

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7346441号
(P7346441)

(45)発行日 令和5年9月19日(2023.9.19)

(24)登録日 令和5年9月8日(2023.9.8)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 213/40 (2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

請求項の数 30 (全219頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-554286(P2020-554286)	(73)特許権者	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ . ペー . ベルギー国 ペー . - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86)(22)出願日	平成31年4月3日(2019.4.3)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(65)公表番号	特表2021-520381(P2021-520381 A)	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(43)公表日	令和3年8月19日(2021.8.19)	(74)代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/052731	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87)国際公開番号	WO2019/193516	(74)代理人	100194423 弁理士 植竹 友紀子
(87)国際公開日	令和1年10月10日(2019.10.10)		
審査請求日	令和4年3月29日(2022.3.29)		
(31)優先権主張番号	62/652,458		
(32)優先日	平成30年4月4日(2018.4.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

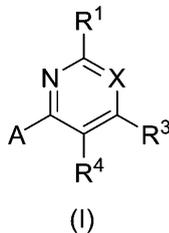
(54)【発明の名称】 置換ピリジン及びピリミジン並びにG L U N 2 B 受容体調節物質としてのそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の構造:

【化1】



(式中、

R¹が、H、OH、C₁~4アルキル、CH₂OH、CH₂F、CHF₂、OC₁~4アルキル、OCHF₂、CN、及びシクロプロピルからなる群から選択され;

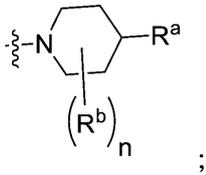
Xが、C-R²又はNであり;

R²が、H、ハロ、C₁~4アルキル、OC₁~4アルキル、及びCNからなる群から選択され;

R³が、

(a)

【化2】

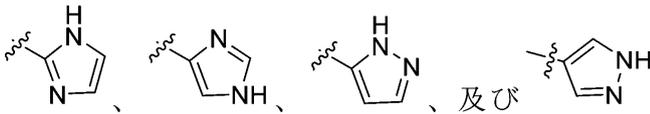


(式中、

R^a は、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、 $(C=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NCH_3(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $NH(C=O)CH_2CH_2OH$ 、 $NH(C=O)$ ハロC₁₋₄アルキル、 $NH(C=O)$ シクロプロピル、 $NHSO_2CH_3$ 、

10

【化3】



からなる群から選択され；

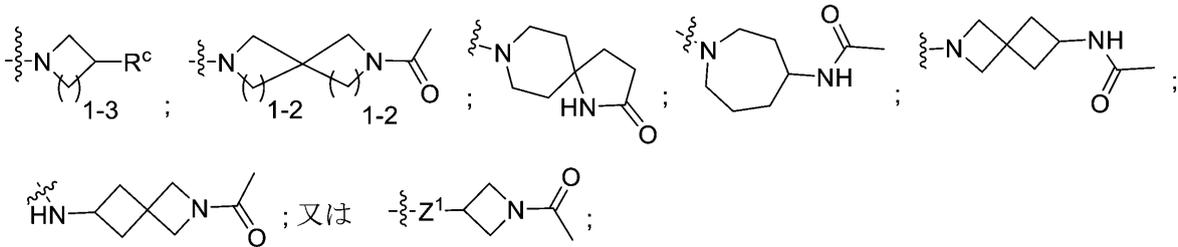
各 R^b は、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され；

20

 n は、0、1、又は2である）、

(b)

【化4】



30

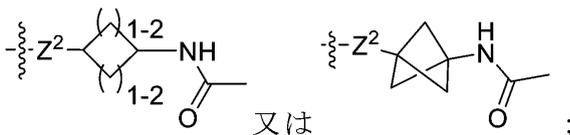
(式中、

R^c は、 $NH(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、及び $(C=O)NHCH_3$ からなる群から選択され；

 Z^1 は、 $NHCH_2$ である)；

(c)

【化5】



40

(式中、

 Z^2 は、NH又は CH_2NH である)；あるいは

(d) Z^3 -C₁₋₆アルキレン-NH-(C=O)CH₃又は Z^3 -C₄₋₆シクロアルキレン-NH(C=O)CH₃；

(式中、

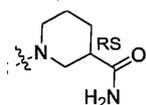
 Z^3 は、NH、 NCH_3 、又はOである)であり；

又は

(e)

50

【化100】



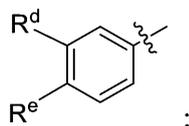
であり；

R⁴が、H又はCH₃であり、

Aが、

(a)

【化6】



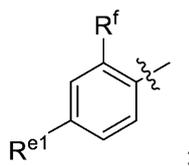
(式中、

R^dは、ハロ、C₁~4アルキル、CH₂OH、C₁~4ハロアルキル、OC₁~4アルキル、及びOC₁~4ハロアルキルからなる群から選択され、

R^eは、ハロ、C₁~4アルキル、CH₂OH、OC₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、OC₁~4ハロアルキル、及び(C=O)CH₃からなる群から選択される)；

(b)

【化7】



(式中、

R^fは、H又はFであり；

R^{e1}は、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、及びOC₁~4ハロアルキルからなる群から選択される)；及び

(c) 3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル

からなる群から選択される)

を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

【請求項2】

R¹が、H、OH、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OH、OCH₃、CH₂F、CHF₂、OCHF₂、CN、又はシクロプロピルである、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

【請求項3】

Xが、C-R²であり、R²が、H、F、CH₃、OCH₃、又はCNである、請求項1または2に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

【請求項4】

Xが、Nである、請求項1または2に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

【請求項5】

10

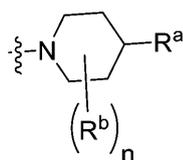
20

30

40

50

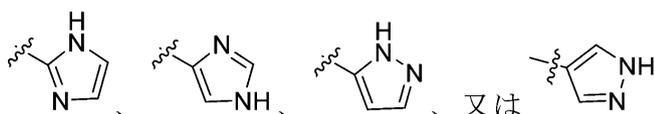
R^3 が、
【化 9】



であり、 R^a が、 OH 、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、 $(C=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NCH_3(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $NH(C=O)CH_2CH_2OH$ 、 $NH(C=O)$ ハロC₁₋₄アルキル、 $NH(C=O)$ シクロプロピル、 $NHSO_2CH_3$ 、

10

【化 10】

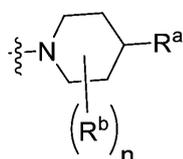


であり、 n が、0 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 6】

20

R^3 が、
【化 11】



であり、

R^a が、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル又は $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ であり

30

R^b が、 F 、 OH 、又は CH_3 であり、

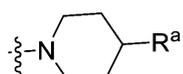
n が、1 又は 2 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 7】

R^b が、 F であり、 n が、1 である、請求項 6 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 8】

R^3 が、
【化 12】



40

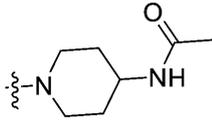
であり、 R^a が、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $CH_2C(=O)NH_2$ 、又は $C(=O)NH_2$ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 9】

(a) R^3 は、

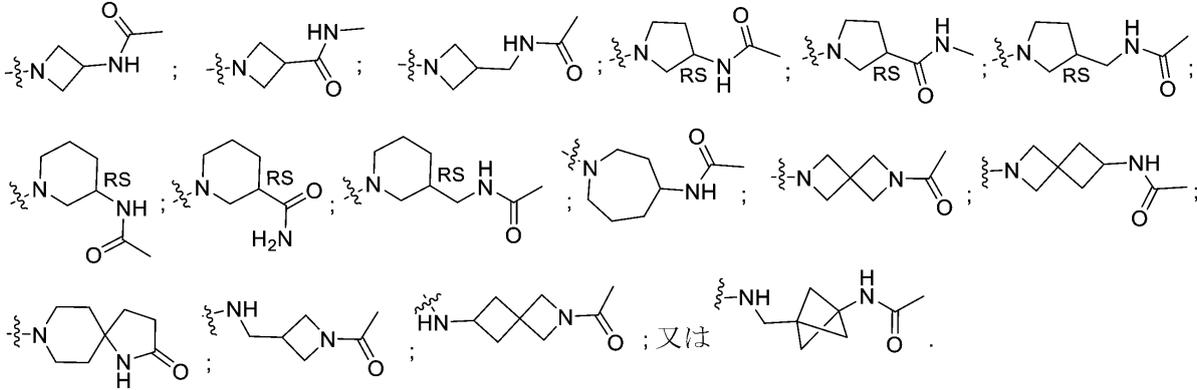
50

【化13】



であるか、
(b) R³は、

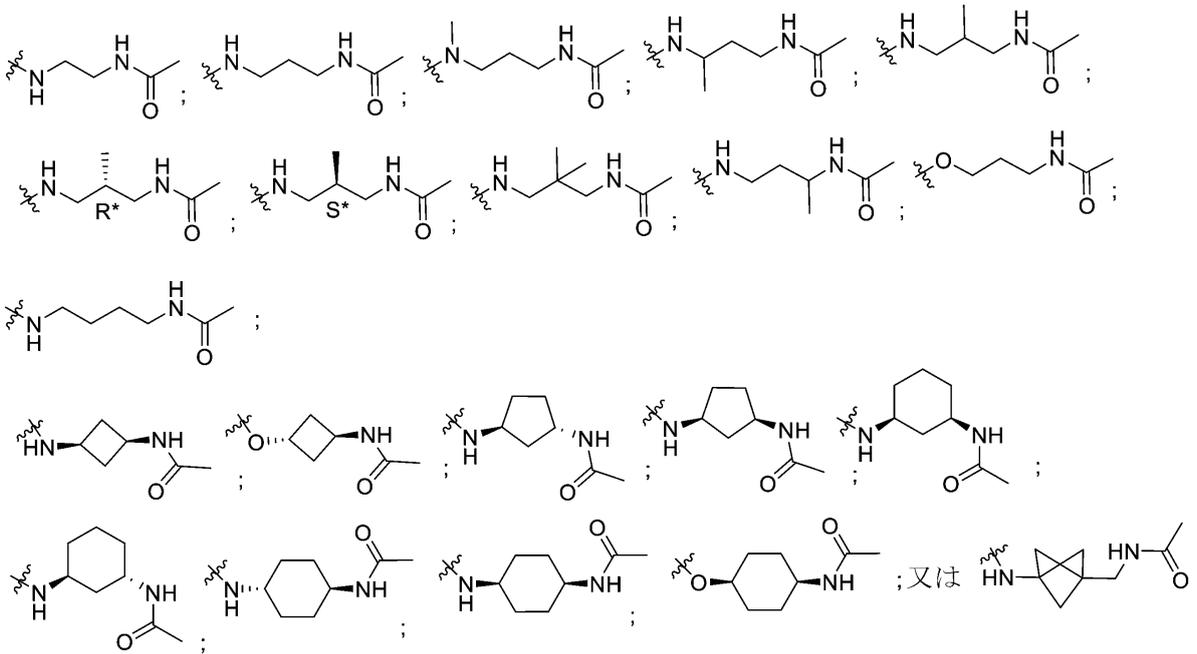
【化14】



10

であるか、
(c) R³は、

【化17】



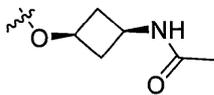
20

30

40

であるか、または
(d) R³は、

【化101】



である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、

50

溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

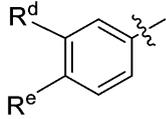
【請求項 1 0】

R^d が、Hである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 1 1】

(a) A が、

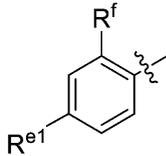
【化 2 0】



であり、R^d が、C₁、F、C₁~4アルキル、CH₂OH、C₁~4ハロアルキル、OC₁~4アルキル、又はOC₁~4ハロアルキルであり、R^e が、ハロ、C₁~4アルキル、CH₂OH、OC₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、OC₁~4ハロアルキル、又は(C=O)CH₃である；

(b) A が、

【化 2 2】



であり、R^f が、H又はFであり、R^{e1} が、CH₃、C₁~4ハロアルキル、又はOC₁~4ハロアルキルである；または

(c) A が、3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである；請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 1 2】

(a) A が、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル、3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル、又は4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニルである；

(b) A が、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである；または

(c) A が、3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項 1 3】

式 (I A) :

10

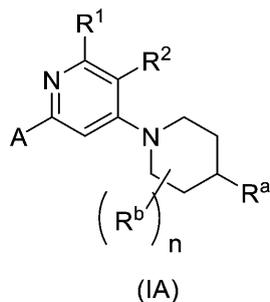
20

30

40

50

【化24】



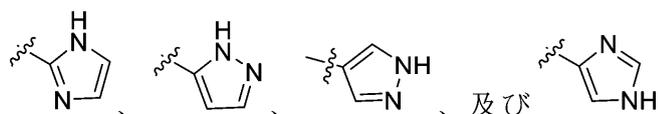
(式中、

R^1 が、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、OH、 OCH_3 、及びCNからなる群から選択され、

R^2 が、H、F、 CH_3 、CN、及び OCH_3 からなる群から選択され、

R^a が、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NHSO_2CH_3$ 、

【化25】



からなる群から選択され、

各 R^b が、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され；

n が、0、1、又は2であり、

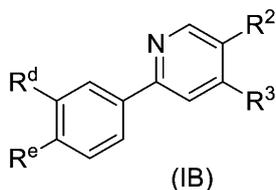
Aが、4-(メチル)フェニル、4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル、4-(ジフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、4-アセチル-3-フルオロ-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル、4-エトキシ-3-フルオロ-フェニル、3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル、3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、及び3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルからなる群から選択される)

の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキッド。

【請求項14】

式(IB)：

【化26】



(式中、

R^2 が、H又はFであり、

10

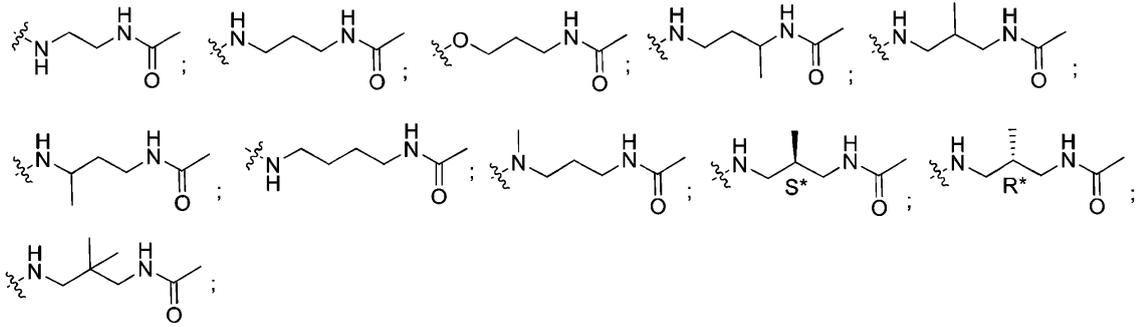
20

30

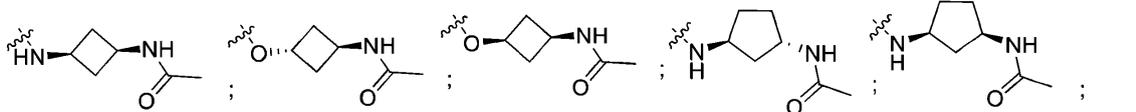
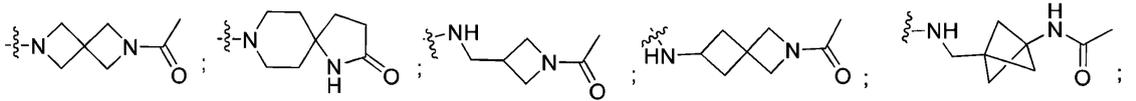
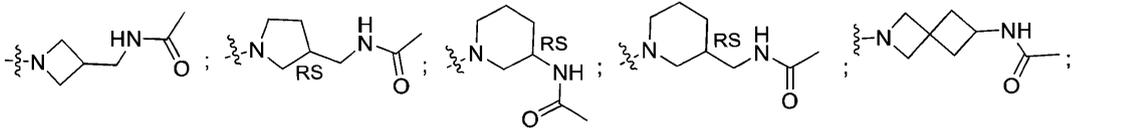
40

50

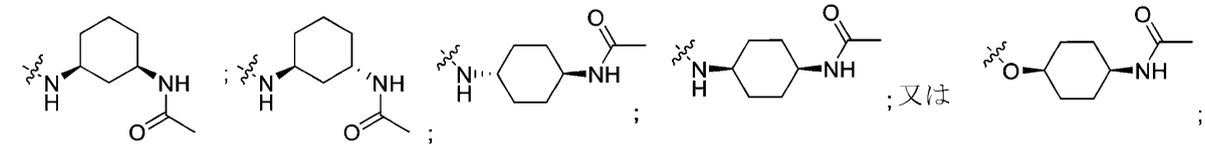
R³が、
【化27】



10



20



であり、

R^dが、ハロ、又はC₁~4ハロアルキルであり、

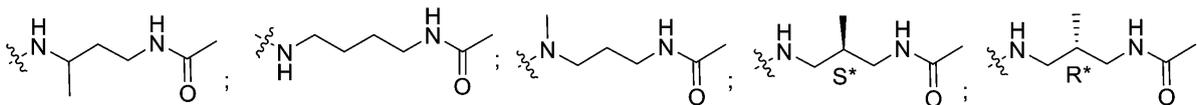
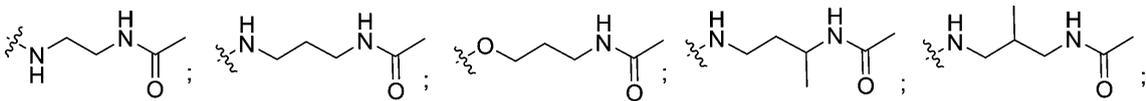
R^eが、ハロ、又はOC₁~4ハロアルキルである)の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

