択される）を得るように選択される、請求項１から９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１１】

$R^5$は、Ｈまたは$CH_3$、好ましくはＨである、請求項１から１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１２】

$R^6$は$R^{11}$であり、$R^{11}$は、$C_{1\sim6}$アルキルまたは$C_{1\sim6}$アルケニルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルおよび$C_{1\sim6}$アルケニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{13}$で置換されている、請求項１から１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１３】

$R^6$は$R^{11}$であり、$R^{11}$は$C_{1\sim6}$アルキル、好ましくは、エチルまたはｎ－プロピルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルは１つの$R^{13}$で置換されている、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１４】

$R^6$は$R^{11}$であり、$R^{11}$は、エチルまたはｎ－プロピルであり、それぞれ１つの$R^{13}$で置換されており、ここで、$R^{13}$は、$OR^{14}$、好ましくは$OCF_3$である、請求項１から１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１５】

$R^6$は$R^{11}$であり、$R^{11}$は$C_{1\sim6}$アルキル、好ましくは、ｎ－プロピルまたはｎ－ペンチルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルは３つのＦで置換されており；より好ましくは、$R^{11}$は、３，３，３－トリフルオロプロピルまたは５，５，５－トリフルオロペンチルである、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１６】

$R^6$は、$R^{11}$であり、$R^{11}$は、$C_{1\sim6}$アルキル、好ましくはメチルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルは、１つの$R^{13}$で置換されており、$R^{13}$は、$A^2$、好ましくは、フ

ェニル、ピリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、シクロブチル、シクロヘキシル、フラニル、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イルまたは６－オキサスピロ［３．４］オクタン－７－イルである、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１７】

$R^6$は$R^{11}$であり、$R^{11}$は、$A^2$、好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾジオキソリル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、ピラゾリル、オキサゾリルまたはオキソラニルである、請求項１から１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１８】

$A^2$は、非置換であるか、または１つもしくは２つの$R^{16a}$で置換されている、請求項１から１４、１６および１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項１９】

$R^{16a}$は、$CH_3$、$CHF_2$、$CF_3$、$CH_2CF_3$、$OCHF_2$、$OCH_2CF_3$、$OCF_3$、$OCH_3$、ＦまたはＣｌである、請求項１から１４、および１６から１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項２０】

$R^5$および$R^6$は、接続されることで、それらが付着されている窒素原子と一緒に、環$A^1$を形成する、請求項１から１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項２１】

$A^1$は、アゼチジン、ピペリジン、オキサゼパン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロイソキノリンアザビシクロ［３．１．０］ヘキサンまたはアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、ここで、$A^1$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{16}$で場合により置換されている、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

$A^1$は、非置換であるか、または１つの$R^{16}$で置換されている、請求項２０もしくは２１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項２３】

$R^{16}$は、$CF_3$、$OCF_3$または$OCH_2CH_2OCF_3$である、請求項２０から２２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項２４】

式（Ｉ）における$R^1$、$R^2$、$R^{2a}$、$R^3$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$、$R^{4f}$、$R^5$、$R^6$は、以下を得るように選択される、請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体：

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］ピペリジン－２－カルボキサミド塩酸塩；

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－｛３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン－１－カルボニル｝ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（４－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（４－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（４－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－フェニルピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメトキシ）シクロヘキシル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－Ｎ－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３－メトキシフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３－フルオロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－

Ｎ－［３－（ジフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（５，５，５－トリフルオロペンチル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－５－［［２－（４－クロロ－３－フルオロ－フェノキシ）アセチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－Ｎ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［１－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン－１－カルボニル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（４－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（フェニルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）

アセトアミド］－２－［（３－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメトキシ）シクロヘキシル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［（４－クロロ－２－メトキシフェニル）カルバモイル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３－メトキシフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３－フルオロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（ジフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（５－クロロピリジン－２－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３，５－ジメチルフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（５，５，５－トリフルオロペンチル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（ジフルオロメトキシ）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［１－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレートまたは
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（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－２－カルボキサミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－［５－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－［５－（トリフルオロメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［５－（トリフルオロメチル）－１，２－オキサゾール－３－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－［４－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボニル］ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペ

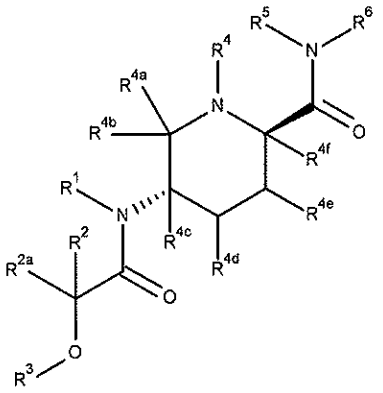
リジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－１－メチル－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｒ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（２，２－ジフルオロ－２Ｈ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［５－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［５－（トリフルオロメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［５－（トリフルオロメチル）－１，２－オキサゾール－３－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［４－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレートまたは
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）

アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

【請求項２５】

式（Ｉ）は、式（Ｉｃ）に示されているような立体化学を有する、請求項１から２４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体：

【化５】



(Ic)

【請求項２６】

請求項１から２５のいずれか１項に記載の少なくとも１種の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を、薬学的に許容される担体と一緒に、場合により１種またはそれ以上の他の生物活性化合物または薬学的組成物との組合せで含む医薬組成物。

【請求項２７】

医薬としての使用のための、請求項１から２５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項２８】

統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止の方法における使用のための、請求項１から２５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または請求項２６に記載の医薬組成物。

【請求項２９】

白質ジストロフィー、知的能力障害症候群、神経変性疾患および障害、新生物疾患、感染性疾患、炎症性疾患、筋骨格疾患、代謝性疾患、眼球疾患からなる群から選択される１つまたはそれ以上の疾患または障害、同様に、臓器線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、心筋梗塞、心血管疾患、不整脈、アテローム動脈硬化症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、ならびに神経障害性疼痛からなる群から選択される１つまたはそれ以上の疾患を処置または防止する方法における使用のための、請求項１から２５のいずれか１項に定義された化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または請求項２６に記載の医薬組成物。

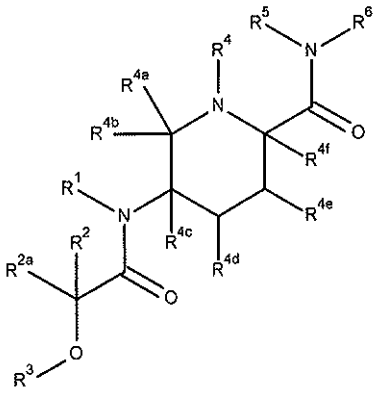
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、式（Ｉ）

【化１】



(I)

の化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体（式中、$R^1$、$R^2$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$、$R^{4f}$、$R^5$および$R^6$は、本記載および請求項に示されている通りの意味を有する）に関する。本発明は、前記化合物を含む医薬組成物、医薬としてのそれらの使用ならびに統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の疾患または障害を処置または防止するための方法におけるそれらの使用にさらに関する。

【背景技術】

【０００２】

統合ストレス応答（ＩＳＲ）は、全ての真核生物に共通の細胞ストレス応答である（１）。ＩＳＲシグナル伝達の調節不全は、とりわけ炎症、ウイルス感染症、糖尿病、がんおよび神経変性疾患に繋がる重要な病理結果を有する。

【０００３】

ＩＳＲは、正常なタンパク質合成の抑制およびストレス応答遺伝子の発現に至るセリン５１上の真核生物翻訳開始因子２のアルファサブユニット（ｅＩＦ２アルファ）のリン酸化をもたらす細胞ストレスの異なる型の共通因子である（２）。哺乳動物細胞において、該リン酸化は、各々が別個の環境的および生理学的ストレスに応答する４つのｅＩＦ２アルファキナーゼ、すなわち：ＰＫＲ様ＥＲキナーゼ（ＰＥＲＫ）、二本鎖ＲＮＡ依存性タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）、ヘム調節ｅＩＦ２アルファキナーゼ（ＨＲＩ）、および一般制御非抑制解除性（ｇｅｎｅｒａｌ　ｃｏｎｔｒｏｌ　ｎｏｎ－ｄｅｒｅｐｒｅｓｓｉｂｌｅ）２（ＧＣＮ２）のファミリーによって実施される（３）。

【０００４】

ｅＩＦ２アルファは、ｅＩＦ２ベータおよびｅＩＦ２ガンマと一緒に、正常なｍＲＮＡ翻訳の開始の鍵となるプレーヤーであるｅＩＦ２複合体を形成する（４）。ｅＩＦ２複合体は、ＧＴＰおよびＭｅｔ－ｔＲＮＡ$_i$を結合して、翻訳開始のためにリボソームによって動員される三元複合体（ｅＩＦ２－ＧＴＰ－Ｍｅｔ－ｔＲＮＡ$_i$）を形成する（５、６）。

【０００５】

ｅＩＦ２Ｂは、デュプリケートでＧＥＦ活性１０量体を形成する５つのサブユニット（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、イプシロン）からなるヘテロ１０量体複合体である（７）。

【０００６】

ＩＳＲ活性化への応答において、リン酸化ｅＩＦ２アルファは、ＧＴＰとのＧＤＰのｅＩＦ２Ｂ媒介交換を阻害して、三元複合体形成の低減、およびそれゆえに、５’ＡＵＧ開始コドンに結合するリボソームを特徴とする正常なｍＲＮＡの翻訳の阻害をもたらす（８）。低減された三元複合体存在量のこれらの条件下で、転写因子ＡＴＦ４をコードするｍＲＮＡを含めた、いくつかの特定のｍＲＮＡの翻訳は、上流ＯＲＦ（ｕＯＲＦ）の翻訳の変更を伴う機序を介して活性化される（７、９、１０）。これらのｍＲＮＡは典型的に、

リボソームの流れを主なコードＯＲＦに限定するように非ストレス細胞において正常に機能する１つまたはそれ以上のｕＯＲＦを含有する。例えば、正常状態中で、ＡＴＦの５’ＵＴＲにおけるｕＯＲＦは、リボソームを占有し、ＡＴＦ４のコード配列の翻訳を防止する。しかしながら、ストレス状態中で、即ち、低減された三元複合体形成の条件下で、リボソームは、これらの上流ＯＲＦを通過してスキャンし、ＡＴＦ４コードＯＲＦで翻訳を開始する確率は、増加される。この方法で発現されるＡＴＦ４および他のストレス応答因子は、引き続いて、さらなるストレス応答遺伝子のアレイの発現を支配する。急性期は、ホメオスタシスを回復させることを狙うタンパク質の発現にあり、他方、慢性期は、プロアポトーシス因子の発現に至る（１、１１、１２、１３）。

【０００７】

ＩＳＲシグナル伝達のマーカーの上方調節は、これらのがんおよび神経変性疾患の中で、様々な条件において実証されている。がんにおいて、ＥＲストレス調節翻訳は、低酸素条件に対する耐性を増加させ、腫瘍成長を促進し（１４、１５、１６）、遺伝子標的化によるＰＥＲＫの欠失は、形質転換されたＰＥＲＫ－／－マウス胚性線維芽細胞から誘導される腫瘍の成長を遅らせることが示された（１４、１７）。さらに、近年の報告は、患者由来の異種移植片モデル化をマウスにおいて使用して、ｅＩＦ２Ｂの活性化剤が侵襲性転移性前立腺がんの形態を処置することに有効であるという概念の証明を提供した（２８）。総合すると、細胞保護的ＩＳＲシグナル伝達の防止は、少なくとも一部の形態のがんの処置のための有効な抗増殖戦略を表し得る。

【０００８】

さらに、ＩＳＲシグナル伝達のモジュレーションは、シナプス機能を保存することにおよびニューロンの減退を低減することに、その上、誤って折り畳まれたタンパク質および非折り畳みタンパク質応答（ＵＰＲ）の活性化を特徴とする神経変性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、アルツハイマー病（ＡＤ）、パーキンソン病（ＰＤ）およびヤコブクロイツフェルト（プリオン）疾患に有効であると証明できた（１８、１９、２０）。プリオン病に関して、ＩＳＲシグナル伝達の薬理学的阻害、同様に遺伝子的阻害は、タンパク質翻訳レベルを正常化し、シナプス機能救出し、ニューロン損失を防止することができることが示された神経変性疾患の例が存在する（２１）。具体的には、リン酸化ｅＩＦ２アルファレベルを制御するホスファターゼの過剰発現によるリン酸化ｅＩＦ２アルファのレベルの低減は、プリオン感染マウスの生存時間を増加したが、維持されたｅＩＦ２アルファリン酸化は、生存時間を減少した（２２）。

【０００９】

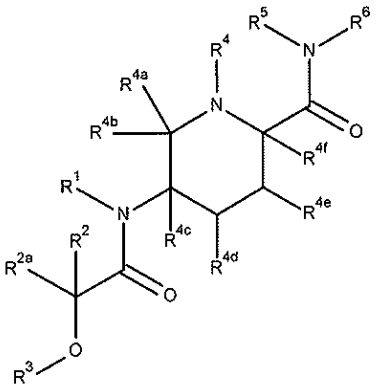
さらに、適正な脳機能のためのタンパク質発現レベルの制御の重要性についての直接的エビデンスが、ｅＩＦ２およびｅＩＦ２Ｂの機能に影響する希な遺伝子疾患の形態において存在する。ｅＩＦ２の複合体統合性を破壊し、それゆえ、正常なタンパク質発現レベルの低減をもたらすｅＩＦ２ガンマの突然変異は、知的能力障害症候群（ＩＤ）に繋がる（２３）。ｅＩＦ２Ｂのサブユニットにおける機能突然変異の部分的損失は、希な白質ジストロフィー消失性白質疾患（ＶＷＭＤ）の原因であることが示された（２４、２５）。具体的には、ＩＳＲＩＢに関連した小分子によるＶＷＭＤマウスモデルにおける機能のｅＩＦ２Ｂ部分的損失の安定化は、ＩＳＲマーカーを低減し、機能的エンドポイント、同様に病理学的エンドポイントを改善することが示された（２６、２７）。

【００１０】

ｅＩＦ２アルファ経路のモジュレーターは、特許文献１に記載されている。特許文献２、特許文献３、特許文献４および特許文献５は、統合ストレス経路のモジュレーターを記載している。特許文献６、特許文献７、特許文献８、特許文献９および特許文献１０は、ＡＴＦ４経路の阻害剤を記載している。特許文献１１、特許文献１２、特許文献１３、特許文献１４および特許文献１５は、真核生物開始因子２Ｂモジュレーターに関する。特許文献１６において、統合ストレス応答（ＩＳＲ）をモジュレートするため、ならびに関連する疾患、障害および状態を処置するために有用な化合物、組成物および方法が記載されている。

【００１１】
統合ストレス経路のモジュレーターを記載しているさらなる文献は、特許文献１７、特許文献１８、特許文献１９、特許文献２０、特許文献２１、特許文献２２、特許文献２３、特許文献２４、特許文献２５、特許文献２６、特許文献２７、特許文献２８、特許文献２９、特許文献３０、特許文献３１、特許文献３２、特許文献３３、ならびに特許文献３４、特許文献３５および特許文献３６である。
【００１２】
真核生物開始因子のモジュレーターは、特許文献３７に記載されている。特許文献３８、特許文献３９および特許文献４０は、統合ストレス応答経路の阻害剤を記載している。ＡＴＦ４阻害剤としてのヘテロアリール誘導体は、特許文献４１に記載されている。ＡＴＦ４阻害剤としての二環式芳香族環誘導体は、特許文献４２に記載されている。特許文献４３および特許文献４４は、ＡＴＦ４経路の阻害剤を記載している。
【００１３】
しかしながら、良好な薬物動態学的特性を有する統合ストレス応答経路のモジュレーターとして有用な新たな化合物が引き続き必要である。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００１４】
【特許文献１】ＷＯ２０１４／１４４９５２Ａ２
【特許文献２】ＷＯ２０１７／１９３０３０Ａ１
【特許文献３】ＷＯ２０１７／１９３０３４Ａ１
【特許文献４】ＷＯ２０１７／１９３０４１Ａ１
【特許文献５】ＷＯ２０１７／１９３０６３Ａ１
【特許文献６】ＷＯ２０１７／２１２４２３Ａ１
【特許文献７】ＷＯ２０１７／２１２４２５Ａ１
【特許文献８】ＷＯ２０１８／２２５０９３Ａ１
【特許文献９】ＷＯ２０１９／００８５０６Ａ１
【特許文献１０】ＷＯ２０１９／００８５０７Ａ１
【特許文献１１】ＷＯ２０１９／０３２７４３Ａ１
【特許文献１２】ＷＯ２０１９／０４６７７９Ａ１
【特許文献１３】ＷＯ２０２０／１６７９９４Ａ１
【特許文献１４】ＷＯ２０１９／１６８０１１Ａ１
【特許文献１５】ＷＯ２０１９／１８１２４７Ａ１
【特許文献１６】ＷＯ２０２０／７７２１７Ａ１
【特許文献１７】ＷＯ２０１９／０９００６９Ａ１
【特許文献１８】ＷＯ２０１９／０９００７４Ａ１
【特許文献１９】ＷＯ２０１９／０９００７６Ａ１
【特許文献２０】ＷＯ２０１９／０９００７８Ａ１
【特許文献２１】ＷＯ２０１９／０９００８１Ａ１
【特許文献２２】ＷＯ２０１９／０９００８２Ａ１
【特許文献２３】ＷＯ２０１９／０９００８５Ａ１
【特許文献２４】ＷＯ２０１９／０９００８８Ａ１
【特許文献２５】ＷＯ２０１９／０９００９０Ａ１
【特許文献２６】ＷＯ２０２０／２２３５３６Ａ１
【特許文献２７】ＷＯ２０２０／２２３５３８Ａ１
【特許文献２８】ＷＯ２０２０／２５２２０７Ａ１
【特許文献２９】ＷＯ２０２０／２５２２０５Ａ１
【特許文献３０】ＷＯ２０２１／１８０７７４Ａ１
【特許文献３１】ＷＯ２０２１／１５１８６５Ａ１
【特許文献３２】ＷＯ２０２０／２１６７６４Ａ１

【特許文献３３】ＷＯ２０２０／２１６７６６Ａ１
【特許文献３４】欧州特許出願２０２０３３１１．４
【特許文献３５】欧州特許出願２１１９２１５４．９
【特許文献３６】欧州特許出願２０２０３３０９．８
【特許文献３７】ＷＯ２０１９／１８３５８９Ａ１
【特許文献３８】ＷＯ２０１９／１１８７８５Ａ２
【特許文献３９】２０１９／２３６７１０Ａ１
【特許文献４０】２０２０／１７６４２８Ａ１
【特許文献４１】ＷＯ２０１９／１９３５４０Ａ１
【特許文献４２】ＷＯ２０１９／１９３５４１Ａ１
【特許文献４３】ＷＯ２０２０／０３１１０７Ａ１
【特許文献４４】ＷＯ２０２０／０１２３３９Ａ１
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１５】
したがって、本発明の目的は、統合ストレス応答経路関連疾患の処置において有効であり得るとともに活性、可溶性、選択性、ＡＤＭＥＴ特性および／または副作用の低減を含めて、薬学的に関連の特性を改善し得る、統合ストレス応答経路のモジュレーターとしての新たなクラスの化合物を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１６】
したがって、本発明は、式（Ｉ）
【化２】



(I)

【００１７】
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体（式中、
$R^1$は、ＨまたはＣ$_{1\sim4}$アルキル、好ましくはＨであり、ここで、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^2$は、Ｈ、ＦまたはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり、ここで、Ｃ$_{1\sim4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
$R^{2a}$は、ＨまたはＦ、好ましくはＨであり；
$R^3$は、フェニル、または６員の芳香族ヘテロシクリルであり、ここで、$R^3$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^7$で場合により置換されており；
$R^7$は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^8$、Ｏ$R^8$、Ｃ（Ｏ）$R^8$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｓ（Ｏ）Ｎ（$R^8R^{8a}$）、Ｓ（Ｏ）$_2R^8$、Ｓ（Ｏ）$R^8$、Ｎ（$R^8$）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{8a}R^{8b}$）、Ｓ$R^8$、Ｎ（$R^8R^{8a}$）、ＮＯ$_2$、ＯＣ（Ｏ）$R^8$、Ｎ（$R^8$）Ｃ（Ｏ）$R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｓ（Ｏ）$_2R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｓ（Ｏ）$R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^{8a}$、Ｎ（$R^8$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{8a}R^{8b}$）、