30

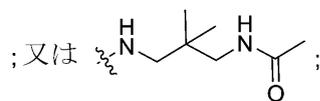
【請求項15】

R³が、

【化28】



40



であり、

R^dが、F又はC₁~4ハロアルキルであり、

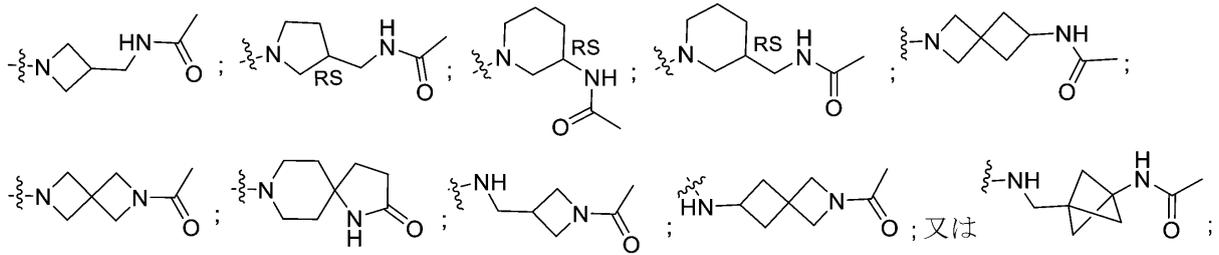
R^eが、F又はOC₁~4ハロアルキルである、請求項14に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

50

【請求項 16】

R³が、

【化 29】



10

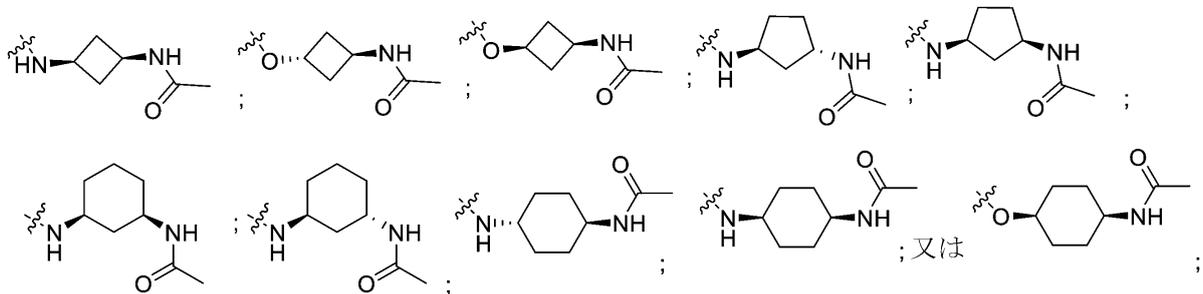
であり、

R^dが、F又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eが、F又はOC₁~4ハロアルキルである、請求項14に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

【請求項 17】

R³が、

【化 30】



20

であり、

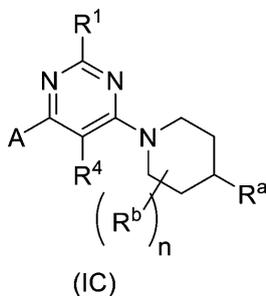
R^dが、F又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eが、F又はOC₁~4ハロアルキルである、請求項14に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

30

【請求項 18】

式 (IC) :

【化 31】



(IC)

40

(式中、

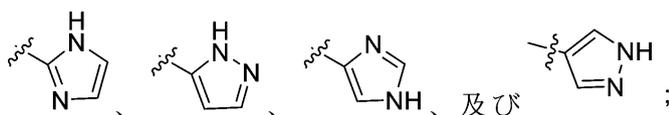
R¹が、H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OH、OCH₃、及びシクロプロピルからなる群から選択され、

R^aが、OH、(C=O)NH₂、(C=O)NHCH₃、(C=O)NHCH₂CH₂OH、CH₂(C=O)NH₂、CH₂C(=O)CH₃、(C=O)CH₃、CH₂NH(C=O)CH₃、NH(C=O)C₁~4アルキル、NCH₃(C=O)C₁~4アルキル、NH(C=O)CH₂CH₂NH₂、NH(C=O)CH₂CH₂OH、NH(C=O)

50

) CHF_2 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ シクロプロピル、 NHSO_2CH_3 、

【化32】



からなる群から選択され、

各 R^b が、H、F、及び CH_3 からなる群から独立して選択され、

n が、0、1、又は2であり、

R^4 が、H又は CH_3 であり、

A が、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (1,1 - ジフルオロエチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、4 - (ジフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3,4 - ジクロロフェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、又は3,5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである)

の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項19】

R^1 が、Hであり、

R^a が、 $(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、又は $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルであり、

各 R^b が、H、F、及び CH_3 からなる群から独立して選択され、

n が0又は1であり；

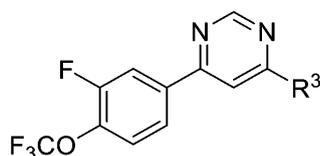
R^4 が、Hであり、

A が、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、又は3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである、請求項18に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

【請求項20】

式(ID)：

【化33】



(ID)

(式中、 R^3 が、

10

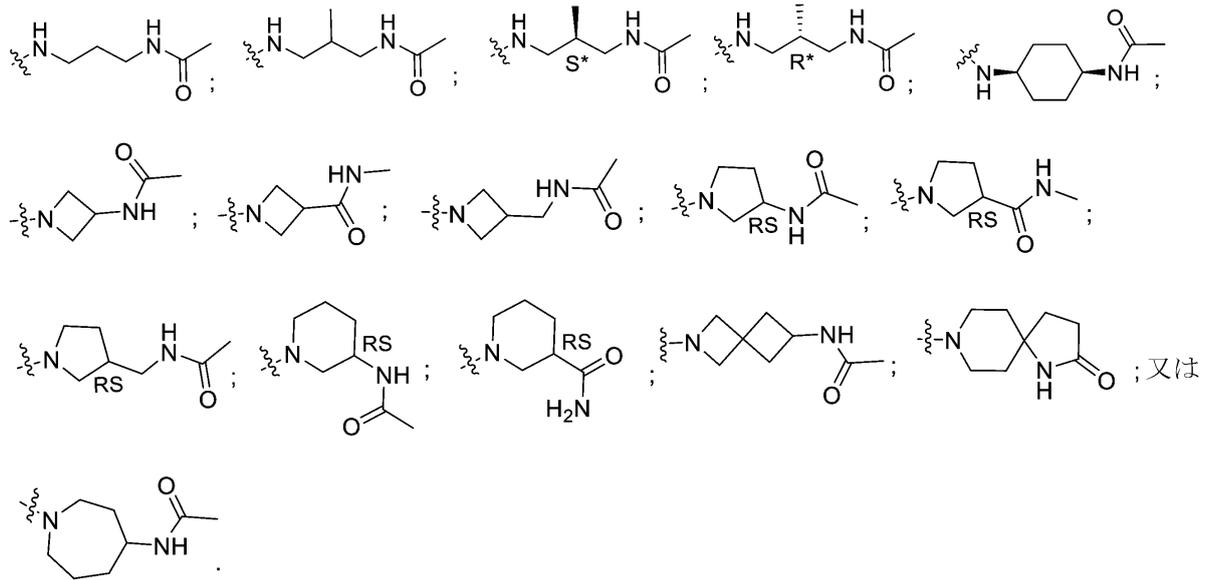
20

30

40

50

【化 3 4】



10

である)の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

【請求項21】

20

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

30

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(*R / *R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [5 - シアノ - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - シアノ - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

40

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

1 - [2 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、

1 - [2 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、

N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] オキシ] シクロヘキシル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェ

50

ニル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、

1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] ピペリジン - 4 - オール、

N - [1 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] プロパン - 2 - オン、

2 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

8 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 , 8 - ジアザスピロ [4 ; 5] デカン - 3 - オン、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (p - トリル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリ

10

20

30

40

50

- ジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - (4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] - 4 -
 ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メ
 チル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - メ
 トキシ - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジ
 ル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) フェニル] - 6 - メチル - 4 - 10
 ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 6 - メ
 チル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメト
 キシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメ
 トキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (
 ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - 6 - (ヒドロキシ 20
 シメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチ
 ル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - メ
 トキシ - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - ヒ
 ドロキシ - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメト 30
 キシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4
 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミ
 ド、
 (トランス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル] アセトアミド、 40
 (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (シス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル
] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アゼチジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] ピロリジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド、 50

(ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ピペリジル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] メチル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ピペリジル] メチル] アセトアミド、

1 - [2 - [2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、

1 - [2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、

1 - [2 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 6 - アザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、

N - [6 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 6 - アザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 2 - イル] アセトアミド、

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロブチル] アセトアミド、

(トランス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロペンチル] アセトアミド、

(シス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロペンチル] アセトアミド、

(トランス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、

(シス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、

N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、

N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、

1 - [3 - [[[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] メチル] アゼチジン - 1 - イル) エタノン、

N - [1 - [[[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] メチル] - 3 - ビシクロ [1 ; 1 ; 1] ペンタニル] アセトアミド、

N - [2 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] エチル] アセトアミド、

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] プロピル] アセトアミド、

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - メチル - アミノ] プロピル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] ブチル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、

(* R) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、

(* S) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 1 - メチル - プロピル] アセトアミド、

10

20

30

40

50

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アセトアミド、

N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] ブチル] アセトアミド、

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] オキシ] プロピル] アセトアミド、

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] オキシ] シクロブチル] アセトアミド、

N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] オキシ] シクロブチル] アセトアミド、

N - (4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド、

(R / S) - N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロピル) アセトアミド、

N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アセトアミド、並びに

その医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、及びN - オキシドからなる群から選択される化合物。

【請求項 2 2】

1 - [[6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - (ヒドロキシメチル)ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(ラセミ) - N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド、

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] シクロプロパンカルボキサミド、

3 - アミノ - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] プロパンアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピペラジン - 4 - イル] アゼチジン - 3 - イル] アセトアミド、

1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド、

1 - [6 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジ

10

20

30

40

50

ン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [5 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - シクロプロピル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

10

1 - [2, 5 - ジメチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - エチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

20

1 - [2 - メトキシ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [6 - [4 - (ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

30

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

40

N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - メチル - N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [6 - [4 - (1, 1 - ジフルオロエチル)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

50

- N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 4 - [4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン、
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 4 - [4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン、
- 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - [4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリミジン、
- 2 - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
- N - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル]

- 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ピペリジル] - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン、
 N - [[1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] メチル] アセトアミド、
 8 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 , 8 - ジアザスピロ [4 ; 5] デカン - 3 - オン、
 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - オール、
 N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アゼチジン - 3 - カルボキサミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* R / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (* S / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] メタンスルホンアミド、
 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 6 - [4 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリミジン、
 1 - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] エタノン、
 1 - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジ

- ン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] プロパン - 2 - オン、
 N - [[1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジン - 4 - イル] アゼチジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [[1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピペリジル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アゼパン - 4 - イル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 2, 2 - ジフルオロ - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 1 - [2 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、
 N - [4 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] プロパンアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] - 3 - ヒドロキシ - プロパンアミド、
 (トランス) - 3 - アミノ - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] プロパンアミド、
 N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] プロピル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、
 (* R) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、
 (* S) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、並びに
 その医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、及び N - オキシド
 からなる群から選択される化合物。
 【請求項 23】
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピペリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジン] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリ

ジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

2 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(* S) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、並びに

その医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、及びN - オキシドからなる群から選択される化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドと、医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

NR 2 B 受容体活性によって媒介される疾患、障害、又は医学的狀態に罹患しているか又はそれと診断された対象の治療に使用される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドを含む、医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記NR 2 B 受容体によって媒介される疾患、障害、又は医学的狀態が、双極性障害、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、産後うつ病、季節性感情障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多発性硬化症、認知障害、頭部外傷、脊髄損傷、卒中、てんかん、ジスキネジア、筋萎縮性側索硬化症、細菌性又は慢性の感染症に関連する神経変性、疼痛、糖尿病性神経障害、片頭痛、脳虚血、統合失調症、脳炎、自閉症及び自閉症スペクトラム障害、記憶障害及び学習障害、強迫性障害、注意欠陥多動障害 (ADHD)、並びに依存性疾患からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記疾患、障害、又は医学的狀態が、治療抵抗性うつ病、大うつ病性障害、及び双極性障害からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

NR 2 B 受容体活性によって媒介される疾患、障害、又は医学的狀態の治療のための薬剤の製造における請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

10

20

30

40

50

本出願は、2018年4月4日に出願の米国仮出願第62/652,458号の利益を主張するものであり、その全体の内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、NR2B調節特性を有する化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物を調製する化学プロセス、及び動物、特にヒトにおけるNR2B受容体活性に関連した疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

グルタミン酸塩は、脳内に広く分布している主要な興奮性神経伝達物質の1つである。興奮性メッセンジャーとしてのその役割が初めて示されたのは、グルタミン酸塩の静脈内投与が痙攣を誘発することが観察された1950年代であった。しかしながら、グルタミン酸作動性神経伝達物質系全体がその様々な受容体と共に検出されたのは、多数のアンタゴニストが開発されたか、あるいはPCP及びケタミンの場合と同様にアンタゴニストとして同定された、1970年代及び1980年代以降のことである。1990年代においては遂に、分子生物学が、グルタミン酸作動性受容体を分類するための手段となった。

10

【0004】

N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体は、脳内の興奮性シナプス伝達を媒介するイオンチャンネル型グルタミン酸受容体のサブタイプである。NMDA受容体は、脳全体にわたって遍在して分布し、シナプス可塑性、シナプス形成、興奮毒性、記憶獲得、及び学習において重要な役割を果たす。NMDA受容体は、静止膜電位において Mg^{2+} によって遮断され、高度に Ca^{2+} 透過性であり、2つの異なる神経伝達物質：グルタミン酸塩及びグリシン(又はD-セリン)による同時活性化を必要とするという点で、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の他の主要なサブタイプ(AMPA及びカイニン酸受容体)とは異なる(Traynelis SF et al., Pharmacol Rev. 2010; 62(3): 405-96)。NMDA受容体を介した Ca^{2+} の内向き流束によって、シグナル伝達カスケードが誘発され、シナプス効果の長期増強(LTP)(Berberich S et al., Neuropharmacology 2007; 52(1): 77-86)及び長期抑制(LTD)(Massey, PV et al., J Neurosci. 2004 Sep 8; 24(36): 7821-8)の両方を含むシナプス可塑性の種々の形態に決定的に重要な遺伝子発現が調節される。

20

30

【0005】

哺乳類のNMDA受容体の大部分は、2つの必須GluN1ユニット及び2つの可変GluN2受容体サブユニット(それぞれ、GRIN1遺伝子、及び4つのGRIN2遺伝子のうちの1つによってコードされる)から構成されるヘテロテトラマーを形成する。一方又は両方のGluN2サブユニットは、潜在的にGluN3A又はGluN3Bサブユニットで置換され得る。GRIN1遺伝子生成物が8つのスプライスバリエントを有するのに対し、4つの異なるGRIN2遺伝子(GRIN2A-D)が存在し、それらのGRIN2遺伝子によって4つの別個のGluN2サブユニットがコードされる。GluN1サブユニット上には、グリシン結合部位が存在し、GluN2サブユニット上には、グルタミン酸結合部位が存在する。

40

【0006】

GluNR2サブユニットは、NMDA受容体アセンブリの機能的及び薬理学的特性の判定において主要な役割を果たし、脳の異なる領域内で特異的分布を呈する。例えば、GluN2Bサブユニットは、主に、成体哺乳類脳内の前脳内で発現され(Paoletti P et al., Nat Rev Neurosci. 2013; 14(6): 383-400; Watanabe M et al., J Comp Neurol. 1993; 338(3): 377-90)、学習、メモリ処理、気分、注意、情動、及び疼痛知覚に關与する(Cull-Candy S et al., Curr Opin Neurobiol. 2001; 11(3): 327-35)。

50

【0007】

Glun2Bを含有するNMDA受容体機能を調節する化合物は、双極性障害(Martucci L et al., Schizophrenia Res, 2006; 84(2-3): 214-21)、大うつ病性障害(Miller OH et al., eLife. 2014; 3:e03581; Li N et al., Biol Psychiatry. 2011; 69(8): 754-61)、治療抵抗性うつ病(Preskorn SH et al., J Clin Psychopharmacol. 2008; 28(6): 631-7)及び他の気分障害(統合失調症(Grimwood S et al., Neuroreport. 1999; 10(3): 461-5; Weickert CS et al., Molecular Psychiatry(2013) 18, 1185-1192)、アンテ及び分娩後うつ病、季節性情動障害などを含む)、アルツハイマー病(Hanson JE et al., Neurobiol Dis. 2015; 74: 254-62; Li S et al., J Neurosci. 2011; 31(18): 6627-38)及び他の認知性(Orgogozo JM et al., Stroke 2002, 33: 1834-1839)、パーキンソン病(Duty S, CNS Drug s. 2012; 26(12): 1017-32; Steece-Collier K et al., Exp Neurol. 2000; 163(1): 239-43; Leaver KR et al., Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008; 35(11): 1388-94)、ハンチントン舞蹈病(Tang TS et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(7): 2602-7; Li L et al., J Neurophysiol. 2004; 92(5): 2738-46)、多発性硬化症(Grasselli G et al., Br J Pharmacol. 2013; 168(2): 502-17; Farjam M et al., Iran J Pharm Res. 2014; 13(2): 695-705)、認知障害(Wang D et al., 2014, Expert Opin Ther Targets Expert Opin Ther Targets. 2014; 18(10): 1121-30)、頭部外傷(Bullock MR et al., Ann N Y Acad Sci. 1999; 890: 51-8)、脊髄損傷、卒中(Yang Y et al., J Neurosurg. 2003; 98(2): 397-403)、てんかん(Naspolini AP et al., Epilepsy Res. 2012 Jun; 100: 1-2): 12-9)、運動障害(例えば、ジスキネジア)(Morissette M et al., Mov Disord. 2006; 21(1): 9-17)、様々な神経変性疾患(例えば、筋萎縮性側索硬化症(Fuller PI et al., Neurosci Lett. 2006; 399: 1-2): 157-61)、又は細菌又は慢性感染に関連する神経変性)、緑内障(Naskar R et al., Semin Ophthalmol. 1999 Sep; 14(3): 152-8)、疼痛(例えば、慢性、癌、術後及び神経障害性疼痛(Wu LJ and Zhuo M, Neurotherapeutics. 2009; 6(4): 693-702)、糖尿病性神経障害、片頭痛(Peeters M et al., J Pharmacol Exp Ther. 2007; 321(2): 564-72)、脳虚血(Yuan H et al., Neuron. 2015; 85(6): 1305-18)、脳炎(Dalmau J. et al., Lancet Neurol. 2008; 7(12): 1091-8)、自閉症及び自閉症のスペクトル障害(Won H. et al., Nature. 2012; 486(7402): 261-5)、記憶及び学習障害(Tang, Y. P. et al., Nature. 1999; 401(6748): 63-9)、強迫性圧密性障害(Arnold PD et al., Psychiatry Res. 2009; 172(2): 136-9.)、注意欠陥高活動性障害(ADHD)(Dorval KM et al., Genes Brain Behav. 2007; 6(5): 444-52)、PTSD(Haller J et al., Behav Pharmacol. 2011; 22(2): 113-21; Leaderbrand K et al., Neurobiol Learn

10

20

30

40

50

Mem. 2014; 113: 35 - 40)、耳鳴 (Guitton MJ, and Dudai Y, Neural Plast. 2007; 80904; Hu SS et al. 2016; 273(2): 325 - 332)、睡眠障害 (ナルコレプシー又は過度の日中睡眠、特許WO2009058261 A1号)、めまい及び眼振 (Straube A. et al., Curr Opin Neurol. 2005; 18(1): 11 - 4; Starck M et al. J Neurol. 1997 Jan; 244(1): 9 - 16)、神経精神医学全身性エリテマトーデスのような不安自己免疫疾患 (Kowal C et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006; 103, 19854 - 19859) 及び依存症 (例えば、アルコール依存症、薬物依存症) (Nagy J, 2004, Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004; 3(3): 169 - 79; Shen H et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(48): 19407 - 12) が挙げられるが、これらに限定されない多くの神経障害及び精神障害の治療に有用であり得る。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

NR2Bの臨床上的重要性を考慮して、NR2B受容体機能を調節する化合物の同定は、新たな治療物質の開発における魅力的な道筋を表す。かかる化合物が、本明細書に提供される。

【課題を解決するための手段】

20

【0009】

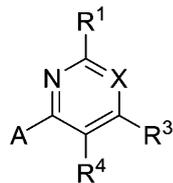
本発明は、いくつかの態様において、参照により本明細書に組み込まれる、本明細書に添付の独立及び従属請求項によってそれぞれ定義される、一般的かつ好ましい実施形態を目的とする。

【0010】

本発明の一態様 (本明細書において「態様1」と称される) は、式(I) :

【0011】

【化1】



(I)

30

[式中、

R¹は、H、OH、C₁~4アルキル、CH₂OH、CH₂F、CHF₂、OC₁~4アルキル、OCHF₂、CN、及びシクロプロピルからなる群から選択され；

Xは、C-R²又はNであり；R²は、H、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル、及びCNからなる群から選択され；

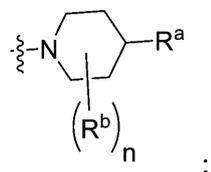
40

R³は、

(a)

【0012】

【化2】



;

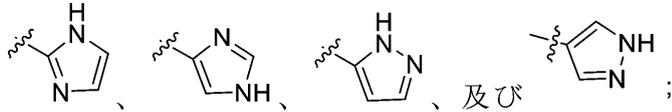
50

(式中、

R^a は、 OH 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{NCH}_3(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ ハロC₁₋₄アルキル、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ シクロプロピル、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、

【0013】

【化3】



10

からなる群から選択され、

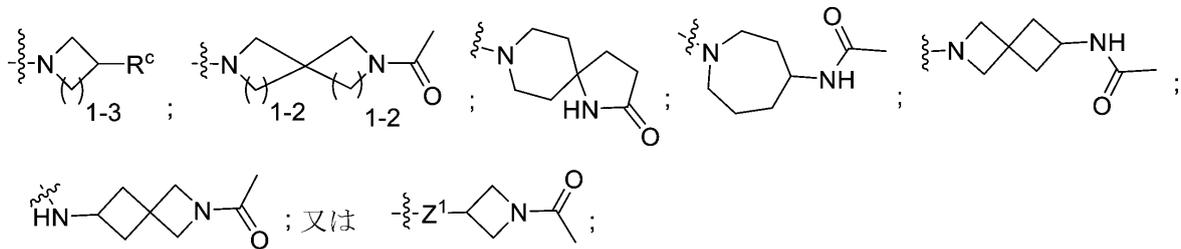
各 R^b は、 H 、 F 、 CH_3 、及び OH からなる群から独立して選択され；

n は、0、1、又は2である）；

(b)

【0014】

【化4】



20

(式中、

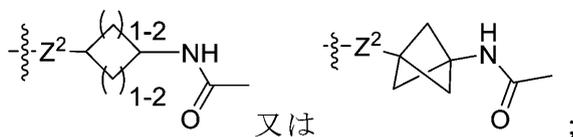
R^c は、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、及び $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ からなる群から選択され；

Z^1 は、 NHCH_2 である）；

(c)

【0015】

【化5】



30

(式中、

Z^2 は、 NH 又は CH_2NH である）；あるいは、

(d) $Z^3 - \text{C}_{1-6}$ アルキル - $\text{NH} - (\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 又は $Z^3 - \text{C}_{4-6}$ シクロアルキル - $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ；

(Z^3 は、 NH 、 NCH_3 、又は O である) であり；

R^4 は、 H 又は CH_3 であり；

A は、

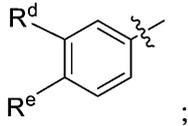
(a)

【0016】

40

50

【化6】



(式中、

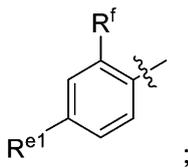
R^d は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、及び OC_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され、

R^e は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、及び $(C=O)CH_3$ からなる群から選択される)；

(b)

【0017】

【化7】



(式中、

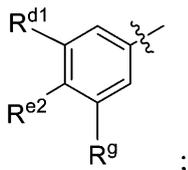
R^f は、H、又はFであり；

R^{e1} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} シクロアルキルからなる群から選択される)；及び

(c)

【0018】

【化8】



(式中、

R^{d1} 及び R^{e2} は、ハロであり、

R^g は、 OC_{1-4} ハロアルキルである)；からなる群から選択される]

の化合物、並びに式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、立体異性体、同位体変種、N-オキシド、及び溶媒和物に関する。

【0019】

式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、式(I)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び、式(I)の化合物の医薬的に許容される代謝産物により、更なる実施形態が提供される。

【0020】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の「発明を実施するための形態」に記載又は例示される種から選択される化合物である。

【0021】

更なる態様では、本発明は、式(I)の化合物の鏡像異性体及びジアステレオマー、並びに医薬的に許容される塩に関する。

【0022】

更なる態様では、本発明は、式(I)の少なくとも1つ(例えば、1つ)の化合物、又

10

20

30

40

50

はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドを含む医薬組成物に関する。このような医薬組成物は、例えば、NR2B受容体活性によって媒介される疾患、障害、又は医学的状態を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、式(I)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(I)の医薬的に活性な代謝産物から選択される少なくとも1つの化合物を含む。

【0023】

本発明による医薬組成物は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤を更に含んでいてもよい。

【0024】

別の態様では、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物並びにその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、及びN - オキシド)は、NR2B受容体調節物質として有用である。したがって、いくつかの態様では、本発明は、NR2B受容体活性を調節するための方法であって、かかる受容体が対象にある場合に、有効量の、式(I)の化合物、式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、式(I)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(I)の化合物の医薬的に活性な代謝産物から選択される少なくとも1つの化合物に、NR2B受容体を曝露することを含む、方法を目的とする。

【0025】

別の態様では、本発明は、NR2B受容体活性によって媒介される疾患、障害、若しくは医学的状態に罹患しているか、又はこれらの疾患、障害、若しくは医学的状態であると診断された対象を治療する方法であって、かかる治療を必要とする対象に、有効量の、式(I)の化合物、式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、式(I)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(I)の化合物の医薬的に活性な代謝産物から選択される少なくとも1つの化合物を投与することを含む、方法を目的とする。治療方法の更なる実施形態を、「発明を実施するための形態」に記載する。

【0026】

別の態様では、本発明は、同位体標識された化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩)を目的とする。同位体標識化合物は、例えば、代謝研究(好ましくは¹⁴Cを用いる)、反応速度論研究(例えば、²H又は³Hを用いる)、検出若しくは撮像技術[陽電子放出断層撮影(PET)又は単光子放射形コンピュータ断層撮影(SPECT)など](薬物又は基質組織分布アッセイを含む)、又は患者の放射線治療において使用することができる。例えば、¹⁸F又は¹¹C標識化合物は、PET又はSPECT研究のために特に好ましい場合がある。

【0027】

本発明の更なる実施形態には、式(I)の化合物、式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、式(I)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(I)の医薬として活性な代謝産物を製造する方法が含まれる。

【0028】

本発明の1つの目的は、従来の方法論及び/又は先行技術が有する欠点の少なくとも1つを克服若しくは軽減するか、又はその有用な代替物を提供することにある。

【0029】

以下の「発明を実施するための形態」から及び本発明の実践によって、本発明の更なる実施形態、特徴、及び利点が明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0030】

一態様では、式(I)の化合物、及びその医薬的に許容される塩、立体異性体、同位体変種、N - オキシド、並びに溶媒和物が本明細書に提供される

【0031】

10

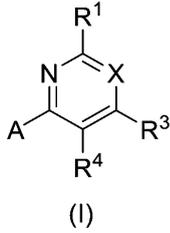
20

30

40

50

【化 9】



[式中、

R^1 は、H、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 CH_2OH 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OC_1 \sim 4$ アルキル、 $OCHF_2$ 、CN、及びシクロプロピルからなる群から選択され；

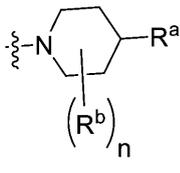
Xは、 $C - R^2$ 又はNであり； R^2 は、H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及びCNからなる群から選択され；

 R^3 は、

(a)

【 0 0 3 2】

【化 1 0】

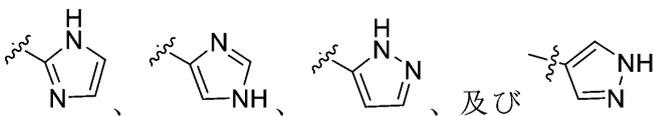


(式中、

R^a は、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、 $(C=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_1 \sim 4$ アルキル、 $NCH_3(C=O)C_1 \sim 4$ アルキル、 $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $NH(C=O)CH_2CH_2OH$ 、 $NH(C=O)$ ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $NH(C=O)$ シクロプロピル、 $NHSO_2CH_3$ 、

【 0 0 3 3】

【化 1 1】



からなる群から選択され、

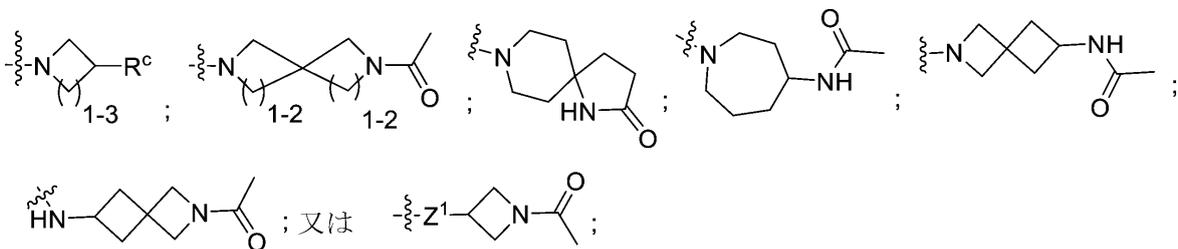
各 R^b は、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され；

nは、0、1、又は2である）；

(b)

【 0 0 3 4】

【化 1 2】



(式中、

10

20

30

40

50

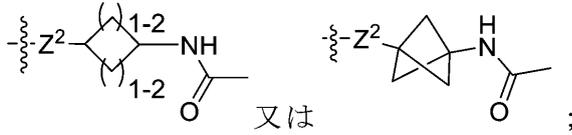
R^C は、 $NH(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、及び
 $(C=O)NHCH_3$ からなる群から選択され；

Z^1 は、 $NHCH_2$ である）；

(c)

【 0 0 3 5 】

【 化 1 3 】



10

(式中、

Z^2 は、 NH 又は CH_2NH である) ；あるいは

(d) $Z^3 - C_{1-6}$ アルキル - $NH - (C=O)CH_3$ 又は $Z^3 - C_{4-6}$ シクロアル
 キル - $NH(C=O)CH_3$ ；

(Z^3 は、 NH 、 NCH_3 、又は O である) であり ；

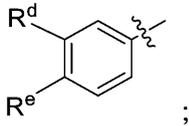
R^4 は、 H 又は CH_3 であり ；

A は、

(a)

【 0 0 3 6 】

【 化 1 4 】



20

(式中、

R^d は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキ
 ル、及び OC_{1-4} ハロアルキル からなる群から選択され、

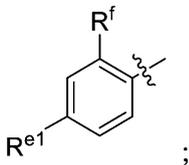
R^e は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアル
 キル、 OC_{1-4} ハロアルキル、及び $(C=O)CH_3$ からなる群から選択される) ；

30

(b)

【 0 0 3 7 】

【 化 1 5 】



40

(式中、

R^f は、 H 、又は F であり ；

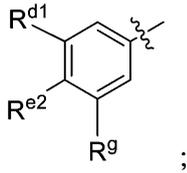
R^{e1} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} シクロアルキル から
 なる群から選択される) ；及び

(c)

【 0 0 3 8 】

50

【化 1 6】



(式中、 R^{d1} 及び R^{e2} は、ハロであり、
 R^g は、 OC_{1-4} ハロアルキルである) ; かななる群から選択される]。

【0039】

本発明の更なる実施形態は、 R^1 が、 H 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2OH 、 OCH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 CN 、又はシクロプロピルである、式(I)の化合物である。

【0040】

本発明の更なる実施形態は、 R^1 が H である、式(I)の化合物である。

【0041】

本発明の更なる実施形態は、 X が $C-R^2$ であり、 R^2 が、 H 、 F 、 CH_3 、 OCH_3 、又は CN である、式(I)の化合物である。

【0042】

本発明の更なる実施形態は、 X が $C-R^2$ であり、 R^2 が H である、式(I)の化合物である。

【0043】

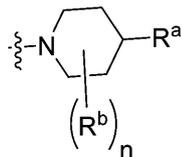
本発明の更なる実施形態は、 X が N である、式(I)の化合物である。

【0044】

本発明の更なる実施形態は、 R^3 が、

【0045】

【化 1 7】

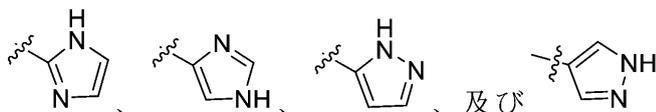


であり、

R^a が、 OH 、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、 $(C=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NCH_3(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $NH(C=O)CH_2CH_2OH$ 、 $NH(C=O)$ ハロ C_{1-4} アルキル、 $NH(C=O)$ シクロプロピル、 $NHSO_2CH_3$ 、

【0046】

【化 1 8】



であり、

n が 0 である、式(I)の化合物である。

【0047】

本発明の更なる実施形態は、 R^3 が、

【0048】

10

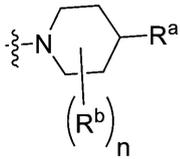
20

30

40

50

【化 19】



であり、

R^a が、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、又は $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ であり、

R^b が、F、OH、又は CH_3 であり、

n が、1又は2である、式(I)の化合物である。

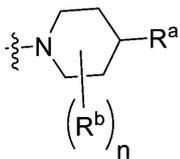
10

【0049】

本発明の更なる実施形態は、 R^3 が、

【0050】

【化 20】



であり、 R^a が $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであり、 R^b がFであり、 n が1である、式(I)の化合物である。