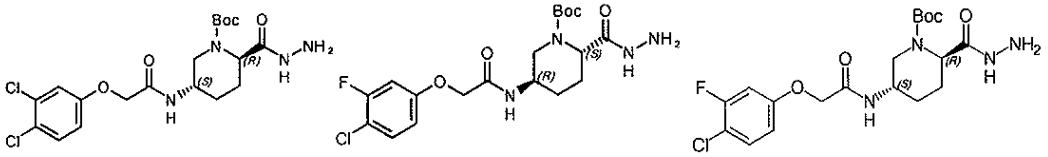
ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{8}$Ｒ$^{8a}$）、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のＲ$^{9}$で場合により置換されており；
Ｒ$^{8}$、Ｒ$^{8a}$、Ｒ$^{8b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
Ｒ$^{9}$は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{10}$、ＯＲ$^{10}$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{10}$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{10}$Ｒ$^{10a}$）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{10}$Ｒ$^{10a}$）、Ｓ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{10}$Ｒ$^{10a}$）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{10}$、Ｓ（Ｏ）Ｒ$^{10}$、Ｎ（Ｒ$^{10}$）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$）、ＳＲ$^{10}$、Ｎ（Ｒ$^{10}$Ｒ$^{10a}$）、ＮＯ$_{2}$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$^{10}$、Ｎ（Ｒ$^{10}$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{10a}$、Ｎ（Ｒ$^{10}$）ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{10a}$、Ｎ（Ｒ$^{10}$）Ｓ（Ｏ）Ｒ$^{10a}$、Ｎ（Ｒ$^{10}$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$）、Ｎ（Ｒ$^{10}$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{10a}$、またはＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{10}$Ｒ$^{10a}$）であり；
Ｒ$^{10}$、Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
Ｒ$^{4}$は、Ｈ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～4}$アルキルまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり、ここで、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～4}$アルキルおよびＣ$_{1～4}$アルキルは、ハロゲン、ＯＨ、およびＯ－Ｃ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；
Ｒ$^{4a}$、Ｒ$^{4b}$、Ｒ$^{4c}$、Ｒ$^{4f}$は、Ｈ、ハロゲンおよびＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から独立して選択され；
Ｒ$^{4d}$、Ｒ$^{4e}$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＣ$_{1～4}$アルキル、ハロゲンおよびＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から独立して選択されるか；
またはＲ$^{4}$ならびにＲ$^{4d}$およびＲ$^{4e}$の１つは、メチレンもしくはエチレン基を形成するか；
またはＲ$^{4}$およびＲ$^{4c}$は、エチレン基を形成するか；
またはＲ$^{4b}$およびＲ$^{4d}$は、共有結合的単結合を形成し；
Ｒ$^{5}$は、ＨもしくはＣ$_{1～6}$アルキルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキルは、同じもしくは異なる１つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
Ｒ$^{6}$はＲ$^{11}$であるか；または
Ｒ$^{5}$およびＲ$^{6}$は、接続されることで、それらが付着されている窒素原子と一緒に、環Ａ$^{1}$を形成し；
Ｒ$^{11}$は、ＯＲ$^{12}$、ＳＲ$^{12a}$、Ｎ（Ｒ$^{12}$Ｒ$^{12a}$）、Ａ$^{2}$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルまたＣ$_{2～6}$アルキニルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のＲ$^{13}$で場合により置換されており；
Ｒ$^{12}$、Ｒ$^{12a}$は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニルおよびＡ$^{2}$からなる群から独立して選択され、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルおよびＣ$_{2～6}$アルキニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のＲ$^{15}$で場合により置換されており；
Ｒ$^{13}$は、ハロゲン、ＯＲ$^{14}$、ＣＮまたはＡ$^{2}$であり；
Ｒ$^{14}$は、ＨまたはＣ$_{1～4}$アルキルであり、ここで、Ｃ$_{1～4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
Ｒ$^{15}$は、ハロゲン、ＣＮ、ＯＲ$^{14}$、ＯＡ$^{2}$またはＡ$^{2}$であり；
Ａ$^{1}$は、３員から７員のヘテロシクリルまたは７員から１２員のヘテロビシクリルであり、ここで、Ａ$^{1}$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のＲ$^{16}$で場合により置換されており；

$A^2$は、フェニル、ナフチル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、$C_{4\sim12}$ビシクロアルキル、３員から７員のヘテロシクリルまたは７員から１２員のヘテロビシクリルであり、ここで、$A^2$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{16a}$で場合により置換されており；
$R^{16}$、$R^{16a}$は、$R^{17}$、ＯＨ、$OR^{17}$、ハロゲンおよびＣＮからなる群から独立して選択され；
$R^{17}$は、シクロプロピル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニルまたは$C_{2\sim6}$アルキニルであり、ここで、$R^{17}$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{18}$で場合により置換されており；
$R^{18}$は、ハロゲン、ＣＮまたは$OR^{19}$であり；
$R^{19}$は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、ここで、$C_{1\sim4}$アルキルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されている）を提供する。

【００１８】

好ましくは、以下の化合物を除く：

【化３】



【００１９】

これらの化合物は、特許文献３３の７１および７２頁にある中間体２７、２８および２６として知られており、本発明のような化合物が考慮される限り、好ましくは本発明の範囲から除かれる。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

驚くべきことに、本発明による開示されている例化合物は、組み合わさることで、意図されない信頼性を制限しながら有益な治療的効能を達成する助けをする好ましい物理化学的特性および／または選択性を有する。

【００２１】

可変物または置換基が、異なる変異形の群から選択することができ、こうした可変物または置換基が１回を超えて出現する場合において、それぞれの変異形は、同じであっても異なっていてもよい。

【００２２】

本発明の意味内で、用語は以下の通りに使用される：

【００２３】

「場合により置換されている」という用語は、非置換であるまたは置換されていることを意味する。一般に、以下に限定されないが、「１個またはそれ以上の置換基」は、１個、２個または３個、好ましくは１個または２個の置換基、より好ましくは１個の置換基を意味する。一般に、これらの置換基は、同じであっても異なっていてもよい。「１個またはそれ以上の置換基」という用語は、例として１つ、２つ、３つ、４つまたは５つ、好ましくは例として１つ、２つ、３つまたは４つも意味する。

【００２４】

「アルキル」は、直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。アルキル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００２５】

「アルケニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。アルケニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００２６】

「アルキニル」は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。アルキニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００２７】

「Ｃ$_{1～4}$アルキル」は、例えば存在するならば分子の端部に１～４個の炭素原子を有するアルキル鎖：メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、または分子の２つの部分がアルキル基によって連結されている場合には例えば－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－を意味する。Ｃ$_{1～4}$アルキル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。「Ｃ$_{1～3}$アルキル」という用語は、適宜定義されている。

【００２８】

「Ｃ$_{1～6}$アルキル」は、例えば存在するならば分子の端部に１～６個の炭素原子を有するアルキル鎖：Ｃ$_{1～4}$アルキル、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、または分子の２つの部分がアルキル基によって連結されている場合には例えば－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｃ$_2$Ｈ$_5$）－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－を意味する。Ｃ$_{1～6}$アルキル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００２９】

「Ｃ$_{2～6}$アルケニル」は、例えば存在するならば分子の端部に２個から６個の炭素原子を有するアルケニル鎖：－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、または分子の２つの部分がアルケニル基によって連結されている場合には例えば－ＣＨ＝ＣＨ－を意味する。Ｃ$_{2～6}$アルケニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００３０】

「Ｃ$_{2～6}$アルキニル」は、例えば存在するならば分子の端部に２個から６個の炭素原子を有するアルキニル鎖：－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｃ≡ＣＨ、ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$、または分子の２つの部分がアルキニル基によって連結されている場合には例えば－Ｃ≡Ｃ－を意味する。Ｃ$_{2～6}$アルキニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００３１】

「Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル」または「Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル環」は、３～７個の炭素原子を有する環式アルキル鎖、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、シクロヘキセニル、シクロヘプチルを意味する。好ましくは、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを指す。シクロアルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。「Ｃ$_{3～5}$シクロアルキル」または「Ｃ$_{3～5}$シクロアルキル環」という用語は、適宜定義されている。

【００３２】

「Ｃ$_5$シクロアルキレン」は、５個の炭素原子を有する二価のシクロアルキル、即ち二価のシクロペンチル環を指す。

【００３３】

「Ｃ$_5$シクロアルケニレン」は、二価のシクロアルケニレン、即ち二価のシクロペンテンまたはシクロペンタジエンを指す。

【００３４】

「Ｃ$_{4～12}$ビシクロアルキル」または「Ｃ$_{4～12}$ビシクロアルキル環」は、４個から１２個の炭素原子を有する二環式の縮合、架橋またはスピロアルキル鎖、例えば、ヘキサヒドロインダン、オクタヒドロペンタレン、二環性［２．２．１］ヘプタンまたはスピロ

（３．２）ヘキサンを意味する。ビシクロアルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【００３５】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。ハロゲンは、フルオロまたはクロロであるのが一般に好ましい。

【００３６】

「３員から７員のヘテロシクリル」または「３員から７員の複素環」は、最大数までの二重結合（完全、部分的または不飽和である芳香族環または非芳香族環）を含有することができる３個、４個、５個、６個または７個の環原子を有する環を意味し、ここで、少なくとも１個の環原子から最大４個までの環原子は、硫黄（－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を含める）、酸素および窒素（＝Ｎ（Ｏ）－を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、該環は、炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている。３員から７員の複素環についての例は、アジリジン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピンまたはホモピペラジンである。「５員から６員のヘテロシクリル」または「５員から６員の複素環」という用語は、適宜定義されており、５員から６員の芳香族ヘテロシクリルまたは複素環を含む。「５員ヘテロシクリル」または「５員複素環」という用語は、適宜定義されており、５員の芳香族ヘテロシクリルまたは複素環を含む。

【００３７】

「窒素環原子含有５員ヘテロシクレン」という用語は、５個の環原子の少なくとも１個が窒素原子であるとともに環が炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている二価の５員の複素環を指す。

【００３８】

「飽和された４員から７員のヘテロシクリル」または「飽和された４員から７員の複素環」は、完全に飽和された「４員から７員のヘテロシクリル」または「４員から７員の複素環」を意味する。

【００３９】

「４員から７員の少なくとも部分的に飽和されたヘテロシクリル」または「４員から７員の少なくとも部分的に飽和された複素環」は、少なくとも部分的に飽和された「４員から７員のヘテロシクリル」または「４員から７員の複素環」を意味する。

【００４０】

「５員から６員の芳香族ヘテロシクリル」または「５員から６員の芳香族複素環」は、シクロペンタジエニルまたはベンゼンから誘導される複素環を意味し、ここで、少なくとも１個の炭素原子は、硫黄（－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を含める）、酸素および窒素（＝Ｎ（Ｏ）－を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。こうした複素環についての例は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジンである。

【００４１】

「５員芳香族ヘテロシクリル」または「５員芳香族複素環」は、シクロペンタジエニルから誘導される複素環を意味し、ここで、少なくとも１個の炭素原子は、硫黄（－Ｓ（Ｏ

）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を含める）、酸素および窒素（＝Ｎ（Ｏ）－を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。こうした複素環についての例は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールである。

【００４２】

「６員芳香族ヘテロシクリル」または「６員芳香族複素環」は、ベンゼンから誘導される複素環を意味し、ここで、少なくとも１個の炭素原子は、硫黄（－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を含める）、酸素および窒素（＝Ｎ（Ｏ）－を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。こうした複素環の例は、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジンである。

【００４３】

「７員から１２員のヘテロビシクリル」または「７員から１２員のヘテロ二環」は、７個から１２個の環原子を有する２つの環の複素環式系を意味し、ここで、少なくとも１個の環原子は、両方の環によって共有されているとともに該系は最大数までの二重結合を含有することができ（完全、部分的または不飽和である芳香族環または非芳香族環）、少なくとも１個の環原子最大６個までの環原子は、硫黄（－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を含める）、酸素および窒素（＝Ｎ（Ｏ）－を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、該環は、炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている。７員から１２員のヘテロ二環についての例は、インドール、イソインドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキソール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。７員から１２員のヘテロ二環という用語は、６－オキサ－２－アザスピロ［３，４］オクタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルもしくは２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルのような２つの環のスピロ構造、または８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタンもしくは２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イルもしくは３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンのような架橋複素環も含む。

【００４４】

「飽和された７員から１２員のヘテロビシクリル」または「飽和された７員から１２員のヘテロ二環」は、完全に飽和された「７員から１２員のヘテロビシクリル」または「７員から１２員のヘテロ二環」を意味する。

【００４５】

「７員から１２員の少なくとも部分的に飽和されたヘテロビシクリル」または「７員から１２員の少なくとも部分的に飽和されたヘテロ二環」は、少なくとも部分的に飽和された「７員から１２員のヘテロビシクリル」または「７員から１２員のヘテロ二環」を意味する。

【００４６】

「９員から１１員の芳香族ヘテロビシクリル」または「９員から１１員の芳香族ヘテロ二環」は、２つの環の複素環式系を意味し、ここで、少なくとも１個の環は芳香族であり、複素環式環系は９個から１１個の環原子を有し、ここで、２個の環原子は両方の環によって共有されているとともに該系は最大数までの二重結合（完全または部分的に芳香族）を含有することができ、少なくとも１個の環原子最大６個までの環原子は、硫黄（－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－を含める）、酸素および窒素（＝Ｎ（Ｏ）－を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、該環は、炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている。９員から１１員の芳香族ヘテロ二環についての例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、

ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロ－イソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。「９員から１０員の芳香族ヘテロビシクリル」または「９員から１０員の芳香族ヘテロ二環」という用語は、適宜定義されている。

【００４７】

式（Ｉ）の好ましい化合物は、そこに含有されている残基の１個またはそれ以上が、上記または下記に与えられている意味を有するような化合物であり、好ましい置換基定義の全ての組合せは、本発明の対象である。式（Ｉ）の全ての好ましい化合物に関して、本発明は、全ての互変異性および立体異性形態、および全ての比におけるその混合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩も含む。

【００４８】

本発明の好ましい実施形態において、下に記述されている置換基は独立して、以下の意味を有する。それゆえ、これらの置換基の１個またはそれ以上は、下記に与えられている好ましいまたはより好ましい意味を有することができる。

【００４９】

好ましくは、$R^4$は、Ｈ、$CH_3$、$CH_2CH_3$または$CH_2CH_2OCH_3$；より好ましくは、Ｈまたは$CH_3$；いっそう好ましくは、Ｈである。

【００５０】

好ましくは、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$は、Ｈ、ハロゲンおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択され、$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈ、ＯＨ、$OC_{1\sim4}$アルキル、ハロゲンおよび$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から独立して選択され；より好ましくは、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈ、Ｆおよび$CH_3$からなる群から独立して選択され；いっそう好ましくは、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$は、Ｈである。

【００５１】

好ましくは、$R^1$は、Ｈまたは$CH_3$；より好ましくは、Ｈである。

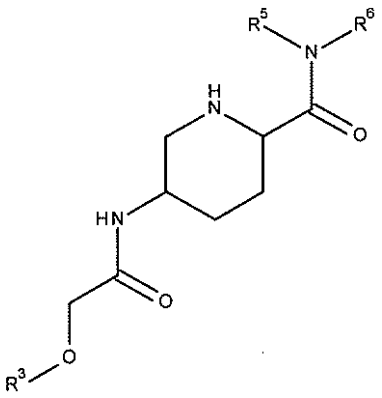
【００５２】

好ましくは、$R^2$は、Ｈ、Ｆまたは$CH_3$、より好ましくは、Ｈである。

【００５３】

好ましくは、式（Ｉ）における$R^1$、$R^2$、$R^{2a}$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$はＨであると、式（Ｉａ）を得る：

【化４】

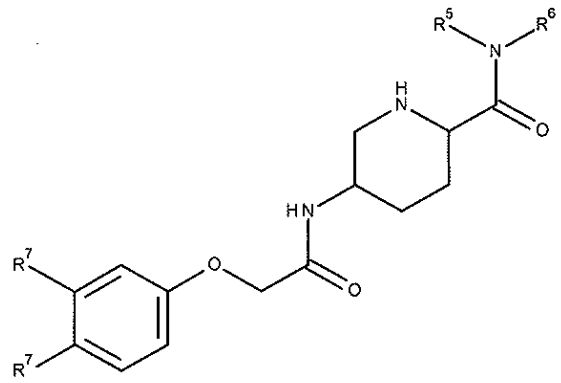



(Ia)

【００５４】

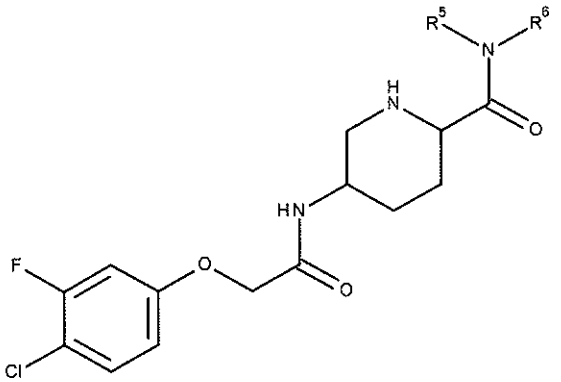
好ましくは、$R^3$は、フェニルまたはピリジル、より好ましくはフェニルであり、ここで、$R^3$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^7$で場合により置換されている。

【００５５】
好ましくは、$R^3$は、同じまたは異なる１つ、２つ、または３つ、より好ましくは１つまたは２つ、いっそう好ましくは２つの$R^7$で置換されている。
【００５６】
好ましくは、$R^7$は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、$CHF_2$、$CF_3$、$OCH_3$、$OCF_3$、ＣＨ＝Ｏ、$CH_2OH$または$CH_3$であり；より好ましくは、$R^7$は、$CF_3$、ＦまたはＣｌであり；いっそう好ましくは、ＦまたはＣｌである。
【００５７】
好ましくは、式（Ｉ）における$R^1$、$R^2$、$R^{2a}$、$R^4$、$R^{4a}$、$R^{4b}$、$R^{4c}$、$R^{4f}$、$R^{4d}$、$R^{4e}$、$R^3$は、式（Ｉｂ）：
【化５】



(Ib)

【００５８】
（式中、各$R^7$は、ハロゲンおよび$CF_3$からなる群から独立して選択される）を得るように選択される。
【００５９】
好ましくは、$R^7$基は、式（Ｉｂ１）を得るように式（Ｉｂ）において選択される；
【化６】



(Ib1)

【００６０】
好ましくは、$R^5$は、Ｈまたは$CH_3$、より好ましくは、Ｈである。
【００６１】
好ましくは、$R^6$は、$R^{11}$であり、$R^{11}$は、$C_{1\sim6}$アルキルまたは$C_{1\sim6}$アルケニルであり、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルおよび$C_{1\sim6}$アルケニルは、同じまたは異なる１つまたはそれ以上の$R^{13}$で置換されている。
【００６２】
好ましくは、$R^6$は、$R^{11}$であり、$R^{11}$は、$C_{1\sim6}$アルキル、好ましくは、エチル

またはｎ－プロピルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキルは、１つのＲ$^{13}$で置換されている。

【００６３】

好ましくは、Ｒ$^{6}$は、Ｒ$^{11}$であり、Ｒ$^{11}$は、エチルまたはｎ－プロピルであり、それぞれ１つのＲ$^{13}$で置換されており、ここで、Ｒ$^{13}$は、ＯＲ$^{14}$、好ましくはＯＣＦ$_{3}$である。

【００６４】

好ましくは、Ｒ$^{6}$は、Ｒ$^{11}$であり、Ｒ$^{11}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、より好ましくは、ｎ－プロピルまたはｎ－ペンチルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキルは、３つのＦで置換されており；より好ましくは、Ｒ$^{11}$は、３，３，３－トリフルオロプロピルまたは５，５，５－トリフルオロペンチルである。

【００６５】

好ましくは、Ｒ$^{6}$は、Ｒ$^{11}$であり、Ｒ$^{11}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、好ましくはメチルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキルは、１つのＲ$^{13}$で置換されており、Ｒ$^{13}$は、Ａ$^{2}$、好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、シクロブチル、シクロヘキシル、フラニル、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イルまたは６－オキサスピロ［３．４］オクタン－７－イルである。好ましくは、Ｒ$^{6}$は、Ｒ$^{11}$であり、Ｒ$^{11}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、好ましくはメチルであり、ここで、Ｃ$_{1～6}$アルキルは、１つのＲ$^{13}$で置換されており、Ｒ$^{13}$は、Ａ$^{2}$、好ましくは、フェニル、ピリジル、シクロブチル、シクロヘキシル、フラニル、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イルまたは６－オキサスピロ［３．４］オクタン－７－イルである。

【００６６】

好ましくは、Ｒ$^{6}$は、Ｒ$^{11}$であり、Ｒ$^{11}$は、Ａ$^{2}$、好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ベンゾジオキソリル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、ピラゾリル、オキサゾリルまたはオキソラニルである。好ましくは、Ｒ$^{6}$は、Ｒ$^{11}$であり、Ｒ$^{11}$は、Ａ$^{2}$、好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、シクロヘキシル、シクロブチル、ピラゾリル、オキサゾリルまたはオキソラニルである。

【００６７】

好ましくは、Ａ$^{2}$は、非置換であるか、または１つもしくは２つのＲ$^{16a}$で置換されている。

【００６８】

好ましくは、Ｒ$^{16a}$は、ＣＨ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、ＯＣＨＦ$_{2}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＯＣＨ$_{3}$、ＦまたはＣｌである。

【００６９】

好ましくは、Ｒ$^{5}$およびＲ$^{6}$は、接続されることで、それらが付着されている窒素原子と一緒に、環Ａ$^{1}$を形成する。

【００７０】

好ましくは、Ａ$^{1}$は、アゼチジン、ピペリジン、オキサゼパン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロイソキノリンアザビシクロ［３．１．０］ヘキサンまたはアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、ここで、Ａ$^{1}$は、同じまたは異なる１つまたはそれ以上のＲ$^{16}$で場合により置換されている。

【００７１】

好ましくは、Ａ$^{1}$は、非置換であるかまたは１つのＲ$^{16}$で置換されている。

【００７２】

好ましくは、Ｒ$^{16}$は、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$またはＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＦ$_{3}$である。

【００７３】

上述されている基の一部または全てが、好ましいまたはより好ましい意味を有する式（Ｉ）の化合物も、本発明の対象である。

【００７４】

本発明の好ましい特定の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体では、式（Ｉ）におけるＲ$^{1}$、Ｒ$^{2}$、Ｒ$^{2a}$、Ｒ$^{3}$、Ｒ$^{4}$、Ｒ$^{4a}$、Ｒ$^{4b}$、Ｒ$^{4c}$、Ｒ$^{4d}$、Ｒ$^{4e}$、Ｒ$^{4f}$、Ｒ$^{5}$、Ｒ$^{6}$は、以下を得るように選択される：

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］ピペリジン－２－カルボキサミド塩酸塩；

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；

２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－｛３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン－１－カルボニル｝ピペリジン－３－イル］アセトアミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］ピペリジン－２－カルボキサミド；

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（４－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（４－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（４－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－フェニルピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメトキシ）シクロヘキシル］ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－Ｎ－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－

Ｎ－｛［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３－メトキシフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３－フルオロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（ジフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（３，５－ジメチルフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（５，５，５－トリフルオロペンチル）ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（ジフルオロメトキシ）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－５－［［２－（４－クロロ－３－フルオロ－フェノキシ）アセチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－Ｎ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［１－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミ

ド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン－１－カルボニル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（４－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（フェニルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［（５－クロロピリジン－２－イル）メチル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメトキシ）シクロヘキシル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［（４－クロロ－２－メトキシフェニル）カルバモイル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［５－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）フラン－２－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［（１ｓ，４ｓ）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３－メトキシフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３－フルオロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カル

ボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（ジフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（５－クロロピリジン－２－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［５－メチル－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［（１ｓ，３ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（３，５－ジメチルフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（５，５，５－トリフルオロペンチル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（ジフルオロメトキシ）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［１－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（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－２－カルボキサミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－［５－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－［５－（トリフルオロメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－

Ｎ－｛［１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［５－（トリフルオロメチル）－１，２－オキサゾール－３－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド；
２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）－Ｎ－［（３Ｓ，６Ｒ）－６－［４－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボニル］ピペリジン－３－イル］アセトアミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－１－メチル－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｒ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（２，２－ジフルオロ－２Ｈ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［５－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［５－（トリフルオロメトキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［１－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［５－（トリフルオロメチル）－１，２－オキサゾール－３－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［４－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［１－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；または
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

【００７５】

式（Ｉ）の化合物の例えばケト－エノール互変異性のような互変異性が出現し得る場合、例えばケトおよびエノール形態のような個々の形態は、別々に、および任意の比における混合物として一緒に含まれる。同じことが、例えばエナンチオマー、シス／トランス異性体、配座異性体などのような立体異性体に当てはまる。

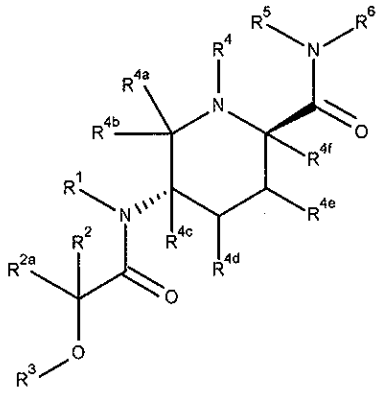
【００７６】

殊に、エナンチオマーまたはジアステレオマー形態が、式（Ｉ）に従った化合物において示されている場合、各純粋な形態は別々に、および任意の比における純粋な形態の少なくとも２つの任意の混合物は、式（Ｉ）によって含まれ、本発明の対象である。

【００７７】

好ましい化合物は、式（Ｉｃ）

【化７】



(Ic)

に示されている通りの相対的立体配置を有する式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体である。

【００７８】

式（Ｉ）の同位体標識化化合物も、本発明の範疇内である。同位体標識化するための方法は、当技術分野において知られている。好ましい同位体は、元素Ｈ、Ｃ、Ｎ、ＯおよびＳのものである。式（Ｉ）の化合物の溶媒和物および水和物も、本発明の範疇内である。

【００７９】

所望であれば、異性体は、当技術分野においてよく知られている方法によって、例えば、液体クロマトグラフィーによって分離することができる。同じことが、例えばキラル固定相を使用することによって、エナンチオマーについて当てはまる。追加として、エナン

チオマーは、それらをジアステレオマーに変換すること、即ち、エナンチオマー的に純粋な補助化合物とのカップリング、結果として得られたジアステレオマーの後続の分離および補助残基の切断によって単離することができる。代替として、式（Ｉ）の化合物の任意のエナンチオマーは、光学的に純粋な出発材料、試薬および／または触媒を使用する立体選択的合成から得ることができる。

【００８０】

式（Ｉ）に従った化合物が、１個またはそれ以上の酸性基または塩基性基を含有する場合において、本発明は、それらの対応する薬学的にまたは毒物学的に許容される塩、特にそれらの薬学的に利用可能な塩も含む。したがって、酸性基を含有する式（Ｉ）の化合物は、本発明に従って、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩としてまたはアンモニウム塩として使用することができる。こうした塩のより正確な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、またはアンモニアもしくは有機アミン例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはアミノ酸などとの塩が挙げられる。１個またはそれ以上の塩基性基、即ち、プロトン化することができる基を含有する式（Ｉ）の化合物は存在することができ、無機または有機酸とのそれらの付加塩の形態で本発明に従って使用することができる。適当な酸についての例としては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ビバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、および当業者に知られている他の酸が挙げられる。式（Ｉ）の化合物が、分子中に酸性および塩基性基を同時に含有するならば、本発明は、記述されている塩形態に加えて、内塩またはベタイン（両性イオン）も含む。式（Ｉ）に従ったそれぞれの塩は、例えば、これらを有機もしくは無機の酸もしくは塩基と、溶媒もしくは分散剤中で接触させることによって、または他の塩とのアニオン交換もしくはカチオン交換によってのように、当業者に知られている通例の方法によって得ることができる。本発明は、低い生理的適合性のために、医薬品における使用に直接的に適当でないが、例えば、化学反応のためのまたは薬学的に許容される塩の製造のための中間体として使用することができる式（Ｉ）の化合物の全ての塩も含む。

【００８１】

下記に示されている通り、本発明の化合物は、統合ストレス応答経路をモジュレートするのに適当であると考えられる。

【００８２】

統合ストレス応答（ＩＳＲ）は、全ての真核生物に共通の細胞ストレス応答である（１）。ＩＳＲシグナル伝達の調節不全は、とりわけ炎症、ウイルス感染症、糖尿病、がんおよび神経変性疾患に繋がる重要な病理結果を有する。

【００８３】

ＩＳＲは、正常なタンパク質合成の抑制およびストレス応答遺伝子の発現に至るセリン５１上の真核生物翻訳開始因子２のアルファサブユニット（ｅＩＦ２アルファ）のリン酸化をもたらす細胞ストレスの異なる型の共通因子である（２）。哺乳動物細胞において、該リン酸化は、各々が別個の環境的および生理学的ストレスに応答する４つのｅＩＦ２アルファキナーゼ、すなわち：ＰＫＲ様ＥＲキナーゼ（ＰＥＲＫ）、二本鎖ＲＮＡ依存性タンパク質キナーゼ（ＰＫＲ）、ヘム調節ｅＩＦ２アルファキナーゼ（ＨＲＩ）、および一般制御非抑制解除性２（ＧＣＮ２）のファミリーによって実施される（３）。

【００８４】

ｅＩＦ２アルファは、ｅＩＦ２ベータおよびｅＩＦ２ガンマと一緒に、正常なｍＲＮＡ翻訳の開始の鍵となるプレーヤーであるｅＩＦ２複合体を形成する（４）。ｅＩＦ２複合体は、ＧＴＰおよびＭｅｔ－ｔＲＮＡ$_i$を結合して、翻訳開始のためにリボソームによって動員される三元複合体（ｅＩＦ２－ＧＴＰ－Ｍｅｔ－ｔＲＮＡ$_i$）を形成する（５、６）。

【００８５】
ｅＩＦ２Ｂは、デュプリケートでＧＥＦ活性１０量体を形成する５つのサブユニット（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、イプシロン）からなるヘテロ１０量体複合体である（７）。
【００８６】
ＩＳＲ活性化への応答において、リン酸化ｅＩＦ２アルファは、ＧＴＰとのＧＤＰのｅＩＦ２Ｂ媒介交換を阻害して、三元複合体形成の低減、およびそれゆえ、５’ＡＵＧ開始コドンに結合するリボソームを特徴とする正常なｍＲＮＡの翻訳の阻害をもたらす（８）。低減された三元複合体存在量のこれらの条件下で、転写因子ＡＴＦ４をコードするｍＲＮＡを含めた、いくつかの特定のｍＲＮＡの翻訳は、上流ＯＲＦ（ｕＯＲＦ）の翻訳の変更を伴う機序を介して活性化される（７、９、１０）。低減された三元複合体存在量のこれらの条件下で、転写因子ＡＴＦ４をコードするｍＲＮＡを含めた、いくつかの特定のｍＲＮＡの翻訳は、上流ＯＲＦ（ｕＯＲＦ）の翻訳の変更を伴う機序を介して活性化される（７、９、１０）。これらのｍＲＮＡｓは、典型的に、リボソームの流れを主なコードＯＲＦに限定するように非ストレス細胞において正常に機能する１つまたはそれ以上のｕＯＲＦを含有する。例えば、正常状態中で、ＡＴＦの５’ＵＴＲにおけるｕＯＲＦは、リボソームを占有し、ＡＴＦ４のコード配列の翻訳を防止する。しかしながら、ストレス状態中で、即ち、低減された三元複合体形成の条件下で、リボソームが、これらの上流ＯＲＦを通過してスキャンし、ＡＴＦ４コードＯＲＦで翻訳を開始する確率は、増加される。この方法で発現されるＡＴＦ４および他のストレス応答因子は、引き続いて、さらなるストレス応答遺伝子のアレイの発現を支配する。急性期は、ホメオスタシスを回復させることを狙うタンパク質の発現にあり、他方、慢性期は、プロアポトーシス因子の発現に至る（１、１１、１２、１３）。
【００８７】
ＩＳＲシグナル伝達のマーカーの上方調節は、これらのがんおよび神経変性疾患の中で、様々な条件において実証されている。がんにおいて、ＥＲストレス調節翻訳は、低酸素条件に対する耐性を増加させ、腫瘍成長を促進し（１４、１５、１６）、遺伝子標的化によるＰＥＲＫの欠失は、形質転換されたＰＥＲＫ－／－マウス胚性線維芽細胞から誘導される腫瘍の成長を遅らせることが示された（１４、１７）。さらに、近年の報告は、患者由来の異種移植片モデル化をマウスにおいて使用して、ｅＩＦ２Ｂの活性化剤が侵襲性転移性前立腺がんの形態を処置することに有効であるという概念の証明を提供した（２８）。総合すると、細胞保護的ＩＳＲシグナル伝達の防止は、少なくとも一部の形態のがんの処置のための有効な抗増殖戦略を表し得る。
【００８８】
さらに、ＩＳＲシグナル伝達のモジュレーションは、シナプス機能を保存することにおよびニューロンの減退を低減することに、その上、誤って折り畳まれたタンパク質および非折り畳みタンパク質応答（ＵＰＲ）の活性化を特徴とする神経変性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、アルツハイマー病（ＡＤ）、パーキンソン病（ＰＤ）およびヤコブクロイツフェルト（プリオン）疾患に有効であると証明できた（１８、１９、２０）。プリオン病に関して、ＩＳＲシグナル伝達の薬理学的阻害、同様に遺伝子的阻害は、タンパク質翻訳レベルを正常化し、シナプス機能救出し、ニューロン損失を防止することができることが示された神経変性疾患の例が存在する（２１）。具体的には、リン酸化ｅＩＦ２アルファレベルを制御するホスファターゼの過剰発現によるリン酸化ｅＩＦ２アルファのレベルの低減は、プリオン感染マウスの生存時間を増加したが、維持されたｅＩＦ２アルファリン酸化は、生存時間を減少した（２２）。
【００８９】
さらに、適正な脳機能のためのタンパク質発現レベルの制御の重要性についての直接的エビデンスが、ｅＩＦ２およびｅＩＦ２Ｂの機能に影響する希な遺伝子疾患の形態において存在する。ｅＩＦ２の複合体統合性を破壊し、それゆえ、正常なタンパク質発現レベルの低減をもたらすｅＩＦ２ガンマの突然変異は、知的能力障害症候群（ＩＤ）に繋がる（

２３）。ｅＩＦ２Ｂのサブユニットにおける機能突然変異の部分的損失は、希な白質ジストロフィー消失性白質疾患（ＶＷＭＤ）の原因であることが示された（２４、２５）。具体的には、ＩＳＲＩＢに関連した小分子によるＶＷＭＤマウスモデルにおける機能のｅＩＦ２Ｂ部分的損失の安定化は、ＩＳＲマーカーを低減し、機能的エンドポイント、同様に病理学的エンドポイントを改善することが示された（２６、２７）。

【００９０】

本発明は、本明細書に記述されている疾患または障害の処置において使用されるために、遊離形態もしくは薬学的に許容される塩形態で、または溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体の形態で、本発明の化合物を提供する。同じことが、本発明の医薬組成物に当てはまる。

【００９１】

したがって、本発明の一態様は、医薬としての使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体である。同じことが、本発明の医薬組成物に当てはまる。

【００９２】

記載されている治療方法は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、モンキーおよびヒトなどの哺乳動物に適用することができる。好ましくは、哺乳動物の患者は、ヒト患者である。

【００９３】

したがって、本発明は、統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止において使用されるための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物を提供する。

【００９４】

本発明のさらなる態様は、統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の障害または疾患を処置または防止する方法における使用のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物である。

【００９５】

本発明のさらなる態様は、統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の障害または疾患の処置または予防のための医薬の製造のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の使用である。

【００９６】

本発明のなお別の態様は、統合ストレス応答と関連する１つまたはそれ以上の疾患または障害の処置を必要とする哺乳動物の患者において、処置、制御、遅延または防止するための方法であり、ここで、該方法は、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与することを含む。

【００９７】

本発明は、下に記述されている１つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止において使用されるための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物を提供する。

【００９８】

本発明のさらなる態様は、下に記述されている１つまたはそれ以上の障害または疾患を処置または防止する方法における使用のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物である。

【００９９】

本発明のさらなる態様は、下に記述されている１つまたはそれ以上の障害または疾患の

処置または予防のための医薬の製造のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の使用である。

【０１００】

本発明のなお別の態様は、下に記述されている１つまたはそれ以上の疾患または障害の処置を必要とする哺乳動物の患者において処置、制御、遅延または防止するための方法であり、ここで、該方法は、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与することを含む。

【０１０１】

疾患または障害としては、以下に限定されないが、白質ジストロフィー、知的能力障害症候群、神経変性疾患および障害、新生物疾患、感染性疾患、炎症性疾患、筋骨格疾患、代謝性疾患、眼球疾患、同様に、臓器線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、心筋梗塞、心血管疾患、不整脈、アテローム動脈硬化症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、ならびに神経障害性疼痛からなる群から選択される疾患が挙げられる。

【０１０２】

白質ジストロフィー

白質ジストロフィーの例としては、以下に限定されないが、ＣＮＳ低ミエリン化を有する消失性白質疾患（ＶＷＭＤ）および小児期運動失調（例えば、ｅＩＦ２またはｅＩＦ２を含めたシグナル伝達もしくはシグナル伝達経路における構成成分の機能の欠損と関連する）が挙げられる。

【０１０３】

知的能力障害症候群

知的能力障害は特に、人間が、伝達すること、自分自身を世話することのような知的機能にある特定の限界を有するおよび／または社会的技能の欠損を有する状態を指す。知的能力障害症候群としては、以下に限定されないが、ｅＩＦ２またはｅＩＦ２を含めたシグナル伝達もしくはシグナル伝達経路における構成成分の機能の欠損と関連する知的能力障害状態が挙げられる。

【０１０４】

神経変性疾患／障害

神経変性疾患および障害の例としては、以下に限定されないが、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動失調毛細血管拡張症、バッテン病（シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・バッテン病としても知られている）、ウシ海綿状脳症（ＢＳＥ）、カナバン病、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、ＨＩＶ関連認知症、ケネディー病、クラッベ病、クールー、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳変性症３型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホッフ病、シルダー病、悪性貧血続発性の脊髄の亜急性連合変性症、統合失調症、脊髄小脳変性症（変動する特徴を有する複数の型）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄ろう、およびタウオパチーが挙げられる。

【０１０５】

特に、神経変性疾患またはおよび障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される。

【０１０６】

新生物疾患

新生物疾患は、最も広い意味において、細胞成長の誤制御に起因する任意の組織として理解することができる。多くの場合、新生物は、場合により血管によって神経支配される

少なくとも嵩高い組織腫瘤に至る。それは、１つまたはそれ以上の転移（単数）／転移（複数）の形成を含むことがあるまたは含むことがない。本発明の新生物疾患は、疾病および関連保健問題の国際統計分類第１０改訂（ＩＣＤ－１０）分類Ｃ００－Ｄ４８によって分類される通りの任意の新生物であり得る。

【０１０７】

例として、本発明による新生物疾患は、１種もしくはそれ以上の悪性新生物（単数または複数）（腫瘍）（ＩＣＤ－１０分類Ｃ００－Ｃ９７）の存在であり得る、１種もしくはそれ以上のインサイチュ新生物（ｉｎ　ｓｉｔｕ　ｎｅｏｐｌａｓｍ）（単数または複数）（ＩＣＤ－１０分類Ｄ００－Ｄ０９）の存在であり得るか、１種もしくはそれ以上の良性新生物（単数または複数）（ＩＣＤ－１０分類Ｄ１０－Ｄ３６）の存在であり得るか、または不確定もしくは不明の挙動（ＩＣＤ－１０分類Ｄ３７－Ｄ４８）の１種もしくはそれ以上の新生物（単数または複数）の存在であり得る。好ましくは、本発明による新生物疾患は、１種またはそれ以上の悪性新生物（単数または複数）の存在を指し、即ち、悪性新生物（ＩＣＤ－１０分類Ｃ００－Ｃ９７）である。

【０１０８】

より好ましい実施形態において、新生物疾患はがんである。

【０１０９】

がんは、最も広い意味において、患者における任意の悪性新生物疾患、即ち、１種またはそれ以上の悪性新生物（単数または複数）の存在として理解することができる。がんは、固体または血液悪性腫瘍であり得る。本明細書において企図されるのは、限定せずに、白血病、リンパ腫、癌腫および肉腫である。

【０１１０】

特に、上方調節ＩＳＲマーカーを特徴とするがんなどの新生物疾患が、本明細書において含まれる。

【０１１１】

例証的がんとしては、以下に限定されないが、甲状腺がん、内分泌系のがん、膵臓がん、脳がん（例えば、多形神経膠芽腫、神経膠腫）、乳がん（例えば、ＥＲ陽性、ＥＲ陰性、化学療法抵抗性、ハーセプチン抵抗性、ＨＥＲ２陽性、ドキソルビシン抵抗性、タモキシフェン抵抗性、腺管癌腫、小葉癌腫、原発性、転移性）、頸部がん、卵巣がん、子宮がん、結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん（例えば、肝細胞癌腫）、腎臓がん、肺がん（例えば、非小細胞肺癌腫、扁平細胞肺癌腫、腺癌腫、大細胞肺癌腫、小細胞肺癌腫、カルチノイド、肉腫）、結腸がん、食道がん、胃がん、膀胱がん、骨がん、胃がん、前立腺がんおよび皮膚がん（例えば、黒色腫）が挙げられる。

【０１１２】

さらなる例としては、以下に限定されないが、骨髄腫、白血病、中皮腫および肉腫が挙げられる。

【０１１３】

追加例としては、以下に限定されないが、髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、悪性膵インスリノーマ、悪性カルチノイド、尿膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌または外分泌膵臓の新生物、延髄甲状腺がん、延髄甲状腺癌腫、黒色腫、結腸直腸がん、乳頭状甲状腺がん、肝細胞癌腫、乳首のパジェット病、葉状腫瘍、小葉癌腫、腺管癌腫、膵星細胞のがん、および肝星細胞のがんが挙げられる。

【０１１４】

例証的な白血病としては、以下に限定されないが、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人Ｔ細胞白血病、無白血病性白血病、非白血球細胞性（ｌｅｕｋｏｃｙｔｈｅｍｉｃ）白血病、好塩基球性白血病、芽球細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄球性白血病、皮膚白血病

、胚性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、ヘアリー細胞白血病、血芽細胞性白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ向性白血病、リンパ性白血病、リンパ肉腫細胞白血病、肥満細胞白血病、巨核球白血病、ミクロ骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球白血病、骨髄球性白血病、骨髄性顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞白血病、シリング白血病、幹細胞白血病、亜白血性白血病、および未分化細胞白血病が挙げられる。

【０１１５】

例証的な肉腫としては、以下に限定されないが、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー肉腫、脂肪肉腫、脂質肉腫、肺胞軟部肉腫、エナメル芽細胞肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛癌腫、胚性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞性肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、Ｂ細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、Ｔ細胞の免疫芽球性肉腫、ジェンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性肉腫、網状赤血球性肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢腫性肉腫、滑膜肉腫、および末梢血管拡張性肉腫が挙げられる。

【０１１６】

例証的な黒色腫としては、以下に限定されないが、末端黒子型黒色腫、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、Ｓ９１メラノーマ、ハーディング－パッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、および表在拡大型黒色腫が挙げられる。

【０１１７】

例証的な癌腫としては、以下に限定されないが、延髄甲状腺癌腫、家族性延髄甲状腺癌腫、腺房癌腫、腺房癌腫、腺様嚢胞癌腫、腺様嚢胞癌腫、腺腫性癌腫、副腎皮質の癌腫、肺胞癌腫、肺胞細胞癌腫、基底細胞癌腫、基底細胞癌腫、類基底癌腫、基底扁平細胞癌腫、気管支肺胞上皮癌腫、細気管支癌腫、気管支原性肺癌腫、大脳様癌腫、胆管細胞性癌腫、絨毛膜癌腫、コロイド癌腫、面皰癌腫、コーパス癌腫、篩状癌腫、鎧状癌腫、皮膚癌腫、円筒状癌腫、円筒細胞癌腫、腺管癌腫、腺管癌腫、緻密癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｄｕｒｕｍ）、胚性癌腫、脳様癌腫、類表皮癌腫、上皮アデノイド癌腫、外方増殖性癌腫、前潰瘍癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｅｘ ｕｌｃｅｒｅ）、線維質癌腫、ゼラチン様癌癌腫、ゼラチン状癌腫、巨細胞癌腫、巨大細胞癌腫、腺性癌腫、顆粒膜細胞癌腫、毛母癌腫、血様癌腫、肝細胞癌腫、ハースル細胞癌腫、ヒアリン癌腫、高腎臓形癌腫、幼児胎児性癌腫、上皮内癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｉｎ ｓｉｔｕ）、表皮内癌腫、上皮内癌腫（ｉｎｔａｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、Ｋｒｏｍｐｅｃｈｅｒ癌腫、Ｋｕｌｃｈｉｔｚｋｙ細胞癌腫、大細胞癌腫、レンズ状癌腫、レンズ状癌腫、脂肪腫性癌腫、小葉癌腫、リンパ上皮癌腫、髄様癌腫、髄様癌腫、黒色性癌腫、軟性癌腫、粘液性癌腫、粘液腺癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｍｕｃｉｐａｒｕｍ）、粘膜細胞癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｍｕｃｏｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、粘膜表皮癌腫、粘液癌腫、粘液性癌腫、粘液腫様癌腫（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｍｙｘｏｍａｔｏｄｅｓ）、上咽頭癌腫、燕麦細胞癌腫、骨化性癌腫、類骨癌腫、乳頭状癌腫、門脈周囲癌腫、前浸潤性癌腫、有棘細胞癌腫、糊状癌腫、腎臓の腎細胞癌腫、予備細胞癌腫、肉腫様癌腫、シュナイダー癌腫、スキルス癌腫、陰嚢癌腫、印環細胞癌腫、単純性癌腫、小細胞癌腫、ソレノイド癌腫、球体細胞癌腫、紡錘細胞癌腫、海綿様癌腫、扁平癌腫、扁平細胞癌腫、線状癌腫、血管拡張性癌腫、毛細血管拡張性癌腫、移行細胞癌腫、結節型癌腫、管状癌腫、結節性癌腫、疣状癌腫、および絨毛性癌腫が挙げられる。