20

【0051】

本発明の更なる実施形態は、 R^3 が

【0052】

【化 21】



であり、 R^a が、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、又は $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ である、式(I)の化合物である。

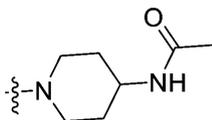
30

【0053】

本発明の更なる実施形態は、 R^3 が、

【0054】

【化 22】



である、式(I)の化合物である。

40

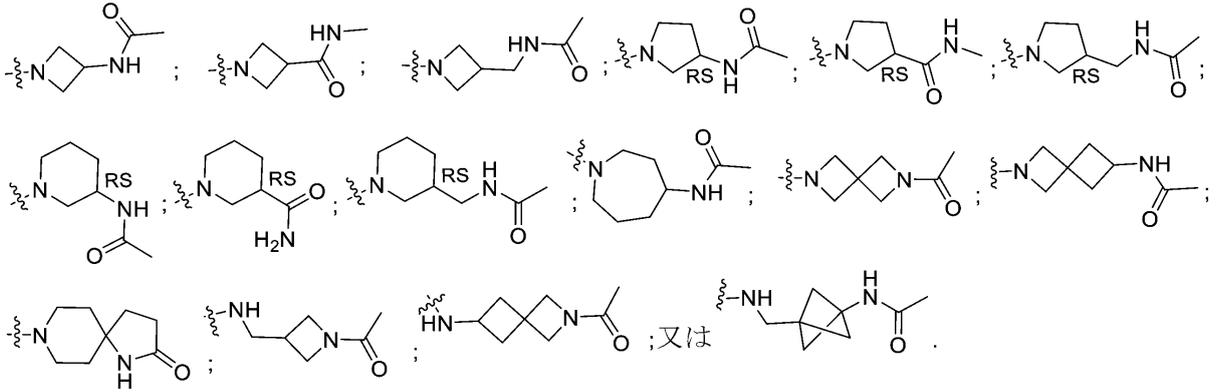
【0055】

本発明の更なる実施形態は、

R^3 が、

【0056】

【化 2 3】



10

である、式 (I) の化合物である。

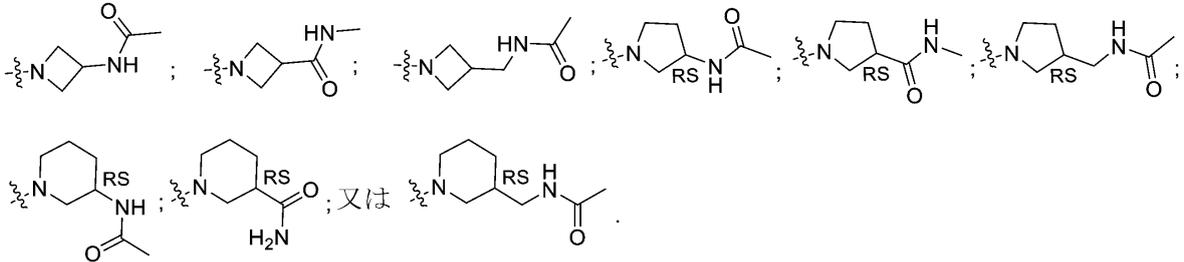
【 0 0 5 7】

本発明の更なる実施形態は、

R³ が、

【 0 0 5 8】

【化 2 4】



20

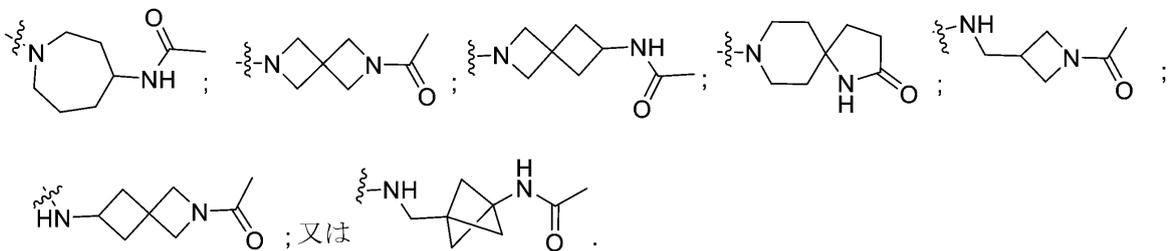
である、式 (I) の化合物である。

【 0 0 5 9】

本発明の更なる実施形態は、 R³ が、

【 0 0 6 0】

【化 2 5】



30

である、式 (I) の化合物である。

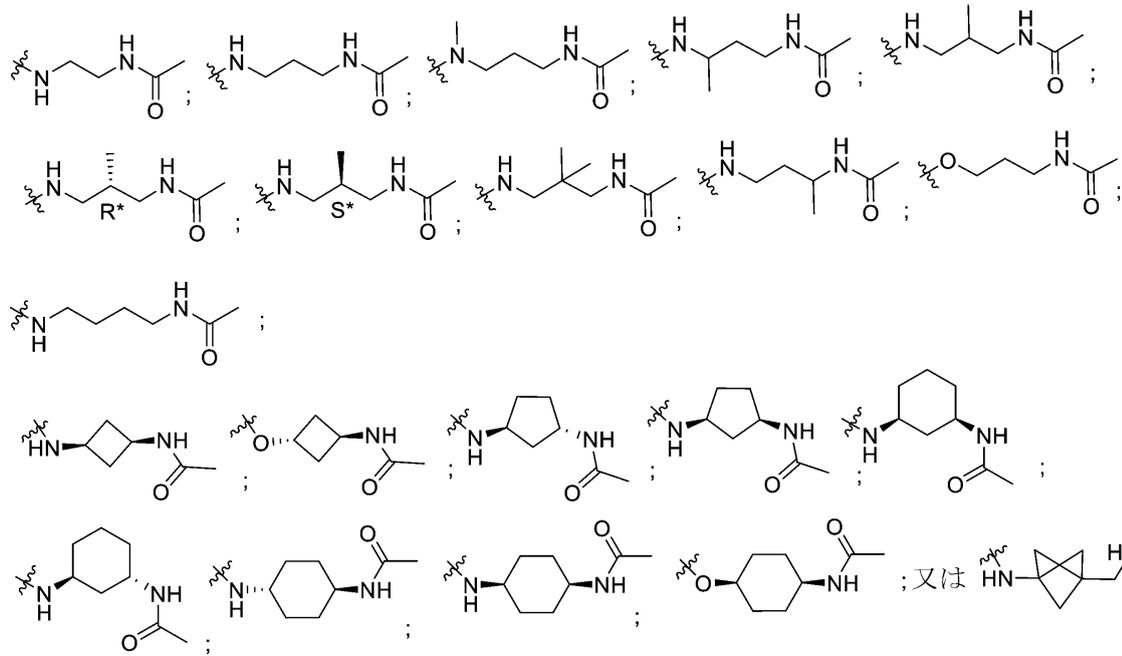
【 0 0 6 1】

本発明の更なる実施形態は、 R³ が、以下のものである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 6 2】

40

【化 2 6】



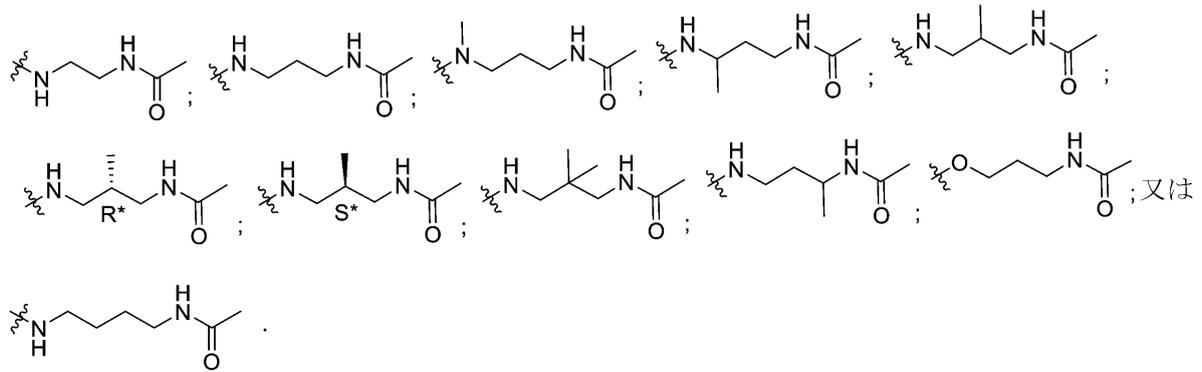
10

【0063】

本発明の更なる実施形態は、R³が、

【0064】

【化 2 7】



30

である、式 (I) の化合物である。

【0065】

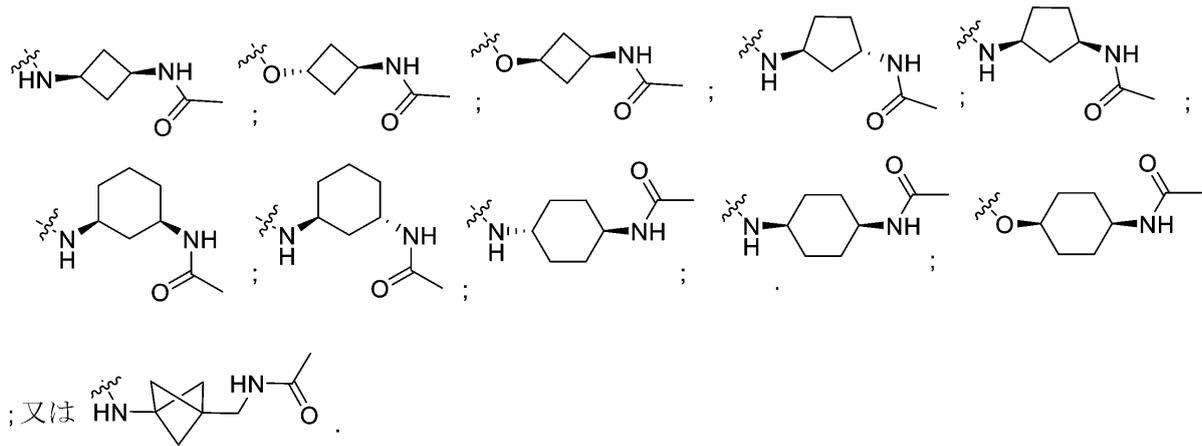
本発明の更なる実施形態は、R³が、

【0066】

40

50

【化28】



10

である、式 (I) の化合物である。

【0067】

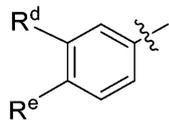
本発明の更なる実施形態は、 R^4 が H である、式 (I) の化合物である。

【0068】

本発明の更なる実施形態は、A が、

【0069】

【化29】



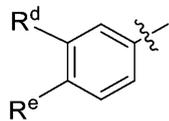
であり、 R^d が、C1、F、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、又は OC_{1-4} ハロアルキルであり、 R^e が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、又は $(C=O)CH_3$ である、式 (I) の化合物である。

【0070】

本発明の更なる実施形態は、A が、

【0071】

【化30】



であり、 R^d が、C1、 CH_3 、又はFであり、 R^e が、 C_{1-4} ハロアルキル、又は OC_{1-4} ハロアルキルである、式 (I) の化合物である。

【0072】

本発明の更なる実施形態は、A が、3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、4-クロロ-3-メチル-フェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-フルオロ-4-メト

30

40

50

キシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル、3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル、3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル、又は4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニルである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 3 】

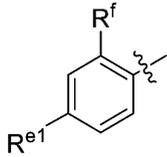
本発明の更なる実施形態は、A が、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 4 】

本発明の更なる実施形態は、A が、

【 0 0 7 5 】

【 化 3 1 】



であり、 R^f が、H又はFであり、 R^{e1} が、 CH_3 、 C_{1-4} ハロアルキル、又は OC_{1-4} ハロアルキルである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 6 】

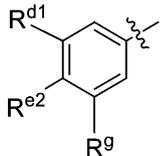
本発明の更なる実施形態は、A が、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 7 】

本発明の更なる実施形態は、A が、

【 0 0 7 8 】

【 化 3 2 】



であり、 R^{d1} 及び R^{e2} が、Fであり、 R^g が、 OC_{1-4} ハロアルキルである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 7 9 】

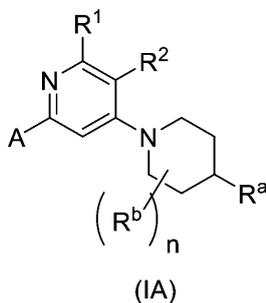
本発明の更なる実施形態は、A が、3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルである、式 (I) の化合物である。

【 0 0 8 0 】

本発明の更なる実施形態は、式 (I A) を有する式 (I) の化合物、

【 0 0 8 1 】

【 化 3 3 】



10

20

30

40

50

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドであり、

式中、

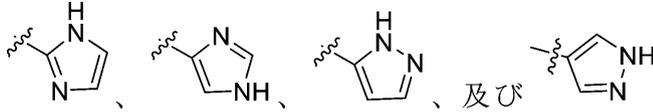
R^1 は、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、OH、 OCH_3 、及びCNからなる群から選択され、

R^2 は、H、F、 CH_3 、CN、及び OCH_3 からなる群から選択され、

R^a は、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NHSO_2CH_3$ 、

【0082】

【化34】



からなる群から選択され、

R^b は、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され；

n は、0、1、又は2であり、

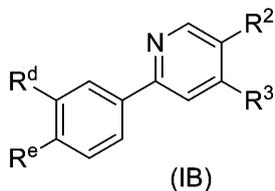
A は、4 - (メチル)フェニル、4 - (1, 1 - ジフルオロエチル)フェニル、4 - (ジフルオロメチル)フェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、及び3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルからなる群から選択される。

【0083】

本発明の更なる実施形態は、式(IB)を有する式(I)の化合物、

【0084】

【化35】



又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドであり、

式中、

R^2 は、H又はFであり、

R^3 は、

(a)

【0085】

10

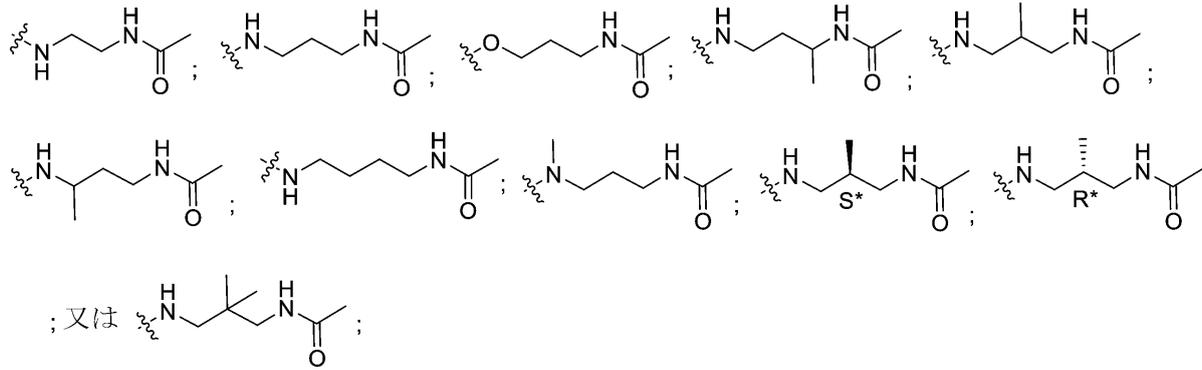
20

30

40

50

【化 3 6】

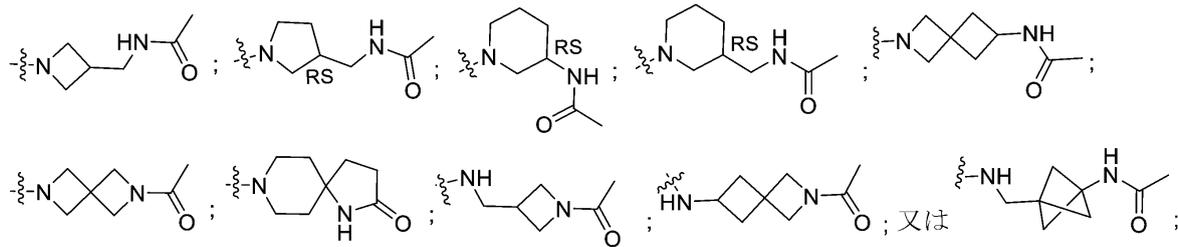


10

(b)

【 0 0 8 6】

【化 3 7】



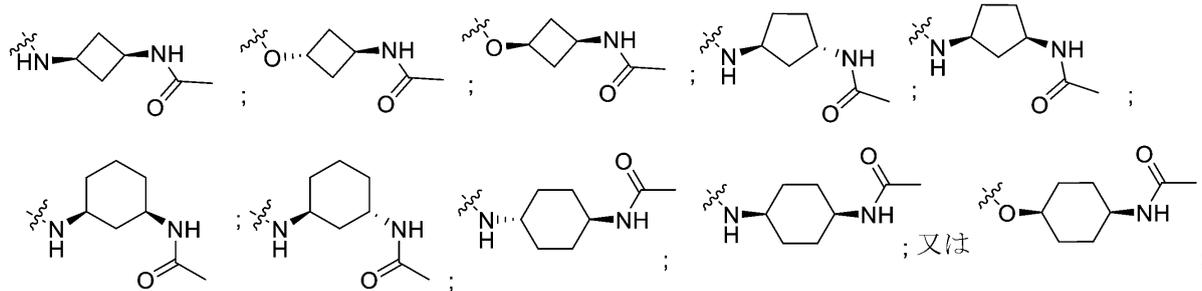
20

又は

(c)