【０１１８】

感染性疾患

例としては、以下に限定されないが、ウイルスによって引き起こされる感染症（ＨＩＶ－１：ヒト免疫不全ウイルス１型；ＩＡＶ：Ａ型インフルエンザウイルス；ＨＣＶ：Ｃ型

肝炎ウイルス；ＤＥＮＶ：デングウイルス；ＡＳＦＶ：アフリカのブタ熱ウイルス；ＥＢＶ：エプスタイン・バーウイルス；ＨＳＶ１：単純ヘルペスウイルス１；ＣＨＩＫＶ：チクングニアウイルス；ＨＣＭＶ：ヒトサイトメガロウイルス；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ：重症急性呼吸症候群コロナウイルス；ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２：重症急性呼吸症候群コロナウイルス２による感染症など）、および細菌によって引き起こされる感染症（レジオネラ、ブルセラ、シムカニア（Ｓｉｍｋａｎｉａ）、クラミジア、ヘリコバクターおよびカンピロバクターによる感染症など）が挙げられる。

【０１１９】

炎症性疾患

炎症性疾患の例としては、以下に限定されないが、術後の認知機能不全（外科手術後の認知機能における減退）、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症、若年発症糖尿病、１型真性糖尿病、ギラン－バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、尋常性白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤炎症性疾患、再灌流損傷、サルコイドーシス、移植拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム動脈硬化症、およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【０１２０】

筋骨格疾患

筋骨格疾患の例としては、以下に限定されないが、筋ジストロフィー、多発性硬化症、フリードリヒ運動失調、筋消耗障害（例えば、筋萎縮、サルコペニア、悪液質）、封入体ミオパチー、進行性筋萎縮症、運動ニューロン疾患、手根管症候群、上顆炎、腱炎、背痛、筋痛（ｍｕｓｃｌｅ　ｐａｉｎ）、筋痛（ｍｕｓｃｌｅ　ｓｏｒｅｎｅｓｓ）、反復性緊張障害、および麻痺症が挙げられる。

【０１２１】

代謝性疾患

代謝性疾患の例としては、以下に限定されないが、糖尿病（特に、糖尿病ＩＩ型）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）、ニーマン－ピック病、肝臓線維症、肥満症、心疾患、アテローム動脈硬化症、関節炎、シスチン症、フェニルケトン尿症、増殖性網膜症、およびカーンズ－セイヤー病が挙げられる。

【０１２２】

眼球疾患

眼球疾患の例としては、以下に限定されないが、任意の閉塞性または炎症性網膜血管障害に関する浮腫または血管新生、例えば、虹彩血管新生、血管新生緑内障、翼状片、緑内障フィルタリング小疱の血管新生化、結膜乳頭腫；脈絡膜血管新生、例えば、血管新生年齢関連黄斑変性（ＡＭＤ）、近視、ぶどう膜炎前、外傷、または特発性；黄斑浮腫、例えば、外科手術後黄斑浮腫、網膜および／または脈絡膜炎症を含めてぶどう膜炎続発性の黄斑浮腫、糖尿病続発性の黄斑浮腫、および網膜血管閉塞性疾患続発性の黄斑浮腫（即ち、網膜分枝および網膜中心静脈閉塞症）；糖尿病による網膜新生血管、例えば、網膜静脈閉塞、ぶどう膜炎、頸動脈疾患由来の眼球虚血症候群、眼または網膜動脈閉塞、鎌状赤血球網膜症、他の虚血性または閉塞性血管新生網膜症、未熟児網膜症、またはイールズ病；ならびに遺伝子障害、例えば、フォンヒッペル－リンダウ症候群が挙げられる。

【０１２３】

さらなる疾患

さらなる疾患としては、以下に限定されないが、臓器線維症（肝臓線維症、肺線維症、または腎臓線維症など）、肝臓の慢性および急性疾患（脂肪性肝臓疾患、または肝臓脂肪症など）、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、心筋梗塞、心血管疾患

、不整脈、アテローム動脈硬化症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、ならびに神経障害性疼痛が挙げられる。

【０１２４】

本発明のなお別の態様は、本発明の少なくとも１種の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を、薬学的に許容される担体と一緒に、場合により１種またはそれ以上の他の生物活性化合物または医薬組成物との組合せで含む医薬組成物である。

【０１２５】

好ましくは、１種またはそれ以上の生物活性化合物は、式（Ｉ）の化合物以外の統合ストレス応答経路のモジュレーターである。

【０１２６】

「薬学的組成物」は、１種またはそれ以上の活性成分、および担体を構成する１種またはそれ以上の不活性成分、同様に、成分の任意の２種以上の組合せ、複合体化もしくは凝集に、または成分の１種もしくはそれ以上の解離に、または成分の１つもしくはそれ以上の反応の他の型もしくは相互作用に直接的または間接的に起因する任意の生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を添加混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【０１２７】

本発明の薬学的組成物は、組成物中の式（Ｉ）の化合物の混合物または統合ストレス応答経路の他のモジュレーターのような活性成分として１種またはそれ以上の追加の化合物を含むことができる。

【０１２８】

活性成分は、１種またはそれ以上の異なる薬学的組成物（薬学的組成物の組合せ）に含むことができる。

【０１２９】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機の塩基または酸および有機の塩基または酸を含めて、薬学的に許容される非毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。

【０１３０】

組成物としては、経口、直腸、局所的、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含める）、眼球（眼科）、肺（経鼻または頬側吸入）または経鼻の投与に適当な組成物が挙げられるが、任意の所与の場合における最も適当な経路は、処置されている状態の性質および重症度ならびに活性成分の性質に依存する。それらは、好都合にも、単位剤形で存在し、薬学の技術分野においてよく知られている方法のいずれかによって製造することができる。

【０１３１】

実際の使用において、式（Ｉ）の化合物は、従来の薬学的化合技法に従って、薬学的担体との密接な添加混合物中の活性成分として組み合わせることができる。担体は、投与に所望される製造物の形態、例えば、経口または非経口（静脈内を含める）に依存して、多種多様な形態をとることができる。経口剤形のための組成物を製造する際、通常の薬学的媒体のいずれか、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存料、着色剤などが、例えば、懸濁液、エリキシルおよび溶液などの経口液体製造物の場合において；または担体、例えば、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、バインダー、崩壊剤などが、粉末、硬および軟カプセル、ならびに錠剤などの経口固体製造物の場合において用いることができ、固体経口製造物が、液体製造物よりも好ましい。

【０１３２】

投与のそれらの簡便さにより、錠剤およびカプセルは、最も有利な経口投与量単位形態を表し、この場合において、固体薬学的担体が明らかに用いられる。所望であれば、錠剤は、標準的な水性または非水性技法によってコーティングすることができる。こうした組成物および製造物は、少なくとも０．１パーセントの活性化合物を含有するべきである。これらの組成物における活性化合物の百分率は当然、変動することができ、好都合には、単位の重量の約２パーセントから約６０パーセントの間であってよい。こうした治療的に

有用な組成物における活性化合物の量は、有効投与量が得られるような量である。活性化合物は、鼻腔内に、例えば、液体滴またはスプレーとして投与することもできる。

【０１３３】

錠剤、丸剤、カプセルなどは、バインダー、例えば、トラガカントガム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチン；賦形剤、例えば、第二リン酸カルシウム；崩壊剤、例えば、コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはサッカリンを含有することもできる。投与単位形態がカプセルである場合、それは、上記の型の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。

【０１３４】

様々な他の材料は、コーティングとしてまたは投与単位の物理的形態を修飾するために存在することができる。例えば、錠剤は、セラック、糖または両方でコーティングすることができる。シロップまたはエリキシルは、活性成分に加えて、スクロースを甘味剤として、メチルおよびプロピルパラベンを保存料として、サクランボまたはオレンジ香味などの染料および香味料を含有することができる。

【０１３５】

式（Ｉ）の化合物は、非経口的に投与することもできる。これらの活性化合物の溶液または懸濁液は、ヒドロキシプロピル－セルロースなどの界面活性剤と適当に混合された水中で製造することができる。分散体は、グリセリン、液体ポリエチレングリコール、および油中のその混合物中で製造することもできる。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの製造は、微生物体の成長を防止するための保存料を含有する。

【０１３６】

注射可能な使用に適当な医薬形態としては、滅菌注射可能な溶液または分散液の即時調製のための滅菌水溶液または分散液および滅菌粉末が挙げられる。全ての場合において、形態は、滅菌であるべきであり、簡便なシリンジ注入可能性が存在する程度の流体であるべきである。それは、製造および貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物体の汚染作用に対して保護されているべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、適当なその混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒であってよい。

【０１３７】

任意の適当な投与経路は、哺乳動物、殊にヒトに、本発明の化合物の有効用量を提供するために用いることができる。例えば、経口、直腸、局所的、非経口、眼球、肺、経鼻などが用いられる。剤形としては、錠剤、トローチ、分散体、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどが挙げられる。好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、経口的に投与される。

【０１３８】

用いられる活性成分の有効投与量は、用いられる特別な化合物、投与のモード、処置されている状態および処置されている状態の重症度に依存して変動することができる。こうした投与量は、当業者によって容易に確かめることができる。

【０１３９】

本発明の好ましい実施形態の合成のための出発材料は、Ａｒｒａｙ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｃｒｏｓ、Ｆｉｓｈｅｒ、Ｆｌｕｋａ、ＡＢＣＲなどの市販で利用可能な供給源から購入することができるか、当業者によって公知の方法を使用して合成することができる。

【０１４０】

一般に、いくつかの方法が、本発明の化合物を製造するのに適用可能である。一部の場合において、様々な戦略が組み合わせられる。逐次または収束経路が使用される。例証的な合成経路が、下に記載されている。

【実施例】

【０１４１】
Ｉ　化学合成
実験手順：
以下の略語および頭字語が使用される：
ａｑ　水性
ＡＣＮ　アセトニトリル
ＡｇＳＯ$_3$ＣＦ$_3$　銀トリフルオロメタンスルホネート
ブライン　水中のＮａＣｌの飽和溶液
Ｂｎ　ベンジル
ＢｎＯＮＨ$_2$・ＨＣｌ　Ｏ－ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩
Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Ｂｏｃ$_2$Ｏ　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート
$^t$ＢｕＯＫ　カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＣＤＣｌ$_3$　重水素化クロロホルム
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＭＳＯ－ｄ$_6$　重水素化ジメチルスルホキシド
ＤＩＡＤ　ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＤＭＡＰ　Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン
ＥＳＩ$^+$　正イオン化モード
ＥＳＩ$^-$　負イオン化モード
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
Ｅｔ$_2$Ｏ　ジエチルエーテル
Ｈ$_2$ＳＯ$_4$　硫酸
ＨＡＴＵ　１－［ビス（ジメチルアミノ）メチリデン］－１Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－１－イウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート
ＨＣｌ　塩酸
ＨＰＬＣ　高性能液体クロマトグラフィー
ｈ　時間（単数または複数）
ＩＰＡ　イソプロピルアルコール
Ｊｏｓｉｐｈｏｓ　ＳＬ－Ｊ００９－１　｛（Ｒ）－１－［（Ｓｐ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］エチルジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン｝［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート
ＫＨＣＯ$_3$　重炭酸カリウム
ＫＦ　フッ化カリウム
ＬｉＯＨ　水酸化リチウム
ｍ　マルチプレット
ＭｅＩ　ヨードメタン
ＭｅＮＨＮＨ$_2$　メチルヒドラジン
ＭｅＯＨ　メタノール
ＭｇＳＯ$_4$　硫酸カリウム
ｍｉｎ　分
ＭｓＣｌ　塩化メシル
ＭｓＯＨ　メタンスルホン酸
ｍＬ　ミリリットル（単数または複数）
Ｎ$_2$　窒素雰囲気
Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$　硫酸ナトリウム

$NaHCO_3$　重炭酸ナトリウム
$NH_4Cl$　塩化アンモニウム
ＮＭＭ　４－メチルモルホリン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
$Pd_2(dba)_3$　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
ｐｒｅｐ．　分取用
$POCl_3$　三塩化リン
$PPh_3$　トリフェニルホスフィン
ｒ．ｔ．　室温
ＲＴ　保持時間
ｓａｔｄ　飽和された
Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ　１－（クロロメチル）－４－フルオロ－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジイウムジテトラフルオロボレート
Ｔ３Ｐ　プロパンホスホン酸無水物
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＦＡ　２，２，２－トリフルオロ酢酸
ＴＭＳＯＩ　ヨウ化トリメチルスルホキソニウム
ＸＰｈｏｓ　ジシクロヘキシル［２’，４’，６’－トリス（プロパン－２－イル）［１，１’－ビフェニル］－２－イル］ホスファン
$ZnBr_2$　二臭化亜鉛

【０１４２】

分析用ＬＣＭＳ条件は、以下の通りである：

【０１４３】

系１（Ｓ１）：酸性ＩＰＣ方法（ＭＳ１８およびＭＳ１９）

Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳシステム上で、Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＣｏｒｅシェルＣ１８カラム（２．１ｍｍ×５０ｍｍ、５μｍ；温度：４０℃）、および１．２分かけて５～１００％のＢ（Ａ＝$H_2O$中０．１％のギ酸；Ｂ＝ＡＣＮ中０．１％のギ酸）次いで０．１分間１００％のＢの勾配を使用して、分析用（ＭＥＴ／ＣＲ／１４１０）ＨＰＬＣ－ＭＳを行った。１００～５％のＢの第２の勾配を次いで、０．０１分かけて３μＬの注入体積にて１．２ｍＬ／ｍｉｎの流量で適用した。ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ光ダイオードアレイ検出器スペクトル範囲：２００～４００ｎｍを使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。２０１０ＥＶ検出器を使用して、質量スペクトルを得た。Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ－ＳｏｌｕｔｉｏｎｓおよびＰｓｉＰｏｒｔソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【０１４４】

系２（Ｓ２）：酸性ＩＰＣ方法（ＭＳＱ１、ＭＳＱ２およびＭＳＱ４）

Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ｕＰＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８カラム（２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ；温度４０℃）、および１．１分かけて５～１００％のＢ（Ａ＝$H_2O$中０．１％のギ酸：Ｂ＝ＡＣＮ中０．１％のギ酸）次いで０．２５分間１００％のＢの勾配を使用して、分析用（ＭＥＴ／ｕＰＬＣ／１７０４）ｕＨＰＬＣ－ＭＳを行った。１００～５％のＢの第２の勾配を次いで０．０５分かけて適用し、０．１分間１μＬの注入体積にて０．９ｍＬ／ｍｉｎの流量で保持した。２００～４００ｎｍのスペクトル範囲を用いるＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＰＤＡ上で、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。Ｗａｔｅｒｓ　ＱＤａを使用して、質量スペクトルを得た。Ｗａｔｅｒｓ　ＭａｓｓＬｙｎｘおよびＯｐｅｎＬｙｎｘソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【０１４５】

系３（Ｓ３）：塩基性ＩＰＣ方法（ＭＳ１６）

Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ｕＰＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８カラム（２．１ｍｍ×３０ｍｍ、１．７μｍ；温度４０℃

）、および０．７５分かけて５～１００％のＢ（Ａ：２ｍＭ重炭酸アンモニウム、ｐＨ１０に緩衝されている、Ｂ：ＡＣＮ）次いで０．１分間１００％のＢの勾配を使用して、分析用（ＭＥＴ／ＣＲ／１６０２）ｕＨＰＬＣ－ＭＳを行った。１００～５％のＢの第２の勾配を次いで０．０５分かけて適用し、０．１分間１μＬの注入体積にて１ｍＬ／ｍｉｎの流量で保持した。２００～４００ｎｍのスペクトル範囲を用いるＷａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＰＤＡ上で、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。Ｗａｔｅｒｓ Ｑｕａｔｔｒｏ Ｐｒｅｍｉｅｒ ＸＥを使用して、質量スペクトルを得た。Ｗａｔｅｒｓ ＭａｓｓＬｙｎｘおよびＯｐｅｎＬｙｎｘソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【０１４６】

系４（Ｓ４）：酸性最終方法（ＭＳＱ１およびＭＳＱ２）

Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ｕＰＬＣシステム上で、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ－ＸＢ Ｃ１８カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．７μＭ；温度：４０℃）、および５．３分かけて５～１００％のＢ（Ａ＝$Ｈ_2Ｏ$中０．１％のギ酸；Ｂ＝ＡＣＮ中０．１％のギ酸）次いで０．５分間１００％のＢの勾配を使用して、分析用（ＭＥＴ／ｕＰＬＣ／ＡＢ１０１）ｕＨＰＬＣ－ＭＳを行った。１００～５％のＢの第２の勾配を次いで０．０２分かけて適用し、１．１８分間１μＬの注入体積にて０．６ｍＬ／ｍｉｎの流量で保持した。Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＰＤＡ検出器スペクトル範囲：２００～４００ｎｍを使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。Ｗａｔｅｒｓ ＳＱＤ（ＭＳＱ１）またはＷａｔｅｒｓ ＡｃｑｕｉｔｙＱＤＡ（ＭＳＱ２）を使用して、質量スペクトルを得た。Ｗａｔｅｒｓ ＭａｓｓＬｙｎｘおよびＯｐｅｎＬｙｎｘソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【０１４７】

系５（Ｓ５）：酸性最終方法（ＭＳ１８、ＭＳ１９）

Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ Ａｔｌａｎｔｉｓ ｄＣ１８カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、３μｍ；温度：４０℃）、および５分かけて５～１００％のＢの勾配（Ａ＝$Ｈ_2Ｏ$中０．１％のギ酸；Ｂ＝ＡＣＮ中０．１％のギ酸）、次いで０．４分間１００％のＢを使用して、分析用（ＭＥＴ／ＣＲ／１４１６）ＨＰＬＣ－ＭＳを行った。１００～５％のＢの第２の勾配を次いで０．０２分かけて適用し、１．５８分間３μＬの注入体積にて０．６ｍＬ／ｍｉｎの流量で保持した。ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ光ダイオードアレイ検出器スペクトル範囲：２００～４００ｎｍを使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。２０１０ＥＶ検出器を使用して、質量スペクトルを得た。Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－ＳｏｌｕｔｉｏｎｓおよびＰｓｉＰｏｒｔソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【０１４８】

系６（Ｓ６）：塩基性最終方法（ＭＳ１６）

Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ｕＰＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８カラム（２．１ｍｍ×１００ｍｍ、１．７μｍカラム；温度：４０℃）、および５．３分かけて５～１００％（Ａ＝２ｍＭ重炭酸アンモニウム、ｐＨ１０に緩衝されている；Ｂ＝ＡＣＮ）次いで０．５分間１００％のＢの勾配を使用して、分析用（ＭＥＴ／ｕＨＰＬＣ／ＡＢ１０５）ｕＰＬＣ－ＭＳを行った。１００～５％のＢの第２の勾配を次いで０．０２分かけて適用し、１．１８分間１μＬの注入体積にておよび０．６ｍＬ／ｍｉｎの流量で保持した。Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ光ダイオードアレイ検出器スペクトル範囲：２００～４００ｎｍを使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。Ｗａｔｅｒｓ Ｑｕａｔｔｒｏ Ｐｒｅｍｉｅｒ ＸＥ質量検出器を使用して、質量スペクトルを得た。Ｗａｔｅｒｓ ＭａｓｓＬｙｎｘおよびＯｐｅｎＬｙｎｘソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【０１４９】

精製方法は、以下の通りである：

方法１：酸性初期方法

Ｇｉｌｓｏｎ ＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、１０μＭ；温度：室温）、および１４．４４分かけて１０～９５％のＢ（Ａ＝$H_2O$中０．１％のギ酸；Ｂ＝ＡＣＮ中０．１％のギ酸）次いで２．１１分間９５％のＢの勾配を使用して、精製（Ｐ１）ＬＣを行った。９５～１０％のＢの第２の勾配を次いで０．２分かけて１５００μＬの注入体積にて４０ｍＬ／ｍｉｎの流量で適用した。Ｇｉｌｓｏｎ検出器を使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。

【０１５０】

方法２：酸性標準方法

Ｇｉｌｓｏｎ ＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム（３０ｍｍ×１０ｍｍ、１０μＭ；温度：室温）、および１１．００分かけて３０～９５％のＢ（Ａ＝水中０．１％のギ酸；Ｂ＝ＡＣＮ中０．１％のギ酸）次いで２．１０分間９５％のＢの勾配を使用して、精製（Ｐ２）ＬＣを行った。９５～３０％のＢの第２の勾配を次いで０．２分かけて１５００μＬの注入体積にて４０ｍＬ／ｍｉｎの流量で適用した。Ｇｉｌｓｏｎ検出器を使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。

【０１５１】

方法３：塩基性初期方法

Ｇｉｌｓｏｎ ＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（３０ｍｍ×１００ｍｍ、１０μＭ；温度：室温）、および１４．４４分かけて１０～９５％のＢ（Ａ＝$H_2O$中０．２％の$NH_4OH$；Ｂ＝ＡＣＮ中０．２％の$NH_4OH$）次いで２．１１分間９５％のＢの勾配を使用して、精製（Ｐ３）ＬＣを行った。９５～１０％のＢの第２の勾配を次いで０．２分かけて１５００μＬの注入体積にて４０ｍＬ／ｍｉｎの流量で適用した。Ｇｉｌｓｏｎ検出器を使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。

【０１５２】

方法４：塩基性標準方法

Ｇｉｌｓｏｎ ＬＣシステム上で、Ｗａｔｅｒｓ Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（３０ｍｍ×１０ｍｍ、１０μＭ；温度：室温）、および１１．００分かけて３０～９５％のＢ（Ａ＝水中０．２％の$NH_4OH$；Ｂ＝ＡＣＮ中０．２％の$NH_4OH$）次いで２．１０分間９５％のＢの勾配を使用して、精製（Ｐ４）ＬＣを行った。９５～３０％のＢの第２の勾配を次いで０．２１分かけて１５００μＬの注入体積にて４０ｍＬ／ｍｉｎの流量で適用した。Ｇｉｌｓｏｎ検出器を使用して、ＵＶスペクトルを２１５ｎｍで記録した。

【０１５３】

キラル分離方法：

ＮＭＲ条件

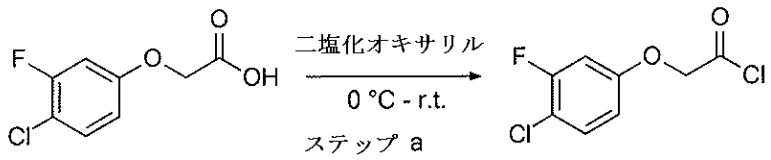
別段に明記されていない限り、$^1$Ｈ ＮＭＲスペクトルは、５００ＭＨｚ、４００ＭＨｚまたは２５０ＭＨｚで、それぞれＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ＨＤ５００ＭＨｚ分光計、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ＨＤ４００ＭＨｚ分光計またはＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ＨＤ２５０ＭＨｚ分光計上のいずれかにて記録した。化学シフトδは、百万分の一（ｐｐｍ）で示し、残留溶媒ピークを参照とした。以下の略語は、多重度および一般的帰属を示すために使用される：ｓ（シングレット）、ｄ（ダブレット）、ｔ（トリプレット）、ｑ（カルテット）、ｄｄ（ダブレットのダブレット）、ｄｄｄ（ダブレットのダブレットのダブレット）、ｄｔ（トリプレットのダブレット）、ｄｑ（カルテットのダブレット）、ｈｅｐ（ヘプテット）、ｍ（マルチプレット）、ｐｅｎｔ（ペンテット）、ｔｄ（ダブレットのトリプレット）、ｑｄ（ダブレットのカルテット）、ａｐｐ．（見かけ）およびｂｒ．（ブロード）。カップリング定数Ｊは、最も近い０．１Ｈｚで示した。

【０１５４】

一般的合成：

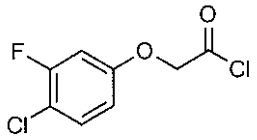
全ての化合物は、別段に特定されていない限り純度＞９５％で合成した。

【０１５５】
経路１のためのスキーム
【化８】



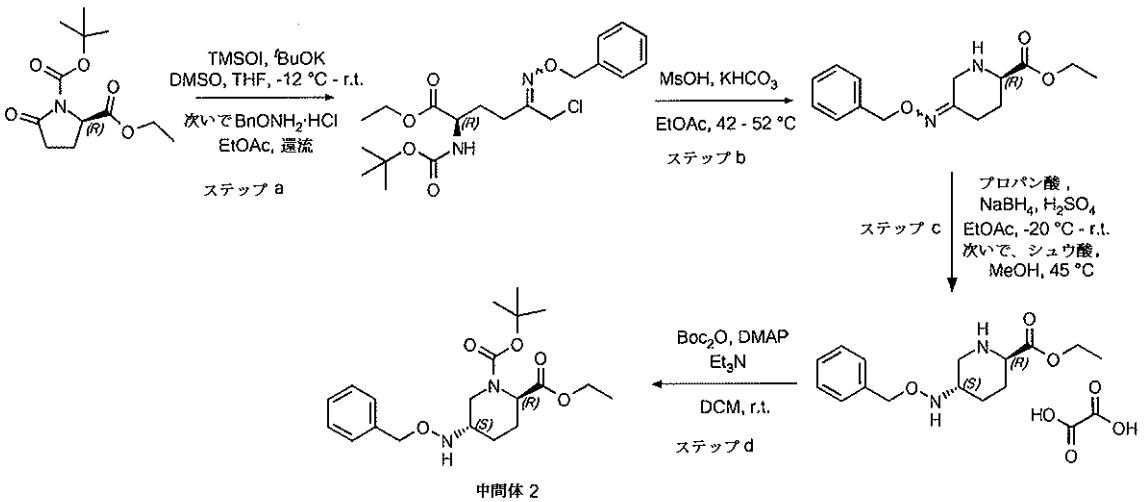

中間体１

【０１５６】
中間体１：２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセチルクロリド
【化９】



中間体１

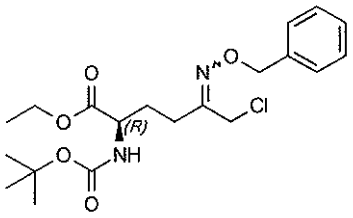
【０１５７】
ＤＣＭ（４５ｍＬ）中の２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）酢酸（５．１６ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で、二塩化オキサリル（１０ｍＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦ（８１μＬ、１．１１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１７時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が（９０％の純度、５．３０ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、９４％の収率）オレンジ色の油状物として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H).
【０１５８】
経路２のためのスキーム
【化１０】




中間体２

ステップ２．ａ：エチル（２Ｒ）－５－［（ベンジルオキシ）イミノ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－６－クロロヘキサノエート

【化１１】

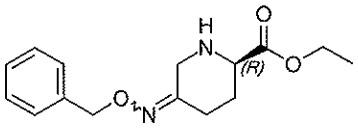


ＤＭＳＯ（７５ｍＬ）を無水ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のＴＭＳＯＩ（１２．８９ｇ、５８．３ｍｍｏｌ）および$^{t}$ＢｕＯＫ（６．２７ｇ、５５．９ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を室温で１時間の間撹拌した。反応混合物を－１２℃に冷却し、無水ＴＨＦ（３８ｍＬ）中のエチルＢｏｃ－Ｄ－ピログルタメート（１２．５ｇ、４８．６ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、室温で１６時間の間撹拌した。反応混合物を飽和$NH_4Cl$水溶液（８０ｍＬ）、$H_2O$（１５ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、有機層を単離し、ブラインで洗浄し、真空中でおよそ１００ｍＬに濃縮した。ＥｔＯＡｃ（６２ｍＬ）中のＢｎＯＮＨ$_2$・ＨＣｌ（８．１４ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を還流で２時間の間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、$H_2O$およびブラインで洗浄し、有機層を真空中で濃縮することで、標題化合物が（８５％の純度、１９．５ｇ、４０．１ｍｍｏｌ、８３％の収率）無色の油状物として得られた；$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.33 (m, 5H), 5.01 - 5.06 (m, 2H), 3.95 - 4.30 (m, 5H), 2.32 - 2.50 (m, 2H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 1.75 - 1.92 (m, 1H),1.30 - 1.40 (m, 9H), 1.12 - 1.24 (m, 3H)。

【０１５９】

ステップ２．ｂ：エチル（２Ｒ）－５－［（ベンジルオキシ）イミノ］ピペリジン－２－カルボキシレート

【化１２】

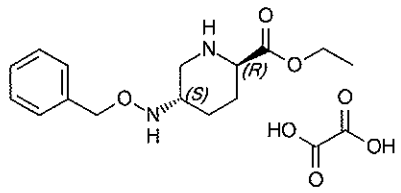


ＥｔＯＡｃ（１５７ｍＬ）中のエチル（２Ｒ）－５－［（ベンジルオキシ）イミノ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－６－クロロヘキサノエート（８５％の純度、１９．５ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＯＨ（７．８ｍＬ、０．１２ｍｏｌ）を添加し、混合物を４２℃で２時間の間撹拌した。結果として生じた混合物を$H_2O$（１００ｍＬ）中の$KHCO_3$（２０．１ｇ、０．２０１ｍｏｌ）の溶液に添加し、５２℃で２時間の間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、有機層を単離し、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（８５％の純度、１３．０ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）定量的収量で暗オレンジ色の油状物として得られた；$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 - 7.34 (m, 5H), 4.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 2.01 - 2.32 (m, 3H), 1.55 - 1.80 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０１６０】

ステップ２．ｃ：エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［（ベンジルオキシ）アミノ］ピペリジン－２－カルボキシレートシュウ酸

【化１３】

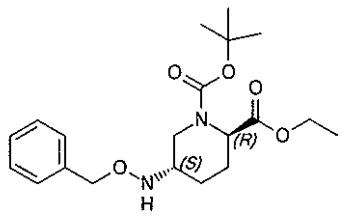


プロパン酸（２３ｍＬ、０．２４０ｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（９５ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（３．０３ｇ、８０．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加し、混合物を室温で１時間の間撹拌した。結果として生じた混合物を、ＥｔＯＡｃ（９５ｍＬ）およびＨ$_2$ＳＯ$_4$（１１ｍＬ、０．２０ｍｏｌ）中のエチル（２Ｒ）－５－［（ベンジルオキシ）イミノ］ピペリジン－２－カルボキシレート（８５％の純度、１３．０ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）の溶液に－２０℃で添加し、室温で６０時間の間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（７５ｍＬ）で希釈し、ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液で中和した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で約７５ｍＬの体積に濃縮した。溶液を４５℃に加温し、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）、続いて、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のシュウ酸（３．６０ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を０℃に冷却し、結果として生じた沈殿物を、真空濾過を介して単離し、ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ（１：４）およびＥｔＯＡｃで洗浄することで、標題化合物が（７．１７ｇ、１９．１ｍｍｏｌ、４８％の収率）得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.25 - 7.42 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.17 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 15.1, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 1.65 (qd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.40 (qd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); M/Z: 279, [M+H]$^+$, ESI$^+$, RT = 0.81 (S1).

【０１６１】

中間体２（ステップ２．ｄ）：１－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［（ベンジルオキシ）アミノ］ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１４】



中間体２

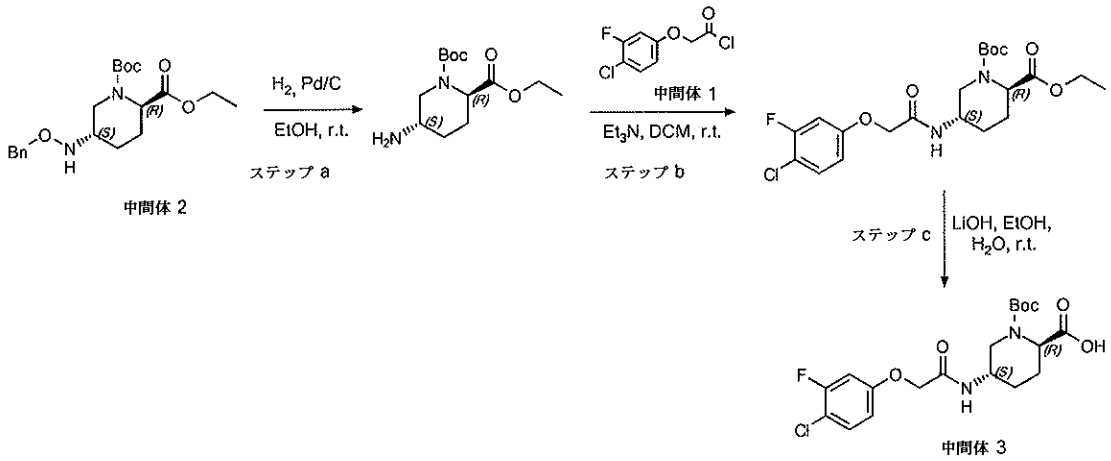
無水ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のエチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［（ベンジルオキシ）アミノ］ピペリジン－２－カルボキシレートシュウ酸（２．２２ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で、Ｅｔ$_3$Ｎ（３．６ｍＬ、２５．８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（７６ｍｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（４．２ｍＬ、１８．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１７時間の間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液およびＤＣＭで希釈し、有機層を単離し、Ｈ$_2$Ｏおよびブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル（ヘプタン中０～２０％のＥｔＯＡｃ）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（８６％の純度、１．４０ｇ、３．１８ｍｍｏｌ、５３％の収率）無色の油状物として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, CDCl$_3$) δ 7.40 - 7.26 (m, 5H), 5.51 - 5.41 (m, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 45.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, J

= 7.1 Hz, 3H); M/Z: 379, $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.09 (S2).

【０１６２】

経路３のためのスキーム

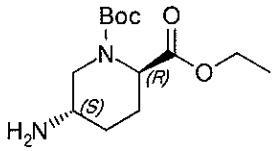
【化１５】




【０１６３】

ステップ３．ａ：１－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－アミノアミノピペリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１６】

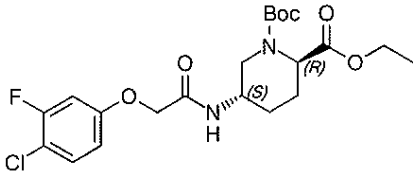



無水ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［（ベンジルオキシ）アミノ］ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（９３％の純度、８．７ｇ、２１．３ｍｍｏｌ、中間体２）の溶液に$N_2$下にて、Ｐｄ／Ｃ（１０％、２．２８ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を$H_2$下にて室温で１７時間の間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。第１にＭｅＯＨでフラッシュするとともに第２にＭｅＯＨ中３Ｍの$NH_3$で溶出するＳＣＸ－２カートリッジを使用して、残留物を精製することで、標題化合物が（４．８８ｇ、１７．０ｍｍｏｌ、８０％の収率）淡黄色の油状物として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 - 4.57 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 - 3.64 (m, 1H), 3.35 - 2.99 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【０１６４】

ステップ３．ｂ：１－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１７】

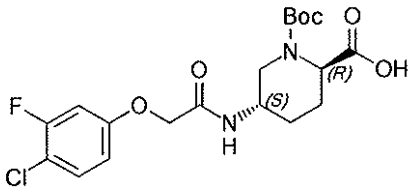


ＤＣＭ（１７０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－アミノアミノピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．８８ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１４ｍＬ、０．１０３ｍｏｌ）の混合物に０℃で、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（４－クロロ－３－フルオロ－フェノキシ）アセチルクロリド（４．１９ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、中間体１）の溶液を滴下により添加し、室温で４８時間の間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル（ヘプタン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（７．１４ｇ、１５．６ｍｍｏｌ、９１％の収率）無色の油状物として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 4.98 - 4.66 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.29 - 4.13 (m, 3H), 4.09 - 3.87 (m, 1H), 3.33 - 3.10 (m, 1H), 2.23 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); M/Z: 459, 461 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.83 (S4).

【０１６５】

中間体３（ステップ３．ｃ）：（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸

【化１８】




中間体 3

ＬｉＯＨ（０．７８ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（８０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（７．１ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を室温で３時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）中に溶解させ、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。水性層を次いで、２ＭのＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（８７％の純度、５．６０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、７３％の収率）白色の固体として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.73 (d, J = 54.2 Hz, 1H), 3.13 - 2.94 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 10H); M/Z: 429, 431 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 0.91 min (S1).

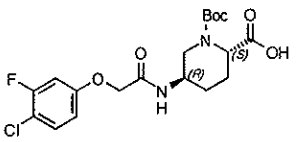
【０１６６】

一般経路３に従って、中間体３によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表１中の中間体を合成した。

【０１６７】

【表１】

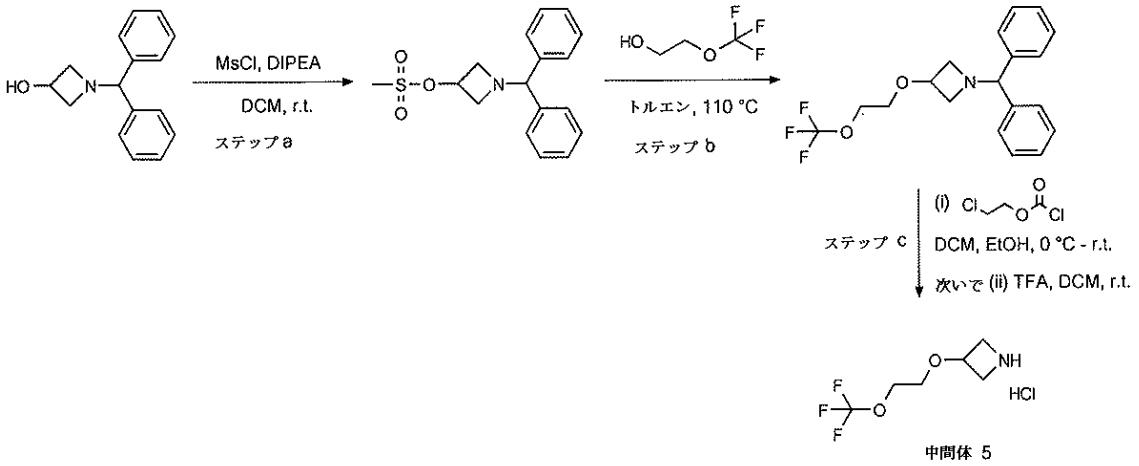
表1

| 中間体 | 構造 | 名前 | 出発材料 | LCMSデータ | $^1$H NMRデータ |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 |  | (2*S*,5*R*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 | 1-*tert*-ブチル 2-エチル (2*S*,5*R*)-5-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシレート工程3.bおよび3.cに従って | *M/Z*: 375, 377 [M-$^t$Butyl+H]$^+$, ESI$^+$, RT = 0.91 (S2). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.86 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.70 – 4.45 (m, 3H), 4.00 – 3.70 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 32.9 Hz, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 2H), 1.73 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). |

【０１６８】

経路４のためのスキーム

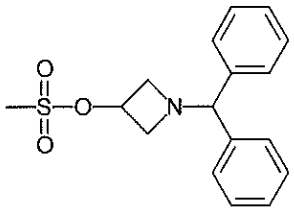
【化１９】




【０１６９】

ステップ４．ａ：（１－ベンズヒドリルアゼチジン－３－イル）メタンスルホネート

【化２０】



【０１７０】

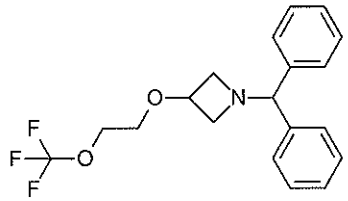
無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－（ジフェニルメチル）アゼチジン－３－オール（５００ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｓＣｌ（０．１９ｍＬ、２．５１ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＰＥＡ（０．５５ｍＬ、３．１３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３０分間の間撹拌した。反応混合物を$H_2O$（２０ｍＬ）で希釈し、水性相を分離し、ＤＣＭ（２

×２０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、相分離カートリッジを使用して乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（７３８ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、９８％の収率）黄色の固体として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.39 (m, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 2.99 (s, 3H). M/Z: 318 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 0.66 (S2).

【０１７１】

ステップ４．ｂ：１－ベンズヒドリル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン

【化２１】

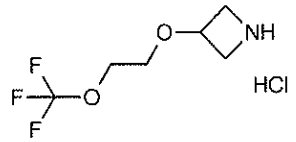


無水トルエン（０．６ｍＬ）中の（１－ベンズヒドリルアゼチジン－３－イル）メタンスルホネート（５９０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）および２－（トリフルオロメトキシ）エタノール（０．８０ｍＬ、８．１８ｍｍｏｌ）の溶液にマイクロ波バイアル中で、１１０℃で３０分間の間照射した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を$H_2O$（１０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル（ヘプタン中５～１００％のＥｔＯＡｃ）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（１４０ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、１９％の収率）粘稠なオレンジ色の油状物として得られた；Ｍ／Ｚ：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝０．７０（Ｓ２）。

【０１７２】

中間体５（ステップ４．ｃ）：３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン塩酸塩

【化２２】



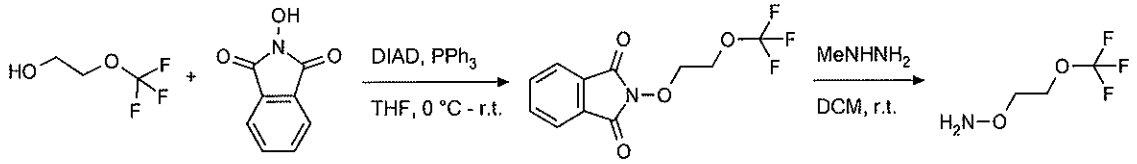
中間体 5

１－クロロエチルクロロホルメート（０．０３８ｍＬ、０．３５１ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中の１－ベンズヒドリル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］アゼチジン（１４０ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加し、混合物を室温で１時間の間撹拌した。無水ＥｔＯＡｃ（２．５ｍＬ）を添加し、結果として生じた混合物を４５℃で１時間の間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、終夜撹拌した。第２の一分量の１－クロロエチルクロロホルメート（０．０１７ｍＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で６時間の間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残留物を無水ＤＣＭ（２．５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．２４ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３時間の間撹拌し、次いで真空中で濃縮することで、標題化合物が（２７０ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ、５７％の収率）オレンジ色の油状物として得られた；Ｍ／Ｚ：１８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝０．３３（Ｓ２）。

【０１７３】

経路５のためのスキーム

【化２３】

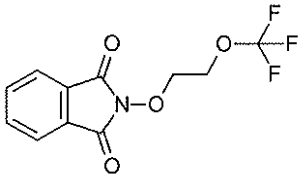



中間体６

【０１７４】

ステップ５．ａ：２－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン

【化２４】

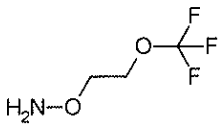


無水ＴＨＦ（１７．５ｍＬ）中の２－（トリフルオロメトキシ）エタノール（３５０ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（４６１ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）およびＰＰｈ$_3$（７７６ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で、ＤＩＡＤ（５５６μＬ、２．８３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル（ヘプタン中１０～１００％のＥｔＯＡｃ）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（７７０ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、９９％の収率）白色の固体として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H); M/Z: 276 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.00 (S4).