【 0 0 8 7】

【化 3 8】



30

であり、

R^dは、ハロ、又はC₁~4ハロアルキルであり、

R^eは、ハロ、又はOC₁~4ハロアルキルである。

【 0 0 8 8】

本発明の更なる実施形態は、R²がHである、式(I B)を有する式(I)の化合物である。

40

【 0 0 8 9】

本発明の更なる実施形態は、式(I B)を有する式(I)の化合物であり、

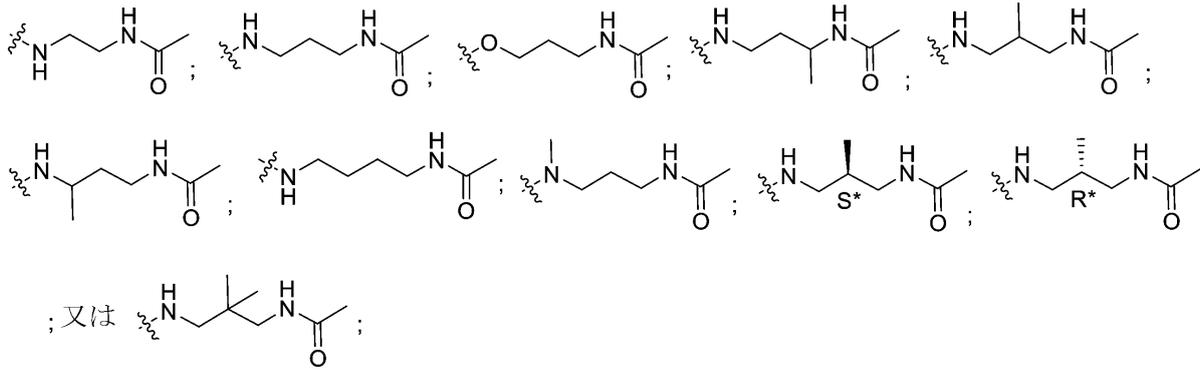
式中、

R³は、

【 0 0 9 0】

50

【化 3 9】



10

であり、

R^dは、F、又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eは、F、又はOC₁~4ハロアルキルである。

【0091】

本発明の更なる実施形態は、式(I B)を有する式(I)の化合物であり、

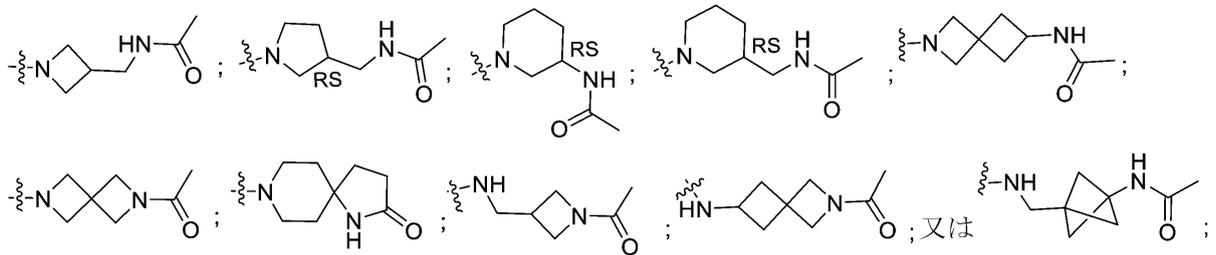
式中、

R³は、

【0092】

20

【化 4 0】



であり、

R^dは、F、又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eは、F、又はOC₁~4ハロアルキルである。

【0093】

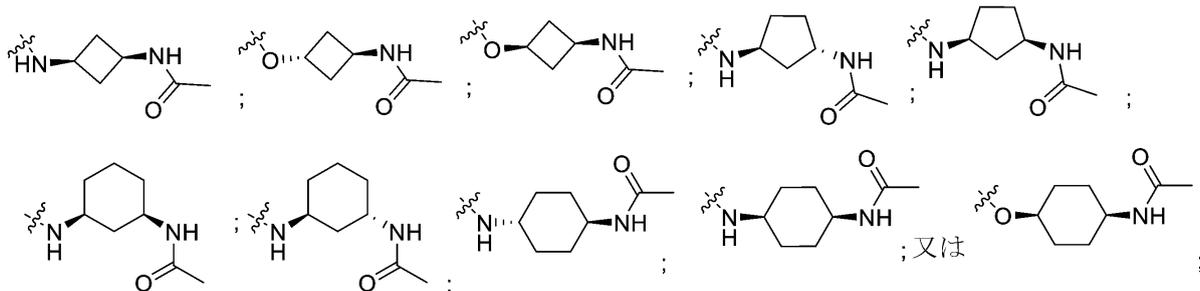
本発明の更なる実施形態は、式(I B)：

式中、

R³は、

【0094】

【化 4 1】



であり、

R^dは、F、又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eは、F、又はOC₁~4ハロアルキルである。

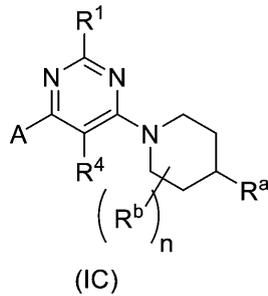
50

【 0 0 9 5 】

本発明の更なる実施形態は、式 (I C) を有する式 (I) の化合物、

【 0 0 9 6 】

【 化 4 2 】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシドであり、

式中、

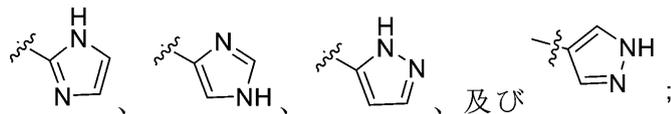
R^1 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2OH 、 OCH_3 、及びシクロプロピルからなる群から選択され、

R^a は、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、 $(C=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NCH_3(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $NH(C=O)CH_2CH_2OH$ 、 $NH(C=O)CHF_2$ 、 $NH(C=O)$ シクロプロピル、 $NHSO_2CH_3$ 、

20

【 0 0 9 7 】

【 化 4 3 】



からなる群から選択され、

各 R^b は、H、F、及び CH_3 からなる群から独立して選択され、

n は、0、1、又は2であり、

R^4 は、H又は CH_3 であり、

A は、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (1, 1 - ジフルオロエチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、4 - (ジフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、又は 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルであり、

30

40

並びに式 (I C) の化合物の医薬的に許容される塩、N - オキシド、又は溶媒和物である。

50

【0098】

本発明の更なる実施形態は、式(I C)を有する式(I)の化合物であり、

式中、

R^1 は、Hであり、

R^a は、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、又は $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキルであり、

各 R^b は、H、F、及び CH_3 からなる群から独立して選択され、

n は0又は1であり；

R^4 は、Hであり、

Aは、3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、又は3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルである。

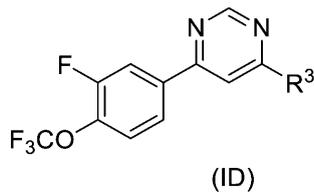
10

【0099】

本発明の更なる実施形態は、式(I D)を有する式(I)の化合物、

【0100】

【化44】



20

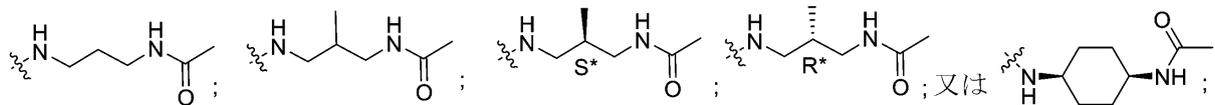
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシドであり、

式中、 R^3 は、

(a)

【0101】

【化45】



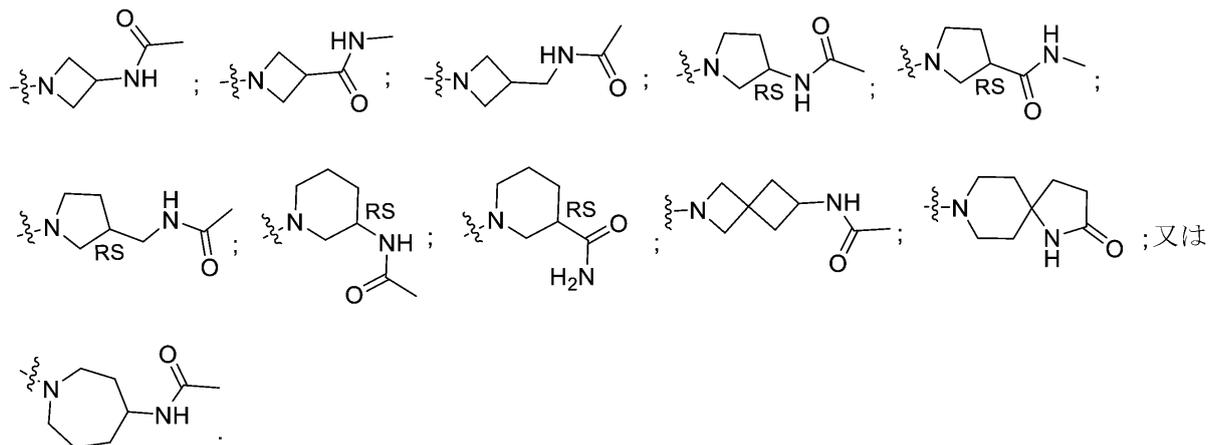
30

又は

(b)

【0102】

【化46】



40

である。

50

【 0 1 0 3 】

本発明の更なる実施形態は、以下の表 1 に示される化合物、又はその医薬的に許容される塩、N - オキシド、若しくは溶媒和物である。

【 0 1 0 4 】

【 表 1 - 1 】

実施例番号	化合物名
11	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
12	N-[1-[2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
13	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
14	N-[1-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
15	N-[1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
16	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
17	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
18	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、
19	N-[1-[5-シアノ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
20	N-[1-[2-シアノ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
21	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
22	1-[2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル)エタノン、
23	1-[2-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル)エタノン、
24	N-[4-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロヘキシル]アセトアミド、
25	(ラセミ)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]アミノ]-2-メチルプロピル]アセトアミド、
122	1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]ピペリジン-4-オール、
123	N-[1-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
124	N-[1-[2-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
125	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチルフェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
126	1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
127	1-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]プロパン-2-オン、
128	2-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
129	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、
130	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、
131	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、
132	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、
133	8-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4,8-ジアザスピロ[4;5]デカン-3-オン、
134	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]メタンスルホンアミド、
135	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
136	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
137	N-[1-[2-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

50

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

実施例 番号	化合物名
138	N-[1-[2-(p-トリル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
139	N-[1-[2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
140	N-[1-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
141	N-[1-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
142	N-[1-[2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
143	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
144	N-[1-[2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
145	N-[1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
146	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
147	N-[1-[2-(4-アセチル-3-フルオロ-フェニル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
148	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メチル-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
149	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシ-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
150	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
151	N-[1-[2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
152	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
153	N-[1-[2-(フルオロメチル)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
154	N-[1-[2-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
155	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(ヒドロキシメチル)-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
156	N-[1-[2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
157	N-[1-[2-(4-エトキシ-3-フルオロ-フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
158	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシ-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、
159	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-ヒドロキシ-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
160	N-[1-[2-(ジフルオロメトキシ)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
161	(シス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
162	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
163	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
164	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
165	(トランス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3- ヒドロキシ-4-ピペリジル]アセトアミド、
166	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3- メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、
167	(トランス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3- メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、
168	(シス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3- メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、

10

20

30

40

【 0 1 0 6 】

【表 1 - 3】

(上記表の続き)

実施例番号	化合物名
169	N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アゼチジン-3-イル]メチル]アセトアミド、
170	(ラセミ)-N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]ピロリジン-3-イル]メチル]アセトアミド、
171	(ラセミ)-N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-ピベリジル]アセトアミド、
172	(ラセミ)-N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3, 3-ジメチル-4-ピベリジル]アセトアミド、
173	N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピベリジル]メチル]アセトアミド、
174	(ラセミ)-N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-ピベリジル]メチル]アセトアミド、
175	1-[2-[2-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-2, 6-ジアザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル]エタノン、
176	1-[2-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2, 6-ジアザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル]エタノン、
177	1-[2-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-6-アザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル]エタノン、
178	N-[6-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-6-アザスピロ[3;3]ヘプタン-2-イル]アセトアミド、
179	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロブチル]アセトアミド、
180	(トランス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロペンチル]アセトアミド、
181	(シス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロペンチル]アセトアミド、
182	(トランス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、
183	(シス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、
184	N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、
185	N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、
186	1-[3-[[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-イル]エタノン、
187	N-[1-[[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]メチル]-3-ビシクロ[1;1;1]ペンタニル]アセトアミド、
188	N-[2-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]エチル]アセトアミド、
189	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]プロピル]アセトアミド、
190	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-メチル-アミノ]プロピル]アセトアミド、
191	(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]ブチル]アセトアミド、
192	(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、
193	(*R)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、
194	(*S)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、
195	(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-1-メチル-プロピル]アセトアミド、
196	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2, 2-ジメチル-プロピル]アセトアミド、
197	N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]ブチル]アセトアミド、

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

【表 1 - 4】

(上記表の続き)

実施例番号	化合物名
198	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]プロピル]アセトアミド、
199	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロブチル]アセトアミド、
200	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロブチル]アセトアミド、
201	N-(4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)アセトアミド、
202	(R/S)-N-(3-((5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロピル)アセトアミド、及び
203	N-(3-((5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド。

10

【0108】

本発明の更なる実施形態は、以下の表 2 に示される化合物、又はその製薬的に許容される塩、N - オキシド、若しくは溶媒和物である。

【0109】

20

30

40

50

【表 2 - 1】

実施例番号	化合物名
1	1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
2	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
3	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
4	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
5	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
6	(ラセミ)-N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-カルボキサミド、
7	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
8	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]シクロプロパンカルボキサミド、
9	3-アミノ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド、
10	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]アセトアミド、
26	1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド、
27	1-[6-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
28	1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
29	1-[6-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
30	1-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
31	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
32	1-[5-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
33	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
34	1-[6-[3-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
35	1-[2-シクロプロピル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
36	1-[2, 5-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
37	1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
38	1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
39	1-[6-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
40	1-[2-エチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
41	1-[2-メトキシ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
42	N-[1-[6-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
43	N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
44	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
45	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
46	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

【 0 1 1 0 】

50

【表 2 - 2】

(上記表の続き)

実施例番号	化合物名
47	1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、
48	1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、
49	N-[1-[2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
50	N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
51	N-メチル-N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
52	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
53	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
54	N-[1-[6-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
55	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
56	N-[1-[6-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
57	N-[1-[6-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
58	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
59	N-[1-[6-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
60	N-[1-[6-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
61	N-[1-[6-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
62	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
63	N-[1-[6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
64	N-[1-[6-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
65	N-[1-[6-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
66	N-[1-[6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
67	N-[1-[6-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
68	N-[1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
69	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
70	N-[1-[6-[4-(トリフルオロメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
71	N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
72	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
73	4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン、
74	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、
75	4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン、
76	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

【表 2 - 3】

(上記表の続き)

実施例番号	化合物名
77	4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリミジン、
78	2-[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
79	N-[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
80	4-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジル]-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン、
81	N-[[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]メチル]アセトアミド、
82	8-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4, 8-ジアザスピロ[4;5]デカン-3-オン、
83	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オール、
84	N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アゼチジン-3-カルボキサミド、
85	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
86	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
87	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
88	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
89	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
90	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
91	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
92	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
93	(トランス)-N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-4-ピペリジル]アセトアミド、
94	(*S/*S)-N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-4-ピペリジル]アセトアミド、
95	(*R/*R)-N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-4-ピペリジル]アセトアミド、
96	(シス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
97	(*R/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
98	(*S/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
99	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、
100	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]メタンシルホンアミド、
101	4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-6-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)-1-ピペリジル]ピリミジン、
102	1-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]エタノン、
103	1-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパン-2-オン、
104	N-[[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]メチル]アセトアミド、
105	(ラセミ)-N-[[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]メチル]アセトアミド、

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 2 - 4】

(上記表の続き)

実施例番号	化合物名
106	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド、
107	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-ピペリジル]アセトアミド、
108	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-イル]アセトアミド、
109	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
110	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、
111	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-2-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、
112	2, 2-ジフルオロ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、
113	1-[2-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3:3]ヘプタン-6-イル]エタノン、
114	N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、
115	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド、
116	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-3-ヒドロキシ-プロパンアミド、
117	(トランス)-3-アミノ-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド、
118	N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]アセトアミド、
119	(ラセミ)-N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、
120	(*R)-N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、及び
121	(*S)-N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、

10

20

【0113】

本開示の更なる実施形態は、

N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

2-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-(フルオロメチル)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、

N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(

30

40

50

ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、及び
 (* S) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニ
 ル] - 4 - ピリジル]アミノ] - 2 - メチル - プロピル]アセトアミド、
 及びその医薬的に許容される塩、N - オキシド、並びに溶媒和物である。