【０１７５】

中間体６（ステップ５．ｂ）：Ｏ－［２－（トリフルオロメトキシ）エチル］ヒドロキシルアミン

【化２５】



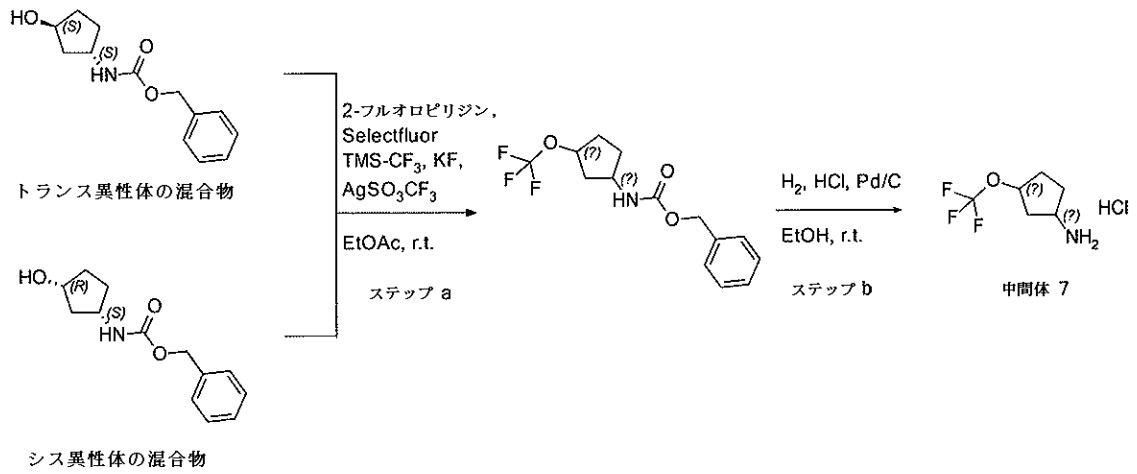
中間体６

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（７７０ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＮＨＮＨ$_2$（１２２ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間の間撹拌した。結果として生じた沈殿物を真空濾過により除去し、濾液を真空中（３５℃、７００ｍｂａｒ）で濃縮することで、標題化合物が（４１％の純度、９０５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、９６％の収率）薄黄色の油状物として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6.12 (s, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H).

【０１７６】

経路６のためのスキーム

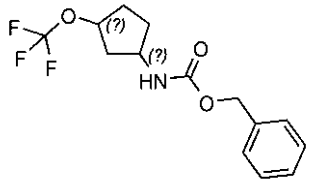
【化２６】




【０１７７】

ステップ６．ａ：ベンジルＮ－［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］カルバメート

【化２７】



２－フルオロピリジン（０．７３ｍＬ、８．５０ｍｍｏｌ）およびＴＭＳ－ＣＦ３（１．３ｍＬ、８．５０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｒａｃ－ベンジルＮ－［（１Ｓ＊，３Ｓ＊）－３－ヒドロキシシクロペンチル］カルバメート（１．００ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、ＡｇＳＯ３ＣＦ３（２．１９ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）、Ｓｅｌｅｃｔｆｕｏｒ（２．２６ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）およびＫＦ（０．７４ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、箔で覆われたフラスコの中で、窒素下にて室温で添加し、混合物を室温で６日間の間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した後に、真空中で濃縮することでオレンジ色を帯びた茶色の油状物を得た。

【０１７８】

２－フルオロピリジン（０．７３ｍＬ、８．５０ｍｍｏｌ）およびＴＭＳ－ＣＦ３（１．３ｍＬ、８．５０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｒａｃ－ベンジルＮ－［（１Ｓ＊，３Ｒ＊）－３－ヒドロキシシクロペンチル］カルバメート（１．００ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）、ＡｇＳＯ３ＣＦ３（２．１９ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）、Ｓｅｌｅｃｔｆｕｏｒ（２．２６ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）およびＫＦ（０．７４ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、箔で覆われたフラスコの中で、窒素下にて室温で添加し、混合物を室温で６日間の間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した後に、真空中で濃縮することでオレンジ色を帯びた茶色の油状物を得た。

【０１７９】

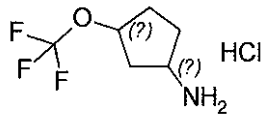
両方の反応物からの粗材料を合わせ、シリカゲル（ヘプタン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）上のＦＣＣによって精製することで、４つ異性体の混合物としての標題化合物が（９０％の純度、１．６０ｇ、４．７５ｍｍｏｌ、５６％の収率）無色の油状物として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.43 (dd, J = 18.2, 7.1 Hz, 1H), 7.39

- 7.29 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 4.91 (tt, J = 6.4, 3.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.83 (h, J = 7.5 Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.16 - 1.79 (m, 7H), 1.78 - 1.53 (m, 3H), 1.47 (ddt, J = 13.0, 8.9, 6.5 Hz, 1H); M/Z: 304 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 0.97 (S2).

【０１８０】

中間体７（ステップ６．ｂ）：３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンタン－１－アミン塩酸塩

【化２８】



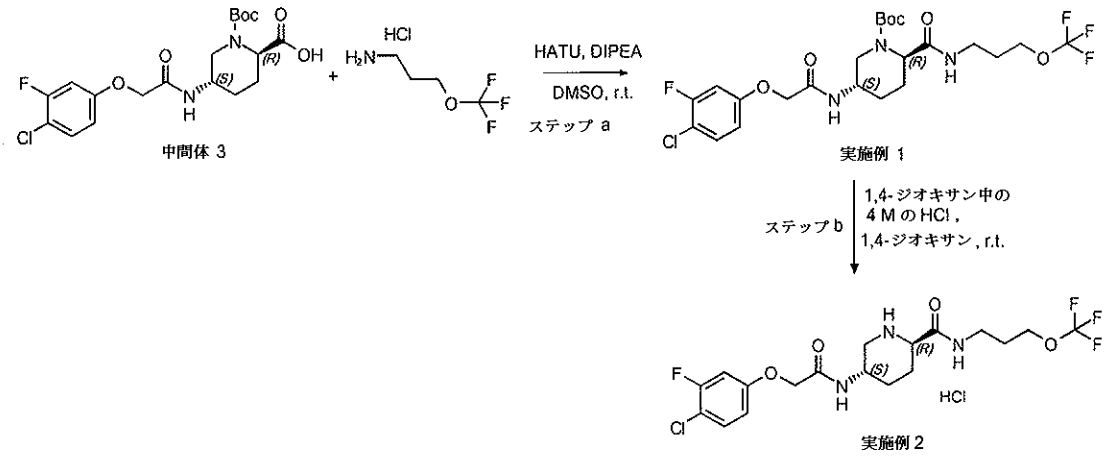
中間体 7

Ｐｄ／Ｃ（１０％、２５３ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）を丸底フラスコに添加し、フラスコを窒素で５回排気およびパージした。ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中のベンジルＮ－［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］カルバメート（９０％の純度、１．６０ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）、続いて１２ＭのＨＣｌ（０．４０ｍＬ、４．７５ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを窒素で５回排気およびパージした後に、$H_2$で５回パージおよび排気した。反応物を$H_2$下に置き、室温で２０時間の間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮することで、標題化合物が（７５％の純度、０．４２ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、３２％の収率）黄色の油状物として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4.97 (tt, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.81 (p, J = 6.1, 5.5 Hz, 1H), 3.55 (dt, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 3.34 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (dt, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.18 (dq, J = 14.6, 6.7 Hz, 1H), 2.11 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.45 (m, 1H); M/Z: 170 $[M+H]^+$, $ESI^+$ (S4).

【０１８１】

経路７のためのスキーム

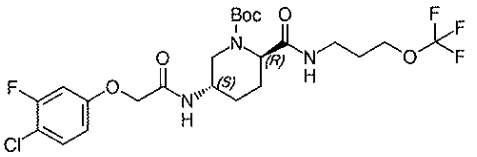
【化２９】




【０１８２】

実施例１（ステップ７．ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

【化３０】



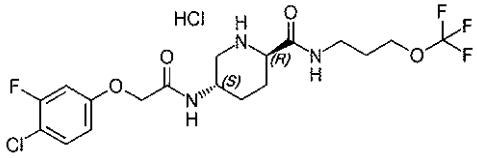
実施例１

ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、中間体３）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２０μＬ、０．６６１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０１ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１０分間の間撹拌した。次いで３－（トリフルオロメトキシ）プロパン－１－アミン塩酸塩（４８ｍｇ、０．２６５ｍｇ）を添加し、混合物を室温で１時間の間撹拌した。反応混合物をＡＣＮ／$H_2O$（３：２、１．５ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（方法４）により精製することで、標題化合物が（９７ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、７９％の収率）無色のガラスとして得られた；Ｍ／Ｚ：４５６．２、４５８．３［Ｍ－ＢＯＣ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝１．０１（Ｓ２）。

【０１８３】

実施例２（ステップ７．ｂ）：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］ピペリジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化３１】



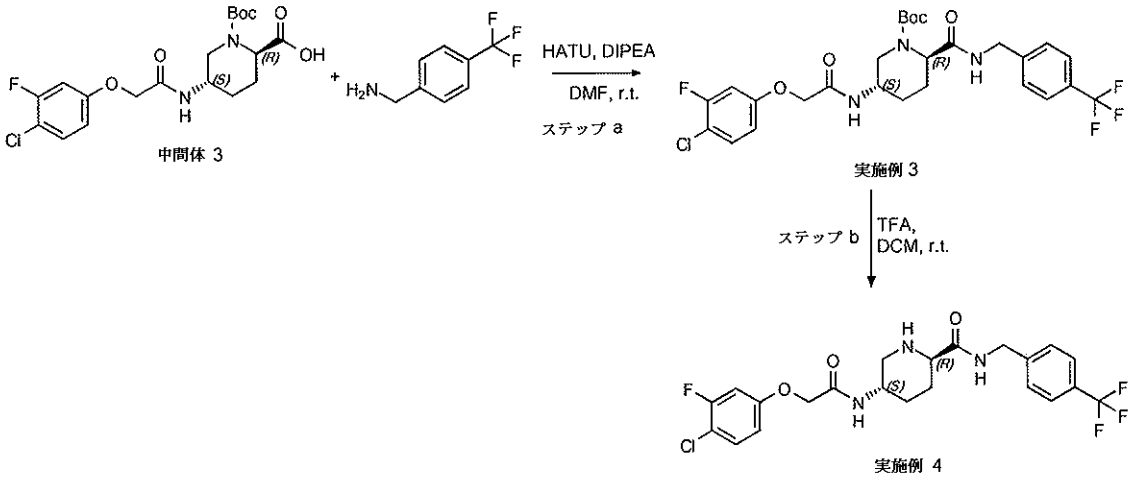
実施例２

無水１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［３－（トリフルオロメトキシ）プロピル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（９７ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、実施例１）の溶液に、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを添加し、混合物を室温で１６時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が（８９ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、９９％の収率）白色の粉末として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.42 - 8.89 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H); M/Z: 456.2, 458.2 [M+H]$^+$, ESI$^+$, RT = 2.03 (S4).

【０１８４】

経路８のためのスキーム

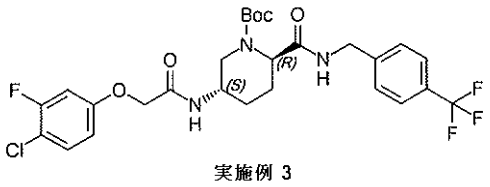
【化３２】




【０１８５】

実施例３（ステップ８．ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化３３】

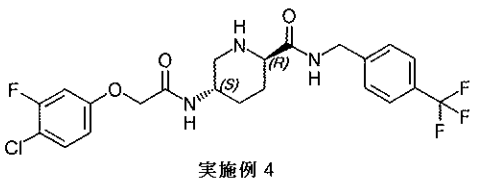



無水ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、中間体３）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１６３μＬ、０．９３３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１９４ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１０分間の間撹拌した。１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メタンアミン（７３μＬ、０．５１２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４時間の間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および$H_2O$（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を単離し、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（３４１ｍｇ、９９％の収率、８０％の純度）オレンジ色の固体として得られた；Ｍ／Ｚ：４８８、４９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝１．１３（Ｓ２）。化合物をさらに精製することなく前に進めた。

【０１８６】

実施例４（ステップ８．ｂ）：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝ピペリジン－２－カルボキサミド

【化３４】




ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３

－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－（｛［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝カルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８０％の純度、３４１ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、実施例３）の溶液に０℃で、ＴＦＡ（３５０μＬ、４．７１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４時間の間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、相分離カートリッジを使用して乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（方法４）によって精製することで、標題化合物が（１１９ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ、５３％の収率）白色の粉末として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.35 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.34 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 2H); M/Z: 488, 490 [M+H]$^+$, ESI$^+$, RT = 2.18 (S4).

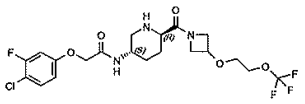
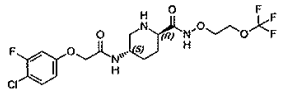
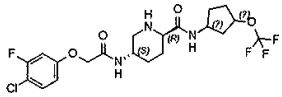
【０１８７】

一般経路８に従って、実施例４によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表２中の実施例化合物を合成した。番号付けした実施例の対応するｂｏｃ保護中間体も、本発明の実施例である。

【０１８８】

【表２】

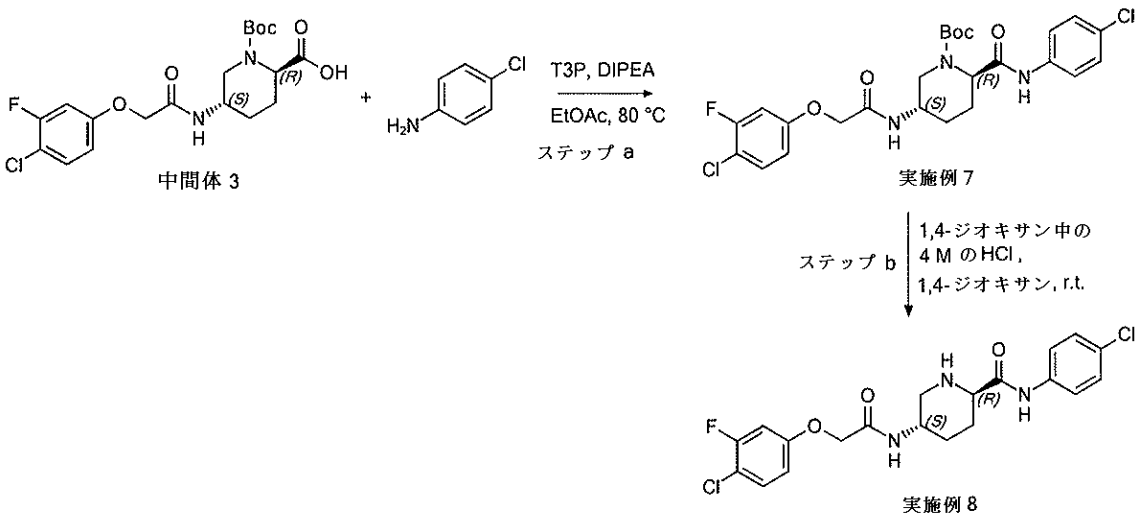
表 2

| 実施例 | 構造 | 名前 | 中間体 | LCMSデータ | $^1$H NMR |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 |  | 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-{3-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]アゼチジン-1-カルボニル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および3-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]アゼチジン;塩酸塩(中間体 5) | *M/Z*: 498.2, 500.2 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.18 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.94 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.84 (d, 1H), 1.70 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.37 (q, *J* = 13.2, 12.7 Hz, 2H). |
| 6 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および*O*-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]ヒドロキシルアミン(中間体 6) | *M/Z*: 458, 460 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.94 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H). |
| 47 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ピペリジン-2-カルボキサミド(4 つの異性体の混合物) | 2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および3-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタン-1-アミン塩酸塩(中間体 7) | *M/Z*: 482, 484 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.25, 2.29 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 0.9 Hz, 1H), 4.97 – 4.78 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.25 – 3.99 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 1.44 (m, 8H), 1.41 – 1.29 (m, 2H). |

【０１８９】

**経路９のためのスキーム**

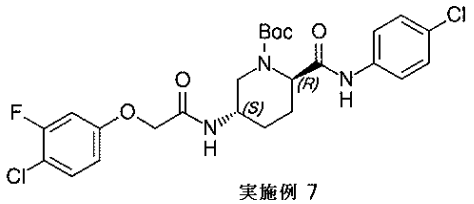
【化３５】




【０１９０】

実施例７（ステップ９．ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（４－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化３６】

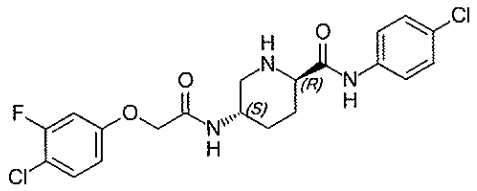



ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸（９０％の純度、２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ、中間体３）、Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％、０．３０ｍＬ、０．５０１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１５０μＬ、０．８３６ｍｍｏｌ）の溶液に、４－クロロアニリン（５３ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１時間の間撹拌した。さらなる一分量のＴ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％、９９μＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５８μＬ、０．３３４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１．５時間の間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、$H_2O$（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（７０％の純度、２４５ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、７６％の収率）無色の油状物として得られた；Ｍ／Ｚ：４４０、４４２、４４４［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝１．０６（Ｓ２）。生成物を、さらに精製しない粗製物で進めた。

【０１９１】

実施例８（ステップ９．ｂ）：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－（４－クロロフェニル）ピペリジン－２－カルボキサミド

【化３７】



実施例 8

無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－［（４－クロロフェニル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７０％の純度、２４５ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、実施例７）の溶液に、１，４－ジオキサン（０．７９ｍＬ、３．１７ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを添加し、混合物を室温で２時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（方法１）、続いて分取ＨＰＬＣ（方法３）によって精製することで、標題化合物が（２１ｍｇ、０．０４７１ｍｍｏｌ、１５％の収率）白色の固体として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 2H); M/Z: 440, 442, 444 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.24 (S4).

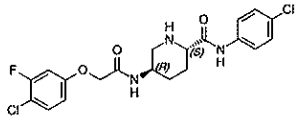
【０１９２】

一般経路９に従って、実施例８によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表３中の実施例化合物を合成した。番号付けした実施例の対応するｂｏｃ保護中間体も、本発明の実施例である。

【０１９３】

【表３】

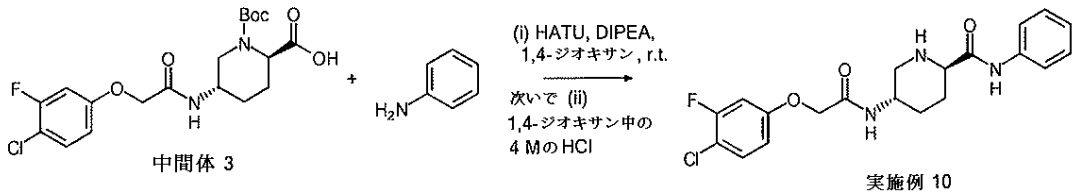
表 3

| 実施例 | 構造 | 名前 | 中間体 | LCMS データ | $^1$H NMR |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 |  | (2*S*,5*R*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(4-クロロフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*S*,5*R*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 4)および4-クロロアニリン | *M/Z*: 440, 442, 444 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.22 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.68 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 2H). |

【０１９４】

経路１０のためのスキーム

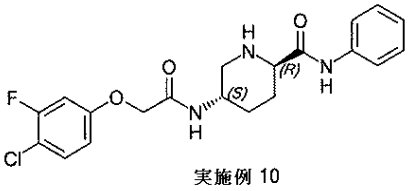
【化３８】




【０１９５】

実施例１０：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－フェニルピペリジン－２－カルボキサミド

【化３９】



実施例 10

無水１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、中間体３）の溶液に、ＨＡＴＵ（８８ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８１μＬ、０．４６４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４５分間の間撹拌した。アニリン（１６３μＬ、０．２３２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４時間の間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを$N_2$のフラッシュ下にて滴下により添加した。混合物を室温で２時間の間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、$H_2O$（５ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（方法４）によって精製することで、標題化合物が（１２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ、１３％の収率）白色の固体として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78 - 3.60 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.47 (t, J = 10.0 Hz, 2H); M/Z: 406, 408 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.10 (S6).

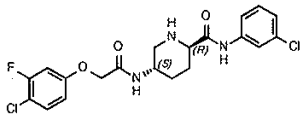
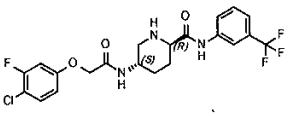
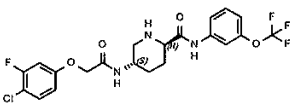
【０１９６】

一般経路１０に従って、実施例１０によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表４中の実施例化合物を合成した。番号付けした実施例の対応するｂｏｃ保護中間体も、本発明の実施例である。

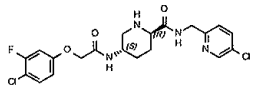
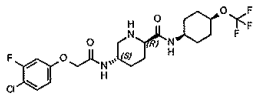
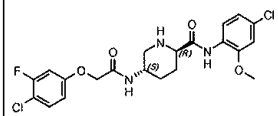
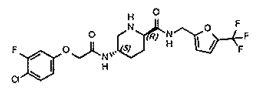
【０１９７】

【表４－１】

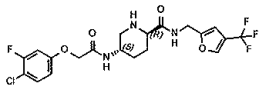
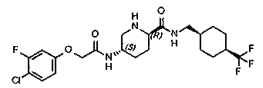
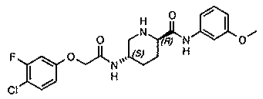
表 4

| 実施例 | 構造 | 名前 | 中間体 | LCMS データ | $^1$H NMR |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(3-クロロフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 3-クロロアニリン | *M/Z*: 440, 442, 444 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.43 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 6.96 – 6.81 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 2H), 2.01 – 1.78 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H). |
| 12 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 3-(トリフルオロメチル)アニリン | *M/Z*: 474, 476 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.58 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 2.06 – 1.83 (m, 2H), 1.61 – 1.39 (m, 2H). |
| 13 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 3-(トリフルオロメトキシ)アニリン | *M/Z*: 490, 492 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.66 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.43 – 2.39 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H). |

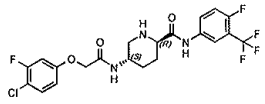
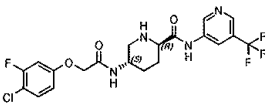
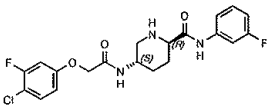
【表４－２】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 14 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[(5-クロロピリジン-2-イル)メチル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および1-(5-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン | *M/Z*: 455, 457, 459 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.06 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 2H). |
| 15 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[(1*s*,4*s*)-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および(1*s*,4*s*)-4-(トリフルオロメトキシ)シクロヘキサン-1-アミン | *M/Z*: 496, 498 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.60 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 4H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.29 (m, 2H). |
| 16 |  | (2*R*,5*S*)-*N*-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および4-クロロ-2-メトキシアニリン | *M/Z*: 470, 472, 474 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.76 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 2H). |
| 17 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロ | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニ | *M/Z*: 478, 480 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = |

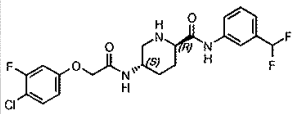
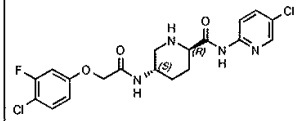
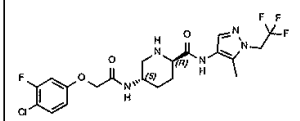
【表４－３】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | フェノキシ)アセトアミド]-*N*-{[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}ピペリジン-2-カルボキサミド | ル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および1-[5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メタンアミン | = 3.45 (S6). | 8.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 2H). |
| 18 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-{[4-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メチル}ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および1-[4-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル]メタンアミン塩酸塩 | *M/Z*: 478, 480 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.14 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.32 – 8.29 (m, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.32 – 4.26 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.43 – 1.33 (m, 2H). |
| 19 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-{[(1*s*,4*s*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メチル}ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および1-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]メタンアミン | *M/Z*: 494, 496 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.43 (S6). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.71 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.02 – 3.70 (m, 1H), 3.32 – 3.31 (m, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.66 – 1.36 (m, 10H). |
| 20 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミ | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フ | *M/Z*: 436, 438 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.15 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 4.9, |

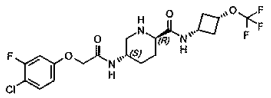
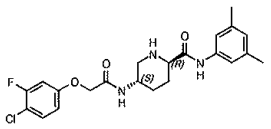
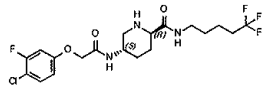
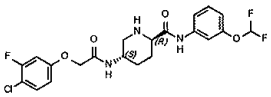
【表４－４】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ド]-*N*-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド | ルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および3-メトキシアニリン | | 2.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 1H), 6.67 – 6.58 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.43 – 2.38 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.46 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H). |
| 21 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン | *M/Z*: 492, 494 $[M+HCO_2H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.58 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.07 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 – 7.40 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.78 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 – 3.56 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.03 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H). |
| 22 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン | *M/Z*: 475, 477 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.15 (S6). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H). |
| 23 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)お | *M/Z*: 424, 426 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.03 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), |

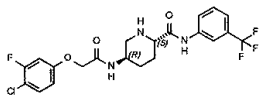
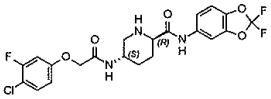
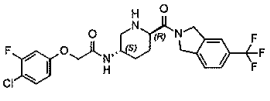
【表４－５】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | および3-フルオロアニリン | | 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H) |
| 24 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および3-(ジフルオロメチル)アニリン | *M/Z*: 456, 458 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.14 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 – 6.80 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H). |
| 25 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および2-アミノ-5-クロロピリジン | *M/Z*: 441, 443, 445 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.80 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.14 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.50 – 1.41 (m, 2H). |
| 26 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[5-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および5-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-アミン;塩酸塩 | *M/Z*: 492, 494 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.79 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H). |

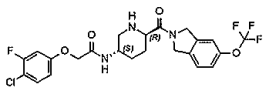
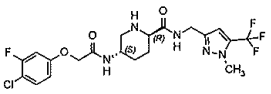
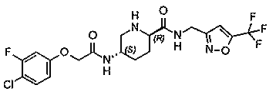
【表４－６】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 27 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[(1*s*,3*s*)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および3-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンアミン;塩酸塩 | *M/Z*: 468, 470 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.20 (S6). | $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.34 – 2.32 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H). |
| 28 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(3,5-ジメチルフェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および3,5-ジメチルアニリン | *M/Z*: 434, 436 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.29 (S4). | $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 2H). |
| 29 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(5,5,5-トリフルオロペンチル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および5,5,5-トリフルオロペンタン-1-アミン;塩酸塩 | *M/Z*: 454, 456 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.13 (S4). | $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 4H), 1.41 – 1.27 (m, 2H). |
| 30 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(ジフルオロメ | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセ | *M/Z*: 472, 474 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.21 (S4). | $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.86 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 6.97 (m, 3H), 6.92 – 6.81 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.74 – |

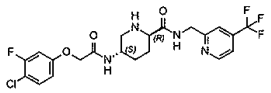
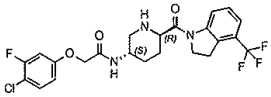
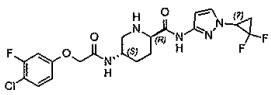
【表４－７】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | トキシ)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | トアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および3-(ジフルオロメトキシ)アニリン | | 3.62 (m, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 2H). |
| 31 |  | (2*S*,5*R*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*S*,5*R*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体4)および3-(トリフルオロメチル)アニリン | *M/Z*: 474, 476 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.37 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 28.2, 8.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 9.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 2H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.44 – 2.39 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H). |
| 39 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-(2,2-ジフルオロ-2*H*-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および2,2-ジフルオロ-2*H*-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン塩酸塩 | *M/Z*: 486, 488 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.32 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H). |
| 40 |  | 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2-カルボニル]ピペリジン-3-イル] | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および5-(トリフルオロメ | *M/Z*: 500, 502 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.33 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.92 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 14.9, 5.2 Hz, 1H), 5.04 – 4.90 (m, 1H), 4.86 – 4.65 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, |

【表４－８】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | アセトアミド | チル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール | | 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.96 – 1.78 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H). |
| 41 |  | 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2-カルボニル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 5-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール | *M/Z:* 516, 518 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.43 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 9.6 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 2H). |
| 42 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-{[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-3-イル]メチル}ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 1-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-3-イル]メタンアミン塩酸塩 | *M/Z:* 492, 494 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.04 (S6). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 3H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.07 – 2.91 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.50 – 1.28 (m, 2H). |
| 43 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-{[5-(トリフルオロメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メチル}ピペリジン- | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 1-[5- | *M/Z:* 479, 481 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.02 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), |

【表４－９】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 2-カルボキサミド | (トリフルオロメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]メタンアミン | | 2.38 – 2.32 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.46 – 1.31 (m, 2H). |
| 44 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-{[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および1-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩 | *M/Z*: 489, 491 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.94 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.74 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 25.1, 9.6 Hz, 2H), 1.55 – 1.35 (m, 2H). |
| 45 |  | 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-*N*-[(3*S*,6*R*)-6-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール | *M/Z*: 500, 502 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.41 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.46 – 2.15 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H). |
| 46 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1*H*-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-2- | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体3)および1-(2,2- | *M/Z*: 472, 474 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.89 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.42 – 2.23 (m, |

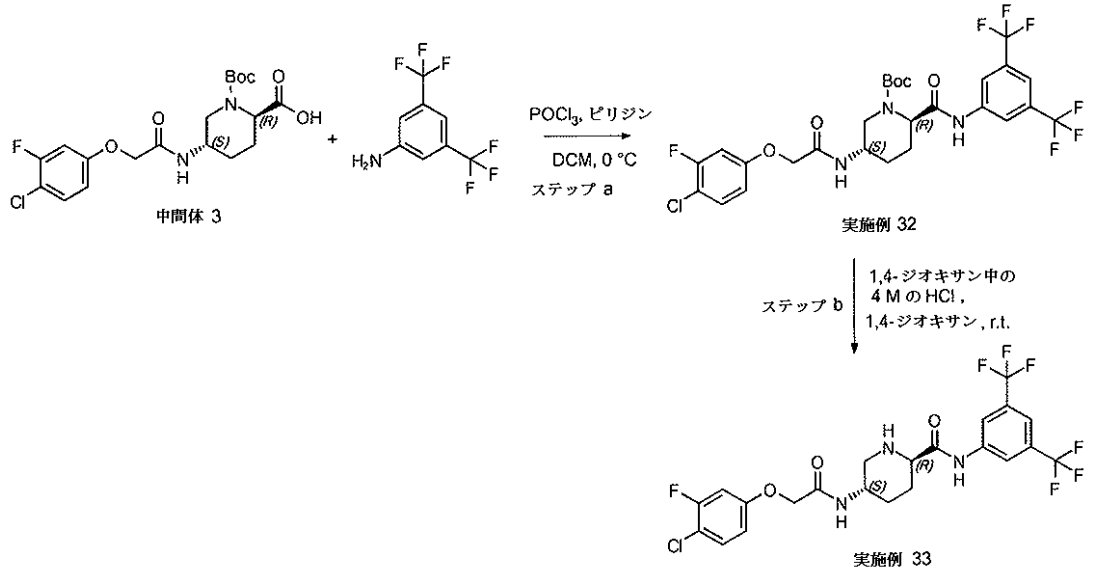
【表４－１０】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | カルボキサミド | ジフルオロシクロプロピル)-1*H*-ピラゾール-3-アミン | | 4H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H). |

【０１９８】

経路１１のためのスキーム

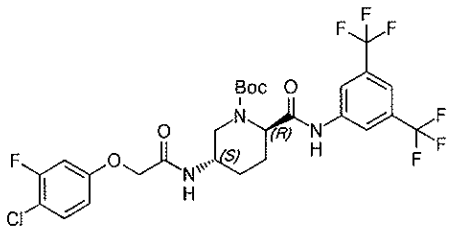
【化４０】




【０１９９】

実施例３２（ステップ１１．ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［［（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－５－［［２－（４－クロロ－３－フルオロ－フェノキシ）アセチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４１】

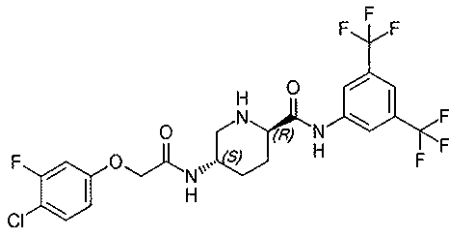



無水ＤＣＭ（４ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、中間体３）の溶液に、３，５－ビス（トリフルオロメチル）アニリン（１０１ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）、ピリジン（１７８μＬ、２．２０ｍｍｏｌ）、次いで$POCl_3$（１０１ｍｇ、０．６６１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１８時間の間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（６ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却し、次いで飽和$NaHCO_3$水溶液（１２ｍＬ）の溶液を０℃で滴下により注意深く添加した。結果として生じた溶液を室温に加温させ、その間に、１時間の間撹拌した。有機層を、相分離カートリッジを使用して単離し、次いで真空中で濃縮することで、標題化合物が（７０％の純度、３１２ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、７７％の収率）オレンジ色の固体として得られた；Ｍ／Ｚ：４８８、４９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝１．１３（Ｓ２）。生成物をさらに精製することなく前に進めた。

【０２００】

実施例３３（ステップ１１．ｂ）：（２Ｒ，５Ｓ）－Ｎ－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボキサミド

【化４２】



実施例 33

無水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－５－［［２－（４－クロロ－３－フルオロ－フェノキシ）アセチル］アミノ］ピペリジン－１－カルボキシレート（７０％の純度、３１２ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、実施例３２）の溶液に、１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを添加し、混合物を室温で２時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（方法３）によって精製することで、標題化合物が（１０６ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、５８％の収率）白色の粉末として得られた；$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.67 - 10.11 (m, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 - 3.64 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H); M/Z: 542, 544 [M+H]$^{+}$, ESI$^{+}$, RT = 2.61 (S4).

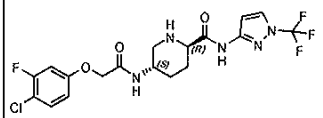
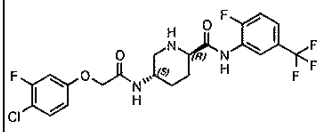
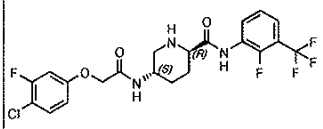
【０２０１】

一般経路１１に従って、実施例３３によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表５中の実施例化合物を合成した。番号付けした実施例の対応するｂｏｃ保護中間体も、本発明の実施例である。

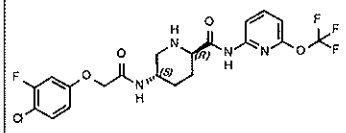
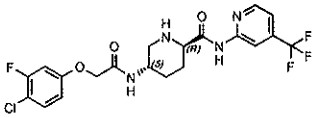
【０２０２】

【表５－１】

表 5

| 実施例 | 構造 | 名前 | 中間体 | LCMSデータ | $^1$H NMR |
|---|---|---|---|---|---|
| 34 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-アミン | *M/Z*: 464, 466 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.11 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.64 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H). |
| 35 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン | *M/Z*: 492, 494 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 3.66 (S6). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.80 – 3.61 (m, 1H), 3.33 – 3.32 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 12.1, 3.1 Hz, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 2H). |
| 36 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン | *M/Z*: 492, 494 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.31 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.73 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.80 – 3.60 (m, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 2H). |

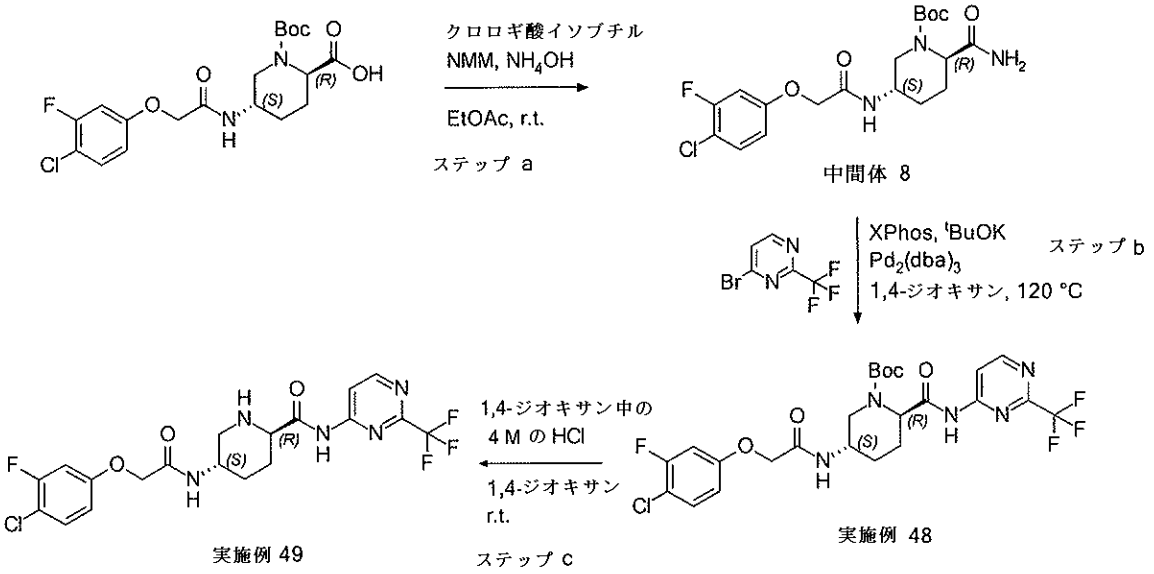
【表５－２】

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 37 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン | *M/Z*: 491, 493 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.34 (S4). | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.07 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.44 – 2.40 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H). |
| 38 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド | (2*R*,5*S*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(中間体 3)および 4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン | *M/Z*: 475, 477 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.11 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, MeOD-$d_4$) δ 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, *J* = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H). |

【０２０３】

経路１２のためのスキーム

【化４３】

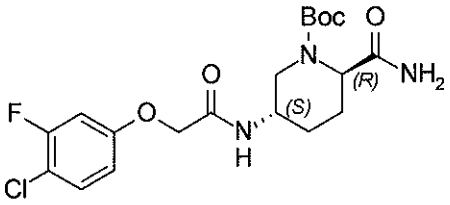



【０２０４】

中間体８（ステップ１２．ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－カルバモイル－

５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４４】



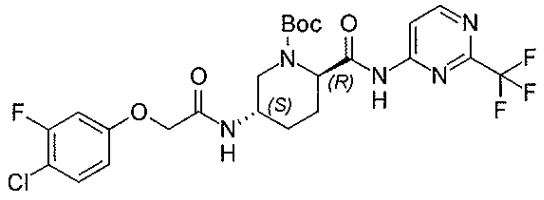
中間体 8

ＮＭＭ（０．６１ｍＬ、５．５７ｍｍｏｌ）およびクロロギ酸イソブチル（０．７２ｍＬ、５．５７ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（３２ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－２－カルボン酸（中間体３、２．００ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。２０分後、$NH_4OH$（３５％、０．５１ｍＬ、９．２８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、結果として生じた残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解し、$H_2O$（５０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（１．８２ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、８７％の収率）白色で非晶質の固体として得られた；$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.64 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.12 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); M/Z: 452, 454 $[M+Na]^+$, $ESI^+$, RT = 0.82 (S2).

【０２０５】

実施例４８（ステップ１２．ｂ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４５】



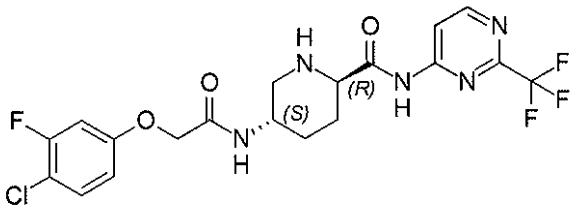
実施例 48

無水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－カルバモイル－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体８、１２９ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）の溶液に、４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン（６８ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４ｍｇ、０．０１５０ｍｍｏｌ）、$^tBuOK$（４７ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０３００ｍｍｏｌ）を添加した。反応バイアルを$N_2$下にて脱ガスした後に、マイクロ波照射下にて１２０℃で２時間の間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、$H_2O$（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を真空中で濃縮し、シリカゲル（ヘプタン中１０～１００％のＥｔＯＡｃ）上のＦＣＣによって精製することで、標題化合物が（５０％の純度、６８ｍｇ、０．０５９０ｍｍｏｌ、２０％の収率）黄色のガムとして得られた；Ｍ／Ｚ：４７６、４７８［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝３．９８（Ｓ４）。

【０２０６】

実施例４９（ステップ１２．ｃ）：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド

【化４６】



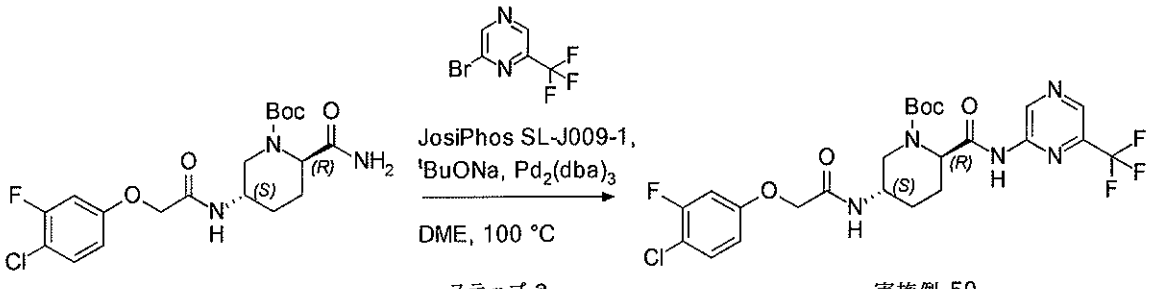
実施例 49

無水１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例４８、５０％の純度、６８ｍｇ、０．０５９０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（１．２ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを添加し、室温で終夜撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（方法３）によって精製することで、標題化合物が（９．０ｍｇ、０．０１８９ｍｍｏｌ、３２％の収率）白色の粉末として得られた；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H); ); M/Z: 476, 478 [M+H]$^+$, ESI$^+$, RT = 1.98 (S4).