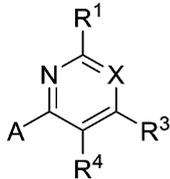
【 0 1 1 4 】

本発明の追加の実施形態は、

(A) 式 (I) の化合物：

【 0 1 1 5 】

【化 4 7 】



(I)

[式中、

R¹は、H、OH、C₁~4アルキル、CH₂OH、CH₂F、CHF₂、OC₁~4ア
 ルキル、OCHF₂、CN、及びシクロプロピルからなる群から選択され；

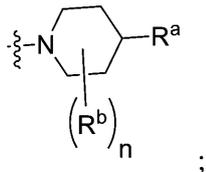
Xは、C - R²又はNであり；R²は、H、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル
 、及びCNからなる群から選択され；

R³は、

(a)

【 0 1 1 6 】

【化 4 8 】

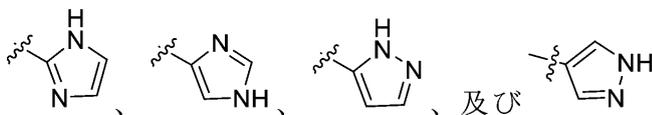


(式中、

R^aは、OH、(C=O)NH₂、(C=O)NHCH₃、(C=O)NHCH₂CH₂
 OH、CH₂(C=O)NH₂、CH₂C(=O)CH₃、(C=O)CH₃、CH₂NH
 (C=O)CH₃、NH(C=O)C₁~4アルキル、NCH₃(C=O)C₁~4アルキ
 ル、NH(C=O)CH₂CH₂NH₂、NH(C=O)CH₂CH₂OH、NH(C=O)
)ハロC₁~4アルキル、NH(C=O)シクロプロピル、NH₂SO₂CH₃、

【 0 1 1 7 】

【化 4 9 】



からなる群から選択され、

各R^bは、H、F、CH₃、及びOHからなる群から独立して選択され；

nは、0、1、又は2である)、

(b)

【 0 1 1 8 】

10

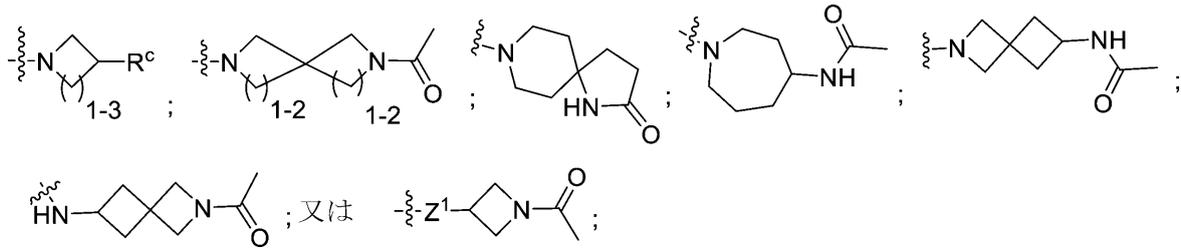
20

30

40

50

【化50】

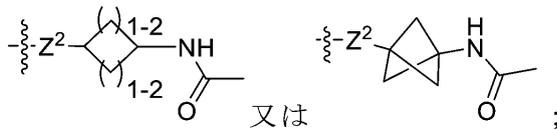


(式中、
 R^c は、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、及び
 $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ からなる群から選択され、
 Z^1 は、 NHCH_2 である)；

(c)

【0119】

【化51】



(式中、
 Z^2 は、 NH 又は CH_2NH である)；又は

(d) $Z^3 - \text{C}_{1-6}$ アルキル - $\text{NH} - (\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 又は $Z^3 - \text{C}_{4-6}$ シクロアル
 キル - $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ；

(式中、 Z^3 は、 NH 、 NCH_3 、又は O である) であり；

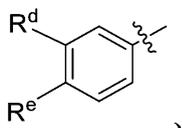
R^4 は、 H 又は CH_3 であり、

A は、

(a)

【0120】

【化52】



(式中、

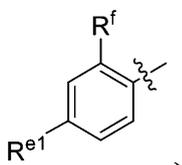
R^d は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキ
 ル、及び OC_{1-4} ハロアルキル からなる群から選択され、

R^e は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアル
 キル、 OC_{1-4} ハロアルキル、及び $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ からなる群から選択される)；

(b)

【0121】

【化53】



10

20

30

40

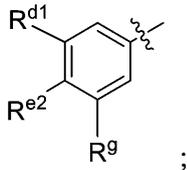
50

(式中、
 R^f は、H、又はFであり；
 R^{e1} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} シクロアルキルからなる群から選択される)；及び

(c)

【0122】

【化54】



10

(式中、
 R^{d1} 及び R^{e2} は、ハロであり、
 R^g は、 OC_{1-4} ハロアルキルである)；からなる群から選択される]
 の化合物、並びに式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、立体異性体、同位体変種、N-オキシド、及び溶媒和物から選択される、少なくとも1つの化合物と、
 (B) 少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物である。

【0123】

20

本発明の更なる実施形態は、式(IA)の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、式(IA)の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、式(IA)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(IA)の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0124】

本発明の更なる実施形態は、式(IB)の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、式(IB)の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、式(IB)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(IB)の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

30

【0125】

本発明の更なる実施形態は、式(IC)の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、式(IC)の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、式(IC)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(IC)の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0126】

本発明の更なる実施形態は、式(ID)の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、式(ID)の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、式(ID)の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(ID)の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

40

【0127】

本発明の更なる実施形態は、表1の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、表1の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、表1の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び表1の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0128】

本発明の更なる実施形態は、表2の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、表

50

2の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、表2の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び表2の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0129】

本発明の更なる実施形態は、表3の化合物から選択される少なくとも1つの化合物、表3の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド並びに溶媒和物、表3の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び表3の化合物の医薬として活性な代謝産物と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物である。

【0130】

また、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の鏡像異性体及びジアステレオマーも本発明の範囲内である。また、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の医薬的に許容される塩、N-オキシド、及び溶媒和物も、本発明の範囲内である。また、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の医薬として活性な代謝産物も、本発明の範囲内である。

10

【0131】

また、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の同位体変種、例えば、式(I)の重水素化合物も、本発明の範囲内である。また、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の同位体変種の医薬的に許容される塩、N-オキシド、及び溶媒和物も、本発明の範囲内である。また、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の同位体変種の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の同位体変種の医薬として活性な代謝産物も、本発明の範囲内である。

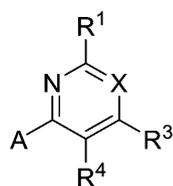
20

【0132】

本発明の更なる実施形態は、NR2B受容体活性によって媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态に罹患しているか、又はこれらの疾患、障害、若しくは医学的状态であると診断された対象を治療する方法であって、有効量の、式(I)

【0133】

【化55】



(I)

[式中、

R¹は、H、OH、C₁~4アルキル、CH₂OH、CH₂F、CHF₂、OC₁~4アルキル、OCHF₂、CN、及びシクロプロピルからなる群から選択され；

40

Xは、C-R²又はNであり；R²は、H、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル、及びCNからなる群から選択され；

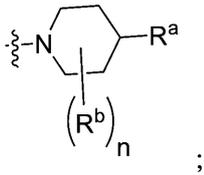
R₃

(a)

【0134】

50

【化56】



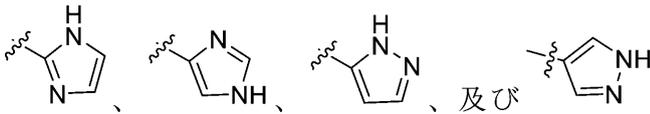
(式中、

R^a は、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、 $(C=O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NCH_3(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NH(C=O)CH_2CH_2NH_2$ 、 $NH(C=O)CH_2CH_2OH$ 、 $NH(C=O)$ ハロC₁₋₄アルキル、 $NH(C=O)$ シクロプロピル、 $NHSO_2CH_3$ 、

10

【0135】

【化57】



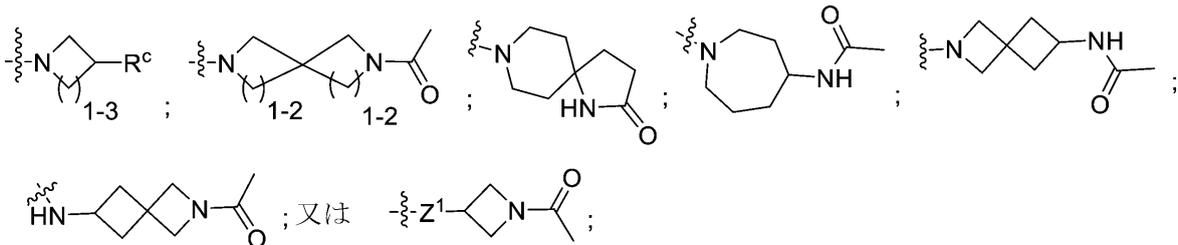
からなる群から選択され、

各 R^b は、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され； n は、0、1、又は2である）、

(b)

【0136】

【化58】



30

式中、

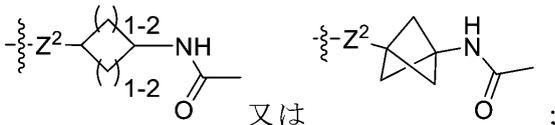
R^c は、 $NH(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、及び $(C=O)NHCH_3$ からなる群から選択され；

 Z^1 は、 $NHCH_2$ である）；

(c)

【0137】

【化59】



40

式中、

 Z^2 は、NH又は CH_2NH である）；又は

(d) $Z^3 - C_{1-6}$ アルキル - NH - $(C=O)CH_3$ 又は $Z^3 - C_{4-6}$ シクロアルキル - $NH(C=O)CH_3$ ；

(式中、

50

Z^3 は、 NH 、 NCH_3 、又は O である)であり；

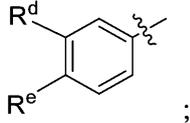
R^4 は、 H 又は CH_3 であり、

A は、

(a)

【 0 1 3 8 】

【 化 6 0 】



10

(式中、

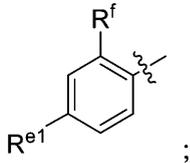
R^d は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、及び OC_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され、

R^e は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、及び $(C=O)CH_3$ からなる群から選択される)；

(b)

【 0 1 3 9 】

【 化 6 1 】



20

式中、

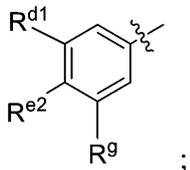
R^f は、 H 、又は F であり；

R^{e1} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} シクロアルキルからなる群から選択される)；及び

(c)

【 0 1 4 0 】

【 化 6 2 】



30

(式中、

R^{d1} 及び R^{e2} は、ハロであり、

R^g は、 OC_{1-4} ハロアルキルである)；からなる群から選択される]

の化合物、及び医薬的に許容される塩、立体異性体、同位体変種、 N -オキシド、並びに溶媒和物から選択される少なくとも1つの化合物を、対象に投与することを含む、方法である。

【 0 1 4 1 】

本発明の更なる実施形態は、 NR_{2B} 受容体活性によって媒介される疾患、障害、若しくは医学的状态に罹患しているか、又はこれらの疾患、障害、若しくは医学的状态であると診断された対象を治療する方法であって、かかる治療を必要とする対象に、有効量の、式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物、式(I)の化合物の鏡像異性体及びジアステレオマー、式(I)の化合物の同位体変種、並びに上

40

50

記のもの全ての医薬的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を投与することを含む、方法である。

【0142】

本発明の方法の好ましい実施形態において、疾患、障害、又は医学的状态は、(1)気分障害及び気分感情障害；(2)不安障害を含む、神経性ストレス関連及び身体表現性障害；(3)心理的発育障害；(4)生理的障害及び身体的要因に関連する行動症候群；(5)錐体路外障害及び運動障害；(6)偶発発作性障害及び発作性障害、てんかん；(7)疼痛；(8)神経変性の形態；(9)急性及び慢性の脳血管疾患；並びに何らかの脳血管疾患後遺症を含むが、これらに限定されない、神経障害及び精神障害から選択される。

【0143】

本発明に従って治療され得る気分障害及び気分感情障害の例としては、うつ病、軽躁病、躁病、及び混合形態のI型双極性障害；II型双極性障害；うつ病性障害、例えば単発性うつ病エピソード又は反復性大うつ病性障害、小うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、産後発症のうつ病性障害、精神病症状を伴ううつ病性障害など；循環気質、気分変動、躁うつ寛解期；及び月経前不快気分障害などの持続性気分障害が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明に従って治療され得る気分障害及び気分情動障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、及び双極性障害である。

【0144】

本発明に従って治療され得る神経障害、ストレス関連障害、及び身体表現性障害に属する障害の例としては、不安障害、全般性不安障害、広場恐怖を伴う又は伴わないパニック障害、限局性恐怖症、社会不安障害、慢性不安障害；強迫性障害；外傷後ストレス障害(PTSD)などの重篤なストレスに対する反応及び適応障害；他の神経性障害、例えば、非人格化-現実感喪失症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0145】

本発明に従って治療され得る心理的発育障害の例としては、アスペルガー症候群及びレット症候群、精神遅滞及び常同運動に関連する自閉症性障害、小児自閉症、並びに過活動障害、特定の運動機能発達障害、特定の学習技能発達障害を含むが、これらに限定されない、広汎性発達障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

本発明による生理的障害及び身体的要因に関連する行動症候群の例としては、出産後(産後)うつ病及び出産前うつ病を含むが、これらに限定されない、出産関連の精神障害及び行動障害；神経性食欲不振、神経性過食症、異食症、及び過食性障害を含むが、これらに限定されない、摂食障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0147】

本発明に従って治療され得る錐体路外障害及び運動障害の例としては、パーキンソン病；第2のパーキンソニズム、例えば、脳炎後パーキンソニズム；他の障害に包含されるパーキンソニズム；レビー小体病；大脳基底核の変性疾患；振戦、本態性振戦及び薬物誘発性振戦、筋クローヌス性、舞蹈病及び薬物誘発性舞蹈病、薬物誘発性チック及び器質因性チック、薬物誘発性急性ジストニア、薬物誘発性遅発性ジスキネジア、エルドーパ誘発性ジスキネジアを含むが、これらに限定されない、他の錐体外路障害及び運動障害；神経遮断薬悪性症候群(NMS)、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、神経遮断薬誘発性早発性又は急性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性アカシジア、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性振戦を含むが、これらに限定されない、神経遮断薬誘発性運動障害；脚不穩症候群、スチッフマン症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0148】

本発明に従って治療され得る大脳基底核の機能不全及び/又は変性を伴う運動障害の更なる例としては、限局性ジストニア、多発性限局性若しくは分節性ジストニアを含むが、これらに限定されない、ジストニア；捻転ジストニア、半球状、全身性、及び遅発性ジストニア(精神薬理学薬物により誘発される)が挙げられるが、これらに限定されない。限

10

20

30

40

50

局性ジストニアとしては、頸部ジストニア（斜頸）、眼瞼痙攣（眼瞼の痙攣）、四肢ジストニア（書痙のような四肢の痙攣）、顎口腔ジストニア、及び痙攣性発声障害（声帯の痙攣）が挙げられる。

【0149】

本発明に従って治療され得る偶発性障害及び発作性障害の例としては、局部的発症の発作を伴う局在関連（限局性）（部分的）特発性てんかん及びてんかん症候群、単純部分発作を伴う局在関連（限局性）（部分的）症候性てんかん及びてんかん症候群、複雑部分発作を伴う局在関連（限局性）（部分的）症候性てんかん及びてんかん症候群、乳児期のミオクローヌステんかん、新生児痙攣（家族性）、小児欠神てんかん（ピクノレプシー）、覚醒時大発作を伴うてんかん、欠神てんかん、ミオクローヌステんかん（衝動的小発作）、並びに非特異的な無緊張発作、間代発作、ミオクローヌス発作、強直性発作、強直間代性てんかん発作を含むがこれらに限定されない全般性特発性てんかん及びてんかん症候群を含むてんかんが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0150】

本発明に従って治療され得るてんかんの更なる例としては、ミオクローニ-欠神てんかん、ミオクローヌス性失立発作てんかん、乳児痙攣てんかん、レノックス・ガスト-症候群、サラーム発作、症候性早期ミオクローニ-脳症、ウエスト症候群、小発作及び大発作、てんかん重積状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0151】

疼痛の例としては、持続性身体表現性障害などの心理的要因に関連する疼痛性障害；急性、慢性、及び慢性難治性疼痛、頭痛；背痛、歯痛、腹痛、腰痛、関節痛を含むが、これらに限定されない、生理学的経過及び身体疾患に関連する急性及び慢性疼痛；リウマチ、筋肉痛、神経痛及び線維筋痛を含むが、これらに限定されない、筋骨格系及び結合組織の疾患に関連する急性及び慢性疼痛；神経、神経根及び叢障害（例えば、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、疼痛を伴う幻肢症候群、手根管症候群、座骨神経の病変、糖尿病性単神経障害）に関連する急性及び慢性疼痛；末梢神経系の多発性神経障害及び他の障害（例えば、遺伝性及び特発性神経障害、炎症性多発性神経障害、薬物、アルコール、又は毒剤により誘発される多発性神経障害、腫瘍性疾患における多発性神経障害、糖尿病性多発性神経障害）に関連する急性及び慢性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0152】

神経変性の形態を含む疾患の例としては、急性神経変性、例えば卒中、びまん性及び局所性の脳損傷、硬膜外出血、硬膜下出血、及びくも膜下出血などの頭蓋内脳損傷、並びに慢性神経変性、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、多発性硬化症、及びALSなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0153】