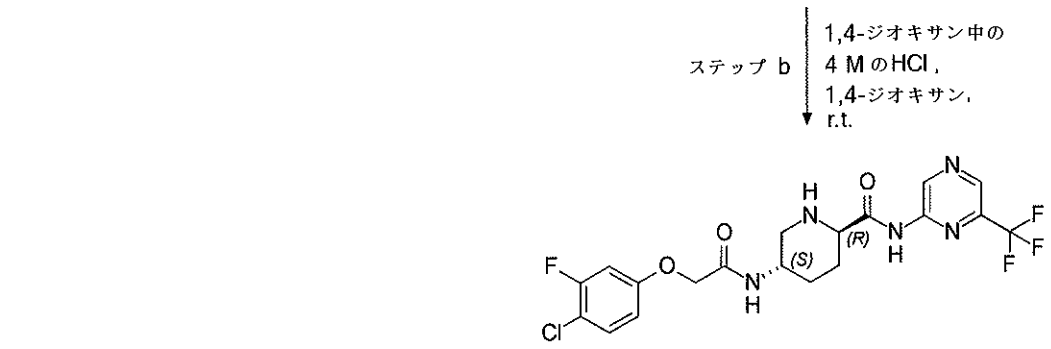
【０２０７】

経路１３のためのスキーム

【化４７】

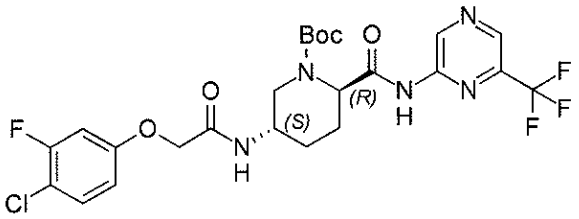



中間体 8　　ステップ a　　実施例 50



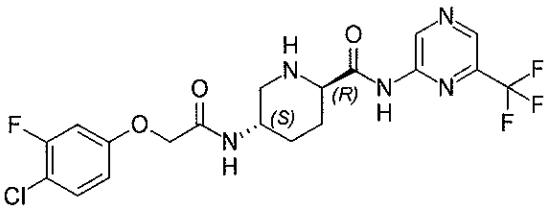

実施例 51

【０２０８】
実施例５０（ステップ１３．ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート
【化４８】



実施例 50

バイアルＡに、Ｊｏｓｉｐｈｏｓ　ＳＬ－Ｊ００９－１（１２ｍｇ、０．０２２１ｍｍｏｌ）およびＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１０ｍｇ、０．０１１０ｍｍｏｌ）を投入した。バイアルＢに、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－カルバモイル－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体８、９５ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、$^t$ＢｕＯＮａ（４２ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）および２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピラジン（５０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）を投入した。両方のバイアルを密閉し、Ｎ$_2$下にてパージした。脱ガスしたＤＭＥ（４ｍＬ）をバイアルＡに添加し、溶液を５分間の間撹拌して、活性触媒溶液を形成した。次いでこの溶液をバイアルＢに添加し、混合物を１００℃で１８時間の間撹拌した。反応混合物を室温に冷却させ、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が（３４％の純度、１６０ｍｇ、０．０９４５ｍｍｏｌ、４３％の収率）茶色の油状物として得られた；Ｍ／Ｚ：４７６、４７８［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$、ＥＳＩ$^+$、ＲＴ＝１．０５（Ｓ２）。
【０２０９】
実施例５１（ステップ１３．ｂ）：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド
【化４９】



実施例 51

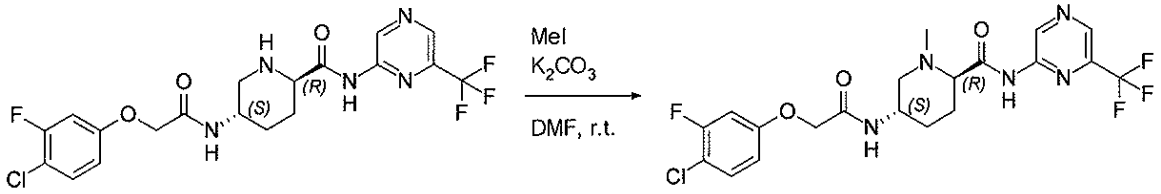
無水１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－２－｛［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例５０、３４％の純度、１６０ｍｇ、０．０９４５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）中の４ＭのＨＣｌを添加し、混合物を室温で２４時間の間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機抽出をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法３）によって精製することで、標題化合物が（２６ｍｇ、０．０５４４ｍｍｏｌ、５８％の収率）黄色の粉末として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.62 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t,

J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H); M/Z: 476, 478 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 1.96 (S4).

【０２１０】

経路１４のためのスキーム

【化５０】

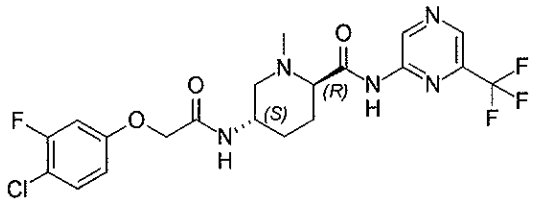



実施例 51　　実施例 52

【０２１１】

実施例５２：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－１－メチル－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド

【化５１】



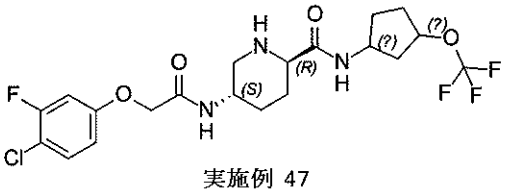
実施例 52

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［６－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－２－カルボキサミド（実施例５１、９０％の純度、３３ｍｇ、０．０６２４ｍｍｏｌ）および$K_2CO_3$（１７ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＭｅＩ（３．５μＬ、０．０５６２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間の間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、$H_2O$（１０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法３）によって精製することで、標題化合物が（１８ｍｇ、０．０３５７ｍｍｏｌ、５７％の収率）白色の非晶質の固体として得られた；$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H); M/Z: 490, 492 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.10 (S4).

【０２１２】

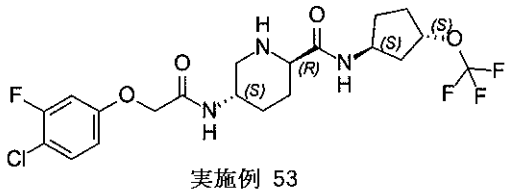
経路１５のためのスキーム

【化５２】

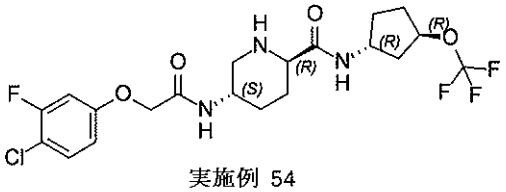


実施例 47

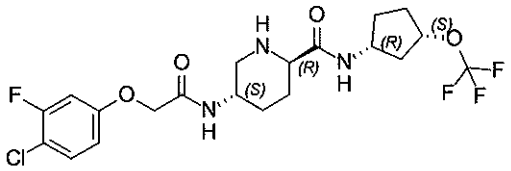
キラル分離



実施例 53
任意に割り当てられたペンチル環の立体化学
+

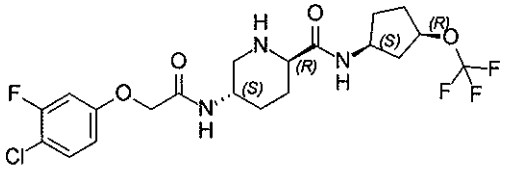


実施例 54
任意に割り当てられたペンチル環の立体化学
+



任意に割り当てられたペンチル環の立体化学

+



任意に割り当てられたペンチル環の立体化学

【０２１３】

実施例５３および５４：（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド（実施例４７）のキラル分離

（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド（１４８ｍｇ、実施例４７）を、以下の方法を使用してキラル精製にかけた：

精製方法＝９０：１０のヘプタン：ＥｔＯＨ＋０．２％のＤＥＡ；Ａｍｙｌｏｓｅ－２、２１．２×２５０ｍｍ、５μｍ、１８ｍｌ／ｍｉｎ。試料の希釈剤：ＭｅＯＨ、ＩＰＡ。

続いて：

精製方法＝９０：１０のヘプタン：ＩＰＡ；Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ、１８ｍｌ／ｍｉｎ。試料の希釈剤：ＭｅＯＨ、ＩＰＡ。

【０２１４】

このことで、（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド（実施例５３、４ｍｇ）および（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｒ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミド（実施例５４、１８ｍｇ）、ならびに２つ異性体（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｒ，３Ｓ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミドおよび（２Ｒ，５Ｓ）－５－［２－（４－クロロ－３－フルオロフェノキシ）アセトアミド］－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ）－３－（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル］ピペリジン－２－カルボキサミドが、

白色の粉末として得られた。各化合物のペンチル環の立体化学を任意に割り当てた。

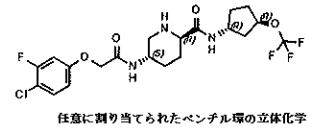
【０２１５】

一般経路１５に従って、実施例５３および５４によって例証されている通りに、対応する中間体および方法を使用して、表６中の実施例化合物をキラル精製した。

【０２１６】

【表６】

表 6

| 実施例 | 構造 | 名前 | 中間体および方法 | LCMSデータ | 1H NMR |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[(1*S*,3*S*)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ピペリジン-2-カルボキサミド(任意に割り当てられたペンチル環の立体化学) | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ピペリジン-2-カルボキサミド(実施例 47) | *M/Z*: 482, 484 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.19 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.05 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.32 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 1.96 – 1.78 (m, 5H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.58 (dq, *J* = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.27 (m, 2H). |
| 54 |  | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[(1*R*,3*R*)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ピペリジン-2-カルボキサミド(任意に割り当てられたペンチル環の立体化学) | (2*R*,5*S*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-*N*-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロペンチル]ピペリジン-2-カルボキサミド(実施例 47) | *M/Z*: 482, 484 $[M+H]^+$, $ESI^+$, RT = 2.18 (S4). | $^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.32 (dd, *J* = 13.4, 8.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.77 (m, 5H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 2H). |

【０２１７】

ＩＩアッセイ

ＨＥＫ－ＡＴＦ４高含有量画像化アッセイ

実施例化合物をＨＥＫ－ＡＴＦ４高含有量画像化アッセイにおいて試験して、ツニカマイシン誘発ＩＳＲを防止するためのそれらの薬理学的効力を判定した。野生型ＨＥＫ２９３細胞を、３８４ウェル画像化アッセイプレートにおいて、１ウェル当たり１２，０００細胞の密度で成長培地（ＤＭＥＭ／Ｆ１２、１０％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン－１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを含有する）中に平板培養し、３７℃、５％の$CO_2$でインキュベートした。２４時間後に、培地を１ウェル当たり５０μＬのアッセイ培地（ＤＭＥＭ／Ｆ１２、０．３％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン－１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン）に変えた。実施例化合物をＤＭＳＯ中に系列希釈し、中間プレート中にスポットし、３．３

μＭのツニカマイシンを含有するアッセイ培地で前希釈することで、１１倍過剰の最終アッセイ濃度を得た。実施例化合物試験エリアに加えて、プレートは、アッセイ正常化目的で複数の対照ウェル、ツニカマイシンを含有するが例化合物を含有しないウェル（高対照）、同様に、実施例化合物もツニカマイシンも含有しないウェル（低対照）も含有していた。５μＬを中間プレートからアッセイプレート中に移すこと、続いて、６時間の間３７℃、５％の$CO_2$でのインキュベーションによって、アッセイを開始した。引き続いて、細胞を固定し（ＰＢＳ中４％のＰＦＡ、２０分室温で）、間接ＡＴＦ４免疫蛍光染色（一次抗体ウサギ抗ＡＴＦ４、クローンＤ４Ｂ８、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ；二次抗体Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ４８８ヤギ抗ウサギＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ）、Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に供した。ヘキスト染料（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して核を染色し、４０５ｎｍおよび４８８ｎｍの励起が備えられているＯｐｅｒａ Ｐｈｅｎｉｘ Ｈｉｇｈ Ｃｏｎｔｅｎｔ画像化プラットフォーム上でプレートを画像化した。最終的に、スクリプトベースのアルゴリズムを使用して画像を分析した。主読み出しＨＥＫ－ＡＴＦ４で、核と細胞質との間のＡＴＦ４シグナル比をモニタリングした。ツニカマイシンは、全体的ＡＴＦ４比シグナルの増加を誘発し、これはＩＳＲモジュレート実施例化合物によって防止された。加えて、ＨＥＫ－ＣｅｌｌＣｏｕｎｔ読み出しを、健康な細胞に対応する染色核の数をカウントすることから誘導した。この読み出しは、内部毒性対照として働いた。本明細書における実施例化合物は、ＣｅｌｌＣｏｕｎｔの有意な低減を生成しなかった。

【０２１８】

試験された実施例化合物のＨＥＫ ＡＴＦ４活性は、表６において以下の通りに提供されている：

＋＋＋＝$IC_{50}$ １～５００ｎＭ；＋＋＝$IC_{50}$ ＞５００～２０００ｎＭ；＋＝ＩＣ５０ ＞２０００～１５０００ｎＭ。

【０２１９】

【表７－１】

表 6

| 実施例番号 | HEK-ATF4 活性 |
|---|---|
| 2 | + |
| 4 | +++ |
| 5 | + |
| 6 | + |
| 8 | +++ |
| 9 | + |
| 10 | + |
| 11 | +++ |
| 12 | +++ |
| 13 | +++ |
| 14 | + |
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | + |
| 18 | +++ |
| 19 | + |

【表７－２】

| | |
|---|---|
| 20 | + |
| 21 | +++ |
| 22 | +++ |
| 23 | ++ |
| 24 | +++ |
| 25 | ++ |
| 26 | + |
| 27 | ++ |
| 28 | + |
| 29 | + |
| 30 | ++ |
| 31 | +++ |
| 33 | ++ |
| 34 | ++ |
| 35 | ++ |
| 36 | +++ |
| 37 | +++ |
| 38 | ++ |
| 39 | +++ |
| 40 | +++ |
| 41 | +++ |
| 42 | +++ |
| 43 | ++ |
| 44 | + |
| 45 | + |
| 46 | + |
| 47 | ++ |
| 49 | +++ |
| 51 | +++ |
| 52 | +++ |
| 53 | +++ |
| 54 | ++ |

【０２２０】

参照

(1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Ljujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. EMBO Rep. 2016 Oct;17(10):1374-1395. Epub 2016 Sep 14.

(2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem Soc Trans. 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.

(3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. Cell Mol Life Sci. 201 3Oct;70(1

9):3493-511

(4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Feb;11(2):113-27

(5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. Nature. 2013 Aug 15;500(7462):307-11

(6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. Eur J Biochem. 1996 Mar 15;236(3):747-71

(7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2018 Nov;9(6):e1491.

(8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. Mol Cell Biol. 2001 Aug;21(15):5018-30.

(9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5 ’ -untranslated regions of eukaryotic mRNAs. Science, 352(6292), 1413 -1416.

(10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. The Journal of Biological Chemistry, 291(33), 16927 -16935.

(11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. PLoS ONE 4: e4170

(12) Tabas I, Ron D. Nat Cell Biol. 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.

(13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. Curr Opin Cell Biol. 2011 Apr ;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.

(14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. EMBO J. 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.

(15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. Oncogene. 2010 Jul 8;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.

(16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. Mol Cell Biol. 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.

(17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. Mol. Cell. Biol. 2006, 26, 9517 ?9532.PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.

(18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Mo ustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. Rev Neurosci. 2018 Jun 27; 29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).

(19) Remondelli P, Renna M. Front Mol Neurosci. 2017 Jun 16;1 0:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neuro degenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.

(20) Halliday M, Mallucci GR. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Jun;41(4):414-27.Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

(21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Que sne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. Cell Death Dis. 2015 Mar 5;6:e1672.Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodege neration without pancreatic toxicity.

(22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Mar tin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytl er P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. Nature 2012; 485: 507-11. Sustained translational repression by eIF2alpha-P mediates pri on neurodegeneration.

(23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Bre nnerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Muller U, Steinberger D, Lesh insky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolniko va M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, G asperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM.

Hum Mutat. 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

(24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenco CM, Naidu S, Mierzewska H, Gemke RJBJ, de Vet HCW, Uitdeha ag BMJ, Lissenberg-Witte BI; VWM Research Group, van der Knaap MS. Ann Neurol. 2018 Aug;84(2):274-288. Natural History of Vanishing Whi te Matter.

(25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. Brain Path ol. 2018 May;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction.

(26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. Eli fe. 2018 Feb 28;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and a ctivity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.

(27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krish nan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. Elife. 2019 Jan 9;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integ rated stress response.

(28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Y ang JC, Hann B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. Sci Transl Med. 2018 May 2;10(439). Development of a stress response therapy ta rgeting aggressive prostate cancer.

(29) Waring M, Expert Opinion on Drug Discovery Volume 5, 2010 - Issue 3, 235-248. Lipophilicity in Drug Discovery.

(30) Alelyunas YW, et.al. Bioorg.Med.Chem.Lett., 20(24) 2010, 7312-7316. Experimental solubility profiling of marketed CNS drugs, exploring solubility limit of CNS discovery candidate.

(31) Redfern WS, et.al., Cardiovascular Research 58(2003), 32-45. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs.

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/079208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P25/28 A61P35/00 C07D211/60 C07D401/06 C07D401/12
A61K31/4545 A61K31/454 A61K31/445
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X,P | WO 2020/216766 A1 (EVOTEC INT GMBH [DE])<br>29 October 2020 (2020-10-29)<br><br>intermediates 26, 27, 28 in p. 71-72<br>----- | 1,3-5,<br>8-11,19,<br>21-23,25 |
| X | WO 2017/193041 A1 (CALICO LIFE SCIENCES [US]; ABBVIE INC [US])<br>9 November 2017 (2017-11-09)<br>cited in the application<br>claim 1, p. 2 , l. 14-24 and claim 38, examples<br>----- | 1,2,4,5,<br>7-9,<br>11-23,<br>25-29 |
| X | WO 2019/090074 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US])<br>9 May 2019 (2019-05-09)<br>cited in the application<br>claim 1 and many examples, p. 2 , l. 16-26 and claim 61<br>----- | 1,2,4,5,<br>7-9,<br>11-23,<br>25-29 |
| | -/-- | |

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

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

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 17 December 2021 | 04/01/2022 |

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

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/079208

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 2019/090088 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US]) 9 May 2019 (2019-05-09) cited in the application claim 1 and page 2, lines 14-24, claim 60, examples | 1-29 |
| X | WO 2019/090090 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US]) 9 May 2019 (2019-05-09) cited in the application claim 1, p. 2 , l. 14-24 and claim 69, examples | 1,2,4,5, 7-9, 11-23, 25-29 |
| A | WO 2017/212425 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 14 December 2017 (2017-12-14) cited in the application claims 1 and 61, examples | 1-29 |
| X,P | WO 2020/223538 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC [US] ET AL.) 5 November 2020 (2020-11-05) cited in the application the whole document | 24 |

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

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/079208

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2020216766 A1 | 29-10-2020 | AU 2020261234 A1 | 11-11-2021 |
| | | CA 3137213 A1 | 29-10-2020 |
| | | WO 2020216766 A1 | 29-10-2020 |
| WO 2017193041 A1 | 09-11-2017 | AR 108393 A1 | 15-08-2018 |
| | | AU 2017260374 A1 | 22-11-2018 |
| | | CA 3023164 A1 | 09-11-2017 |
| | | CN 109689628 A | 26-04-2019 |
| | | EP 3452453 A1 | 13-03-2019 |
| | | JP 2019519599 A | 11-07-2019 |
| | | MA 44866 A | 13-03-2019 |
| | | TW 201808903 A | 16-03-2018 |
| | | US 2019194135 A1 | 27-06-2019 |
| | | US 2021269399 A1 | 02-09-2021 |
| | | UY 37229 A | 30-11-2017 |
| | | WO 2017193041 A1 | 09-11-2017 |
| WO 2019090074 A1 | 09-05-2019 | AU 2018360855 A1 | 04-06-2020 |
| | | BR 112020008817 A2 | 13-10-2020 |
| | | CA 3080804 A1 | 09-05-2019 |
| | | CN 112204006 A | 08-01-2021 |
| | | EP 3704089 A1 | 09-09-2020 |
| | | JP 2021501790 A | 21-01-2021 |
| | | KR 20200092332 A | 03-08-2020 |
| | | SG 11202004074T A | 28-05-2020 |
| | | WO 2019090074 A1 | 09-05-2019 |
| WO 2019090088 A1 | 09-05-2019 | AU 2018358160 A1 | 11-06-2020 |
| | | BR 112020008834 A2 | 22-12-2020 |
| | | CA 3080971 A1 | 09-05-2019 |
| | | CN 112166113 A | 01-01-2021 |
| | | EP 3704115 A1 | 09-09-2020 |
| | | JP 2021501785 A | 21-01-2021 |
| | | US 2021171508 A1 | 10-06-2021 |
| | | WO 2019090088 A1 | 09-05-2019 |
| WO 2019090090 A1 | 09-05-2019 | AU 2018360854 A1 | 11-06-2020 |
| | | BR 112020008836 A2 | 30-03-2021 |
| | | CA 3080948 A1 | 09-05-2019 |
| | | CN 112218869 A | 12-01-2021 |
| | | EP 3704125 A1 | 09-09-2020 |
| | | JP 2021501780 A | 21-01-2021 |
| | | WO 2019090090 A1 | 09-05-2019 |
| WO 2017212425 A1 | 14-12-2017 | AU 2017279029 A1 | 20-12-2018 |
| | | BR 112018075598 A2 | 26-03-2019 |
| | | CA 3026982 A1 | 14-12-2017 |
| | | CN 109563071 A | 02-04-2019 |
| | | EP 3468960 A1 | 17-04-2019 |
| | | JP 2019521111 A | 25-07-2019 |
| | | KR 20190015748 A | 14-02-2019 |
| | | RU 2018145734 A | 14-07-2020 |
| | | US 2019298705 A1 | 03-10-2019 |
| | | US 2020297710 A1 | 24-09-2020 |
| | | WO 2017212425 A1 | 14-12-2017 |
| WO 2020223538 A1 | 05-11-2020 | AU 2020264485 A1 | 02-12-2021 |
| | | TW 202106679 A | 16-02-2021 |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/079208

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| | | US 2020347043 A1 | 05-11-2020 |
| | | UY 38686 A | 30-11-2020 |
| | | WO 2020223538 A1 | 05-11-2020 |

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

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/445(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/445 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4523(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4523 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4545(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4545 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4525(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4525 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/454(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/454 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/506(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/506 | | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/497(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/497 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/28 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 25/28 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １０５ | |

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

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・パーク．イノヴェーション・ドライヴ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 クリストファー・ジョン・ブラウン
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・パーク．イノヴェーション・ドライヴ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 ジェームズ・リンジー・カー
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・パーク．イノヴェーション・ドライヴ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 ゲルト－ヤン・ホフマン
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・パーク．イノヴェーション・ドライヴ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 モハマド・サバ
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・パーク．イノヴェーション・ドライヴ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 ダリル・シモン・ウォルター
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・パーク．イノヴェーション・ドライヴ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

Ｆターム（参考） 4C063 AA01 BB04 BB09 CC10 CC12 CC22 CC29 CC34 CC51 CC75 CC81 DD02 DD06 DD07 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC36 BC42 BC48 BC67 GA02 GA07 GA08 GA09 GA13 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA75 ZA81 ZA94 ZB11 ZB26 ZB32 ZC33 ZC35 ZC41