脳血管疾患の例としては、くも膜下出血、脳内出血、及び他の非外傷性頭蓋内出血、脳梗塞、卒中、前大脳動脈並びに大脳動脈の閉塞及び狭窄（脳梗塞に帰結しないもの）、大脳動脈解離、脳動脈瘤、脳動脈硬化、進行性血管性白質脳症、高血圧性脳症、頭蓋内静脈系の非化膿性血栓症、脳動脈炎、脳アミロイド血管症、並びに脳血管疾患の後遺症が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0154】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩の投与は、疾患の予防、例えば、疾患、状態、又は障害になりやすい場合があるが、上記の疾患の病理又は症候を未だ経験していないか又は現れていない個体における上記の疾患、状態、又は障害の予防において有効である。

【0155】

以下の「発明を実施するための形態」から及び本発明の実践によって、本発明の更なる実施形態、特徴、及び利点が明らかになるであろう。

【0156】

本発明は、以下の用語集及び結論付ける実施例を含む、以下の説明を参照することによ

50

って、より完全に理解され得る。簡潔にする目的で、本明細書において引用された特許を含む出版物の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0157】

本明細書で使用される場合、「含む (including)」、「含有する (containing)」、及び「含む (comprising)」という用語を本明細書では幅広い非限定的意味で用いる。

【0158】

「アルキル」という用語は、鎖内に1～12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。アルキル基の例には、メチル (Me、これはまた構造的に記号「/」で描写され得る)、エチル (Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル (tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、並びに当該技術分野における通常の技術及び本明細書に記載する教示に照らして上記の例のうちのいずれか1つと同等であるとみなされるであろう基が挙げられる。本明細書で使用される場合、C₁～4アルキルという用語は、鎖内に1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。本明細書で使用される場合、C₁～6アルキルという用語は、鎖内に1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。

10

【0159】

「アルコキシ」という用語は、アルキル基を分子の残部に連結する末端酸素を有する、直鎖又は分岐鎖アルキル基を含む。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシなどが挙げられる。

20

【0160】

「アリール」という用語は、環当たり6個の環原子を有する、単環式芳香炭素環 (環原子が全て炭素である環状構造) を指す。(アリール基内の炭素原子は、sp²混成である。)

【0161】

用語「フェニル」は、以下の部分を指す：

【0162】

【化63】



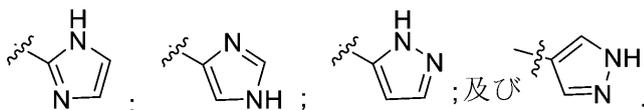
30

【0163】

「ヘテロアリール」という用語は、複素環当たり3～9個の環原子を有する、単環式又は縮合二環式複素環 (炭素原子から選択される環原子を有し、かつ窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を4個以下の数で有する環構造) を指す。ヘテロアリール基の具体例には、適切に結合した部分の形態での以下の実体が挙げられる：

【0164】

【化64】



40

【0165】

当業者は、上で列挙又は例示したヘテロアリール、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクロアルキル基の化学種が網羅的ではないこと、なおかつこれらの定義された用語の範囲内の追加的的化学種を選択することも可能であることを理解するであろう。

【0166】

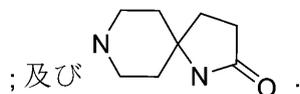
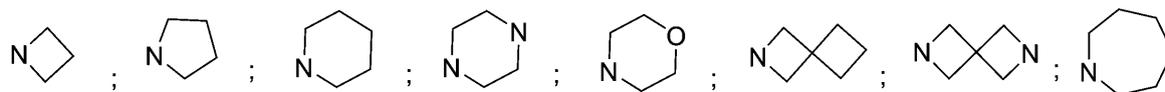
「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子から選択される環原子を環構造当たり4～7個有し、かつ窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を2個までの数で有する、飽和

50

若しくは部分飽和の単環式環構造を指す。そのような環構造は、硫黄環員上に、2個以下のオキソ基を任意に含有していてもよい。適切に結合した部分の形態での例となる実体には、以下が挙げられる：

【0167】

【化65】



10

【0168】

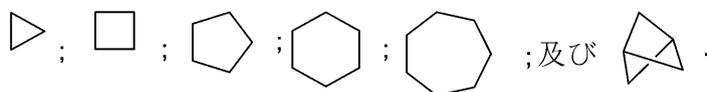
「シアノ」という用語は、-CN基を指す。

【0169】

用語「シクロアルキル」は、炭素環当たり3～12個の環原子を有する飽和若しくは部分飽和の単環式、縮合多環式、又はスピロ多環式炭素環を指す。シクロアルキル基の具体例として、適切に結合した部分の形態での以下の実体が挙げられる：

【0170】

【化66】



20

【0171】

用語「ハロ」は、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードを表す。

【0172】

用語「ペルハロアルキル」又は「ハロアルキル」は、所望により水素がハロゲンと置換された、鎖内に1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。本明細書で使用される場合、「C₁₋₄ハロアルキル」という用語は、任意に水素がハロゲンと置換された、鎖内に1～4個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。本明細書で使用される場合、「C₁₋₆ハロアルキル」という用語は、任意に水素がハロゲンと置換された、鎖内に1～6個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。「ペルハロアルキル」基、「ハロアルキル」基の例としては、トリフルオロメチル(CF₃)、ジフルオロメチル(CF₂H)、モノフルオロメチル(CH₂F)、ペンタフルオロエチル(CF₂CF₃)、テトラフルオロエチル(CHFCF₃)、モノフルオロエチル(CH₂CH₂F)、トリフルオロエチル(CH₂CF₃)、テトラフルオロトリフルオロメチルエチル(-CF(CF₃)₂)、及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に提供される教示に照らして上記の例のうちのいずれか1つと同等であるとみなされるであろう基が挙げられる。

30

40

【0173】

「ペルハロアルコキシ」又は「ハロアルコキシ」という用語は、任意に水素がハロゲンと置換された、鎖内に1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の例としては、トリフルオロメトキシ(OCF₃)、ジフルオロメトキシ(OCF₂H)、モノフルオロメトキシ(OCH₂F)、モノフルオロエトキシ(OCH₂CH₂F)、ペンタフルオロエトキシ(OCF₂CF₃)、テトラフルオロエトキシ(OCHF₂CF₃)、トリフルオロエトキシ(OCH₂CF₃)、テトラフルオロトリフルオロメチルエトキシ(-OCF(CF₃)₂)、及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に提供される教示に照らして上記の例のうちのいずれか1つと同等であるとみなさ

50

れるであろう基が挙げられる。

【0174】

「置換された」という用語は、指定された基又は部分が、1つ以上の置換基を持つことを意味する。「非置換」という用語は、指定された基が置換基を持たないことを意味する。「任意に置換された」という用語は、指定された基が非置換であるか、又は1つ以上の置換基で置換されていることを意味する。「置換された」という用語が、構造系を説明するために用いられる場合、その置換は、その系において結合価が許容されるどの位置でも生じることを意味する。指定された部分又は基が、任意に置換されているか又は任意の指定された置換基で置換されていると明確に記されていない場合、かかる部分又は基は、非置換であることを意図すると理解される。

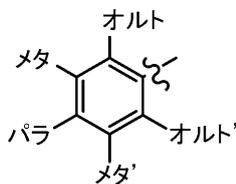
10

【0175】

「パラ」、「メタ」、及び「オルト」という用語は、当該技術分野において理解される意味を有する。したがって、例えば、全置換フェニル基は、フェニル環の結合点に隣接する両方の「オルト」(o)位、両方の「メタ」(m)位、及び結合点に向かい合う1つの「パラ」(p)位に置換基を有する。フェニル環における置換基の位置を更に明確にするために、以下に図示するように、2つの異なるオルト位をオルト及びオルト'と表記し、2つの異なるメタ位をメタ及びメタ'と表記する。

【0176】

【化67】



20

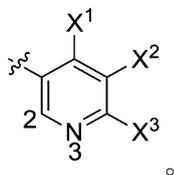
【0177】

ピリジル基における置換基に言及する場合、「パラ」、「メタ」、及び「オルト」という用語は、ピリジル環の結合点に対する置換基の位置を指す。例えば、以下の構造は、オルト位の X^1 置換基、メタ位の X^2 置換基、及びパラ位の X^3 置換基を有する3-ピリジルと記載される：

30

【0178】

【化68】



【0179】

より正確な説明を期するために、本明細書に示される量的表現の一部は、用語「約」で修飾されていない。用語「約」が明示的に使用されているか否かによらず、本明細書に示される全ての量は、実際の所与の値を指すことを意味し、また、かかる所与の値に対する実験的条件及び/又は測定条件による等価値及び近似値を含む、当該技術分野における通常の技能に基づいて合理的に推論されるかかる所与の値の近似値を指すことも意味すると理解される。収率を百分率として与える場合にはいつでも、かかる収率は、特定の化学量論的条件下で得ることが可能な同一の実体の最大量に対する、収率が与えられる当該実体の質量を指す。百分率として与えられる濃度は、別途指定しない限り、質量比を指す。

40

【0180】

「緩衝」溶液又は「バッファ」溶液という用語は、これらの標準的な意味に従って本明細書では互換可能に使用される。緩衝溶液は、媒質のpHを制御するために使用され、そ

50

の選択、使用、及び機能は、当業者に既知である。例えば、とりわけ、バッファ溶液及びバッファ成分の濃度がバッファのpHにどのように関係するかについて記載している、G. D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, p. 261, 5th ed. (2005)を参照されたい。例えば、緩衝溶液は、溶液のpHを約7.5で維持するために、MgSO₄及びNaHCO₃を10:1の重量比で溶液に添加することによって得られる。

【0181】

本明細書で与えられる式はいずれも、その構造式によって描写される構造を有する化合物に加えて、特定の変形又は形態も表すことを意図する。具体的には、本明細書で与えられる任意の式の化合物は、不斉中心を有していてもよく、したがって、異なる鏡像異性体型で存在してもよい。一般式の化合物の全ての光学異性体及びその混合物は、当該式の範囲内であるとみなされる。したがって、本明細書で与えられるいずれの式も、そのラセミ体、1つ以上の鏡像異性体型、1つ以上のジアステレオマー型、1つ以上のアトロブ異性体型、及びこれらの混合物を表すことを意図する。更に、特定の構造は、幾何異性体(すなわち、シス及びトランス異性体)として、互変異性体として、又はアトロブ異性体として存在してもよい。

10

【0182】

同じ分子式を有するが、性質又はその原子の結合の配列又は空間におけるその原子の配置が異なる化合物を、「異性体」と呼ぶことも、理解される。

【0183】

互いの鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」と呼び、互いの重ね合わせられない鏡像である立体異性体を、「鏡像異性体」と呼ぶ。化合物が不斉中心を有する場合、例えば化合物が異なる4つの基に結合している場合、1対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーン・プレログのR-及びS-順位則によって又は分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性又は左旋性(すなわち、それぞれ(+)異性体又は(-)異性体)と表記される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体又はその混合物として存在することができる。等比率の鏡像異性体を含有する混合物を、「ラセミ混合物」と呼ぶ。

20

【0184】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換可能な形態であり、水素原子及び電子の置換が異なる化合物を指す。したがって、2つの構造は、電子及び原子(通常、H)の移動を通して、平衡であってもよい。例えば、エノール及びケトン、酸又は塩基のいずれかで処理することによって迅速に相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、フェニルニトロメタンの酸形態及びニトロ形態であり、これらは同様に酸又は塩基で処理することにより形成される。

30

【0185】

互変異性体形態は、対象化合物の最適な化学的反応性及び生物活性の達成に関連する場合がある。

【0186】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有する場合があるので、かかる化合物が、個々の(R)-若しくは(S)-立体異性体として、又はこれらの混合物として生成する可能性がある。

40

【0187】

特に指示しない限り、明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、ラセミ体又は他のもののその個々の鏡像異性体及び混合物の両方を含むことを意図する。立体化学の判定及び立体異性体の分離の方法は、当該技術分野で周知である。

【0188】

特定の例は、絶対鏡像異性体として描写される化学構造を含むが、不明な構成の鏡像異性的に純粋な物質を示すことを意図する。これらの場合、(R*)又は(S*)は、対応する立体中心の絶対立体化学が不明であることを示すために、名称において使用される。

50

したがって、(R^{*})と表記される化合物は、(R)又は(S)の絶対配置を有する鏡像異性的に純粋な化合物を指す。絶対立体化学が確認されている場合、構造は、(R)又は(S)を用いて命名される。

【0189】

記号

【0190】

【化69】

■及び◄

は、本明細書に示す化学構造における同じ空間配置を意味するものとして使用される。同様に、記号

【0191】

【化70】

|||||及び.....

は、本明細書に示す化学構造における同じ空間配置を意味するものとして使用される。

【0192】

更に、本明細書で与えられるいかなる式も、たとえこれらの形態が明示されていなくても、かかる化合物の水和物、溶媒和物、及び多形体、並びにこれらの混合物を指すことを意図する。式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の特定の化合物、又は式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の医薬的に許容される塩は、溶媒和物として得ることができる。溶媒和物は、本発明の化合物と1つ以上の溶媒との相互作用又は錯化から、溶液中又は固体若しくは結晶質の形態として形成されるものを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は水であり、その場合、溶媒和物は水和物である。更に、式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物、又は式(I)（並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID)）の化合物の医薬的に許容される塩の特定の結晶質形態は、共結晶として得ることができる。本発明のある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、結晶質形態で得ることができる。他の実施形態では、式(I)の化合物の結晶質形態は、本質的に立方晶であり得る。他の実施形態では、式(I)の化合物の医薬的に許容できる塩は、結晶質形態で得ることができる。更に他の実施形態では、式(I)の化合物は、いくつかの多形体形態のうちの一つで、結晶質形態の混合物として、多形体形態として、又は非晶質形態として得ることができる。他の実施形態では、式(I)の化合物は、溶液中において、1つ以上の結晶質形態及び/又は多形体形態の間で変換され得る。

【0193】

本明細書に記載の化合物に対する言及は、(a)かかる化合物の実際に述べられた形態、及び(b)命名時にかかる化合物が存在すると考えられる媒質中のかかる化合物の形態のいずれか、のいずれか1つに対する言及を表す。例えば、本明細書におけるR-COOHなどの化合物に対する言及は、例えばR-COOH_(s)、R-COOH_(sol)及びR-COO⁻_(sol)のいずれか1つに対する言及を包含する。この例では、R-COOH_(s)は、例えば、錠剤又はいくつかの他の固体の医薬組成物若しくは調製物中にある可能性がある固体化合物を指し、R-COOH_(sol)は、溶媒中における化合物の非解離形態を指し、R-COO⁻_(sol)は、溶媒中における化合物の解離形態、例えばかかる解離形態がR-COOHに由来するか、その塩に由来するか、又は媒質中で解離を起こしたと考えられるときにR-COO⁻を生じる他の任意の実体に由来するかにかかわらず、水性環境中における化合物の解離形態などの、解離形態を指す。別の例では、「実体を式R-COOHの化合物に曝露する」などの表現は、かかる曝露が生じる媒質中に存在する化合物R-COOHの形態(複数可)に、かかる実体を曝露することを指す。更に別の例では、「実体を式R-COOHの化合物と反応させる」などの表現は、(a)かかる反応が生じる媒質中に存在する、かかる実体の化学的に関連する形態(複数可)の実体が、(

10

20

30

40

50

b) かかる反応が生じる媒質中に存在する化合物 $R - COOH$ の化学的に関連する形態 (複数可) と反応することを指す。これに関連して、かかる実体が、例えば、水性環境中に存在する場合、化合物 $R - COOH$ もかかる同じ媒質中に存在するので、実体が $R - COOH (aq)$ 及び/又は $R - COO^- (aq)$ (下付き文字「(aq)」は、化学及び生化学における慣習的な意味に従って「水性」を意味する) などの種に曝露されると理解される。これらの命名法の例において、カルボン酸官能基を選択したが、この選択は限定を意図するものではなく、単なる例示である。同様の例は、ヒドロキシル、塩基性窒素メンバー、例えばアミン中の窒素メンバー、及び化合物を含有する媒質中で既知の様式に従って相互作用又は変換する他の任意の基が挙げられるが、これらに限定されない、他の官能基に関しても提供できることが理解される。かかる相互作用及び変換としては、解離、会合、互変異性、加溶媒分解 (加水分解を含む)、溶媒和 (水和を含む)、プロトン化、及び脱プロトン化が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書ではこれに関連して更なる例を提供しないが、その理由は、所与の媒質中で生じるこれらの相互作用及び変換は、当業者に既知であるためである。

【0194】

別の例では、明確に双極性イオン形態で命名されていない場合でさえも、双極性イオンを形成することが既知である化合物に言及することにより、双極性イオン性化合物が本明細書に包含される。双極性イオン (複数可) 及びその同義語である双極性イオン性化合物 (複数可) などの用語は、周知であり、かつ定義された学名の標準的な集合の一部である、IUPAC によって承認されている標準的な名称である。これに関連して、双極性イオンという名称には、Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) dictionary of molecular entities によって、識別名称 CHEBI:27369 が割り当てられている。一般的に周知であるとおり、双極性イオン又は双極性イオン性化合物は、反対の符号の形式単位電荷を有する中性化合物である。これらの化合物は、時に「分子内塩」という用語で呼ばれる。他の文献ではこれら化合物を「両性イオン」と呼んでいるが、この後者の用語は更に他の文献では誤った名称とされている。具体例として、アミノエタン酸 (アミノ酸のグリシン) は、式、 H_2NCH_2COOH を有し、いくつかの媒体 (この場合、中性媒体) 中において双極性イオン⁺ $H_3NCH_2COO^-$ の形態で存在する。これら用語の既知の十分に確立された意味における、双極性イオン、双極性イオン性化合物、分子内塩、及び両性イオンは、いかなる場合においても当業者にそのように認識されるとおり、本発明の範囲内である。当業者によって認識されることになるあらゆる実施形態を命名する必要はないので、本発明の化合物に関連する双極性イオン性化合物の構造を本明細書には明示しない。しかし、これらも本発明の実施形態の一部である。所与の化合物の様々な形態に導く所与の媒質中における相互作用及び変換は、当業者に既知であるので、これに関連する更なる例を本明細書には提供しない。

【0195】

また、本明細書で与えられるいかなる式も、化合物の非標識形態に加えて同位体標識形態も表すことを意図する。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子に置換されていることを除いて本明細書で与えられる式で描写される構造を有する。本発明の化合物の中へと取り込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が挙げられる。かかる同位体標識化合物は、代謝研究 (好ましくは ^{14}C を用いる)、反応動態試験 (例えば、重水素 (すなわち、 D 若しくは 2H) ; 若しくはトリチウム (すなわち、 T 若しくは 3H) を用いる)、検出若しくは撮像技術 [陽電子放出断層撮影 (PET) 若しくは単光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT) など] (薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む)、又は患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F 又は ^{11}C 標識化合物は、PET 又は SPECT 検査に特に好適である場合がある。更に、より重い同位体、例えば重水素 (すなわち、 2H) などによる

10

20

30

40

50

置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えばインビボ半減期が長くなるかあるいは必要な投薬量が少なくなるなど、結果として特定の治療的利点が得られ得る。本発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般的に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下に説明するスキーム、又は実施例及び調製に開示する手順を実施することにより調製することができる。

【0196】

本明細書で与えられるいずれかの式に言及する場合、指定された変数に関する可能な種のリストからの特定の部分の選択は、他の箇所に現れる変数に関してその種の同じ選択を定義することを意図するものではない。言い換えれば、変数が2回以上現れる場合、指定されたリストからの種の選択は、特に指示がない限り、式中の他の箇所における同じ変数に関する種の選択とは無関係である。

10

【0197】

割り当て及び命名法に関する上述の解釈によれば、本明細書においてあるセットに明白に言及することは、化学的に意味がありかつ特に指示がない限り、かかるセットの各実施形態について独立して言及すること、並びに明白に言及されるセットのサブセットについて可能な実施形態の全てについて言及することを意味すると理解される。

【0198】

置換基の用語についての第1の例として、置換基 S^1 example が、 S_1 及び S_2 のうちの1つであり、置換基 S^2 example が、 S_3 及び S_4 のうちの1つである場合、これらの割り当ては、 S^1 example が S_1 であり、かつ S^2 example が S_3 である、 S^1 example が S_1 であり、かつ S^2 example が S_4 である、 S^1 example が S_2 であり、かつ S^2 example が S_3 である、 S^1 example が S_2 であり、かつ S^2 example が S_4 であるという選択肢、及びかかる選択肢のそれぞれの等価物によって与えられる本発明の実施形態を指す。したがって、より短い「 S^1 example が S_1 及び S_2 のうちの1つであり、 S^2 example が S_3 及び S_4 のうちの1つである」という用語は、限定としてではなく簡潔にするために本明細書に使用される。一般的表現で記述された置換基の用語についての上記の第1の例は、本明細書に記載する様々な置換基の割り当てを例示することを意味する。本明細書において与えられる置換基に関する前述の慣習は、適用可能な場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^f 、 R^g 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 HAL^1 、 n 、 X 、及び環 A などのメンバー、並びに本明細書に使用される任意の他の一般的な置換基記号にも及ぶ。

20

30

【0199】

更に、任意のメンバー又は置換基に関して2つ以上の割り当てが与えられる場合、本発明の実施形態は、独立して解釈することによりリストに挙げられている割り当て及びその相当物から作ることができる様々な組分けを含む。置換基の用語の第2の例として、置換基 S example が、 S_1 、 S_2 、及び S_3 のうちの1つであると本明細書に記載されている場合、この列挙は、 S example が S_1 である； S example が S_2 である； S example が S_3 である； S example が S_1 及び S_2 のうちの1つである； S example が S_1 及び S_3 のうちの1つである； S example が S_2 及び S_3 のうちの1つである； S example が S_1 、 S_2 及び S_3 のうちの1つである；並びに S example がこれらの選択肢のそれぞれのものの任意の等価物である、本発明の実施形態を指す。したがって、より短い「 S example が S_1 、 S_2 、及び S_3 のうちの1つである」という用語は、限定としてではなく簡潔にするために本明細書に使用される。一般的表現で述べた置換基の用語に関する上記の第2の例は、本明細書に記載される様々な置換基の指定を例示するためのものである。本明細書において与えられる置換基に関する前述の慣習は、適用可能な場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{d1} 、 R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^f 、 R^g 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 HAL^1 、 n 、 X 、及び環 A などのメンバー、並びに本明細書に使用される任意の他の一般的な置換基記号にも及ぶ。

40

【0200】

命名法「 C_{i-j} 」($j > i$)は、本明細書において、ある置換基のクラスに適用する場

50

合、 i 個以上 j 個以下の炭素メンバーの数の各々及び全てが独立して実現される本発明の実施形態を指すことを意味する。例として、 C_{1-4} という用語は、独立して、1 個の炭素メンバー (C_1) を有する実施形態、2 個の炭素メンバー (C_2) を有する実施形態、3 個の炭素メンバー (C_3) を有する実施形態、及び 4 個の炭素メンバー (C_4) を有する実施形態を指す。

【0201】

C_{n-m} アルキルという用語とは、直鎖であろうと分枝鎖であろうと、鎖内の炭素メンバーの総数 N が $n - N - m$ ($m > n$ である) を満たす、脂肪族鎖を指す。本明細書において言及される任意の二置換基は、かかる可能性の 2 つ以上が許容される場合、様々な結合可能性を包含することを意味する。例えば、二置換基 - A - B - (ただし、A - B) に対する言及は、本明細書では、A が第 1 の置換メンバーに結合しており、B が第 2 の置換メンバーに結合している二置換基を指し、また、A が第 2 の置換メンバーに結合しており、B が第 1 の置換メンバーに結合している二置換基も指す。

10

【0202】

本発明は、また、式 (I) (並びに式 (IA)、(IB)、(IC)、及び (ID)) の化合物、好ましくは上記のもの、及び本明細書に例示する特定の化合物の、医薬的に許容される塩、並びにかかる塩を使用する治療方法も含む。

【0203】

「医薬的に許容される」とは、連邦政府若しくは州政府の規制当局、又は米国以外の国では対応する機関によって承認されたか若しくは承認可能であることを意味するか、又は動物、より詳しくはヒトにおいて用いるために米国薬局方若しくは他の一般的に認識される薬局方に記載されていることを意味する。

20

【0204】

「医薬的に許容される塩」は、無毒性であるか、生物学的に耐容性であるか、又は別の方法で対象への投与に生物学的に適している、式 (I) (並びに式 (IA)、(IB)、(IC)、及び (ID)) によって表される化合物の遊離酸又は遊離塩基の塩を意味することを意図する。これは、親化合物の所望の薬理活性を保有しているべきである。一般的には、G. S. Paulekuhn, et al., 「Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database」, J. Med. Chem., 2007, 50: 6665 - 72、S. M. Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts」, J Pharm Sci., 1977, 66: 1 - 19 及び Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002 を参照されたい。医薬的に許容される塩の例は、薬理的に有効であり、かつ過度の毒性、刺激、又はアレルギー反応を伴わずに患者の組織と接触するのに好適な塩である。式 (I) (並びに式 (IA)、(IB)、(IC)、及び (ID)) の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、又は両方の種類の官能基を有し、したがって多くの無機塩基又は有機塩基、並びに無機酸及び有機酸と反応して、医薬的に許容される塩を形成し得る。

30

40

【0205】

医薬的に許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、プチン - 1, 4 - 二酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピ

50

オン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられる。

【0206】

式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物が塩基性窒素を含有する場合、所望の医薬的に許容される塩は、当該技術分野において利用可能な任意の好適な方法によって調製することができる。例えば、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、リン酸など)を用いた、又は有機酸(例えば、酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルピン酸、シュウ酸、グリコール酸、サルチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸(例えば、グルクロン酸若しくはガラクトン酸)、 α -ヒドロキシ酸(例えば、マンデル酸、クエン酸、若しくは酒石酸)、アミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタル酸若しくはグルタミン酸)、芳香族酸(例えば、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、又は桂皮酸)、スルホン酸(例えば、ラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸)、本明細書に例示するものなどの酸の任意の適合性混合物、並びに当該技術分野における通常の技術レベルを考慮して等価物又は許容される代替物とみなされる他の任意の酸及びその混合物を用いた遊離塩基の処理である。

【0207】

式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物がカルボン酸又はスルホン酸などの酸である場合、任意の好適な方法、例えば、無機塩基又は有機塩基、例えばアミン(一級、二級、又は三級)、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、本明細書に例として与えられるものなどの塩基の任意の相溶性混合物、並びに当該技術分野における通常の技術レベルを考慮して等価物又は許容できる代替物とみなされる他の任意の塩基及びその混合物で遊離酸を処理することによって、所望の医薬的に許容される塩を調製することができる。好適な塩の具体例には、アミノ酸、例えばN-メチル-D-グルカミン、リジン、コリン、グリシン及びアルギニン、アンモニア、炭酸塩、重炭酸塩、一級、二級、及び三級アミン及び環状アミン、例えばトロメタミン、ベンジルアミン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、及びピペラジンから生じさせた有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムから生じさせた無機塩が挙げられる。

【0208】

また、本発明は、式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及びかかる医薬的に許容されるプロドラッグを用いる治療方法に関する。「プロドラッグ」という用語は、対象に投与した後に化学的又は生理学的プロセス、例えば加溶媒分解又は酵素による開裂により、又は生理学的条件下で、インビボで当該化合物を生じる(例えばプロドラッグを生理学的pHにすると式(I)の化合物に変換される)指定化合物の前駆体を意味する。「医薬的に許容されるプロドラッグ」とは、無毒性であり、生物学的に耐受性であり、かつ別の方法で対象への投与に生物学的に適しているプロドラッグである。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の例示的な手順は、例えば、「Design of Prodrugs」, Ed. H. B. Undgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0209】

例示的なプロドラッグとしては、式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物の遊離アミノ基、ヒドロキシル基、又はカルボン酸基とアミド結合又はエステル結合を通じて共有結合しているアミノ酸残基又は2つ以上(例えば2つ、3つ、若しくは4つ)のアミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物が挙げられる。アミノ酸残基の例としては、一般に3文字記号によって表記される天然に存在する20個のアミノ酸に加えて、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシ

10

20

30

40

50

ン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンが挙げられる。

【0210】

例えば、式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の構造の遊離カルボキシル基を、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することにより、更なる種類のプロドラッグを生成してもよい。アミドの例としては、アンモニア、一級C₁~6アルキルアミン及び二級ジ(C₁~6アルキル)アミンから誘導されるものが挙げられる。二級アミンとしては、5員若しくは6員のヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環部分が挙げられる。アミドの例としては、アンモニア、C₁~3アルキル一級アミン、及びジ(C₁~2アルキル)アミンから誘導されるものが挙げられる。本発明のエステルの例としては、C₁~7アルキル、C₅~7シクロアルキル、フェニル、及びフェニル(C₁~6アルキル)エステルが挙げられる。好ましいエステルとしては、メチルエステルが挙げられる。また、プロドラッグは、Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130に概説されているものなどの手順に従って、遊離ヒドロキシ基を、半コハク酸エステル、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含む基を用いて誘導体化することによっても調製することもできる。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバメート誘導体もプロドラッグを生じさせる場合がある。ヒドロキシ基の炭酸塩誘導体、スルホン酸エステル、及び硫酸エステルもプロドラッグを提供する場合がある。また、(アシルオキシ)メチル及び(アシルオキシ)エチルエーテル(アシル基は、1つ以上のエーテル、アミン若しくはカルボン酸官能基で任意に置換されているアルキルエステルであってもよく、又はアシル基は、上記のアミノ酸エステルである)としてヒドロキシ基を誘導体化することも、プロドラッグを生じさせるために有用である。この種のプロドラッグは、Robinson et al., J. Med. Chem. 1996, 39(1), 10-18に記載のとおり調製されてもよい。また、遊離アミンも、アミド、スルホンアミド又はホスホンアミドとして誘導体化することができる。これらのプロドラッグ部分の全ては、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基を含む基を組み込んでもよい。

【0211】

また、本発明は、本発明の方法で用いられてもよい式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物の医薬として活性な代謝産物にも関する。「医薬として活性な代謝産物」とは、式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物又はその塩の、体内における代謝の薬理的に活性のある産物を意味する。化合物のプロドラッグ及び活性な代謝物は、当該技術分野で既知であるか又は利用可能な常法を用いて決定することができる。例えば、Bertolini, et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86(7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985)、及びLarsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照されたい。

【0212】

本発明の式(I) (並びに式(IA)、(IB)、(IC)、及び(ID))の化合物、並びにその医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるプロドラッグ、及び医薬として活性な代謝産物は、本発明の方法においてNR2B受容体の調節因子として有用である。この化合物は、かかる調節因子として、アンタゴニスト、アゴニスト、又はインバースアゴニストとして作用することができる。「調節因子」という用語は、阻害剤及び活性化剤の両方を包含し、ここで、「阻害剤」は、NR2B受容体の発現又は活性を低下させるか

、防止するか、不活性にするか、脱感作させるか、又は下方制御する化合物を指し、「活性化剤」は、NR2B受容体の発現又は活性を増加させるか、活性化させるか、促進するか、感作させるか、又は上方制御する化合物である。

【0213】

本明細書で使用するとき、「治療する」又は「治療」という用語は、NR2B受容体活性を調節することによって治療的又は予防的な利益をもたらす目的で、本発明の活性薬剤又は組成物を対象に投与することを指すことを意図する。治療は、NR2B受容体活性の調節によって媒介される疾患、障害、若しくは状態、又はかかる疾患、障害、若しくは状態の1つ若しくは2つ以上の症状を回復に向かわせること、軽減すること、緩和すること、進行を阻害すること、重症度を低下させること、又は予防することを含む。用語「対象」は、かかる治療を必要としている哺乳動物患者、例えばヒトを指す。

10

【0214】

したがって、本発明は、本明細書に記載される化合物を使用して、NR2B受容体活性によって媒介される疾患、障害、若しくは状態、例えば、うつ病、軽躁病、躁病、及び混合形態のI型双極性障害；II型双極性障害；うつ病性障害、例えば単発性うつ病エピソード又は反復性大うつ病性障害、小うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、産後発症のうつ病性障害、重篤気分調節症、精神病症状を伴ううつ病性障害など；循環気質、気分変調、躁うつ寛解期；及び月経前不快気分障害などの持続性気分障害；不安障害、全般性不安障害、広場恐怖を伴う又は伴わないパニック障害、限局性恐怖症、社会不安障害、慢性不安障害；強迫性障害；外傷後ストレス障害（PTSD）などの重篤なストレスに対する反応及び適応障害；他の神経性障害、例えば、非人格化-現実感喪失症候群；アスペルガー症候群及びレット症候群、精神遅滞及び常同運動に関連する自閉症性障害、小児自閉症、並びに過活動障害、特定の運動機能発達障害、特定の学習技能発達障害を含むが、これらに限定されない、広汎性発達障害；出産後（産後）うつ病及び出産前うつ病；神経性食欲不振、神経性過食症、異食症、及び過食性障害を含むが、これらに限定されない、摂食障害；パーキンソン病；第2のパーキンソニズム、例えば、脳炎後パーキンソニズム；他の障害に包含されるパーキンソニズム；レビー小体病；大脳基底核の変性疾患；振戦、本態性振戦及び薬物誘発性振戦、筋クローヌス性、舞蹈病及び薬物誘発性舞蹈病、薬物誘発性チック及び器質因性チック、薬物誘発性急性ジストニア、薬物誘発性遅発性ジスキネジア、エルドーパ誘発性ジスキネジアを含むが、これらに限定されない、他の錐体外路障害及び運動障害；神経遮断薬悪性症候群（NMS）、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、神経遮断薬誘発性早発性又は急性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性アカシジア、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性振戦を含むが、これらに限定されない、神経遮断薬誘発性運動障害；脚不穩症候群、スティッフマン症候群；限局性ジストニア、多発性限局性若しくは分節性ジストニア、捻転ジストニア、半球状、全身性、及び遅発性ジストニア（精神薬理学薬物により誘発されるもの）を含むが、これらに限定されない、ジストニアと診断された対象、又はこれらを患う対象を治療する方法に関する。限局性ジストニアとしては、頸部ジストニア（斜頸）、眼瞼痙攣（眼瞼の痙攣）、四肢ジストニア（書痙のような四肢の痙攣）、顎口腔ジストニア、及び痙攣性発声障害（声帯の痙攣）；局部的発症の発作を伴う局在関連（限局性）（部分的）特発性てんかん及びてんかん症候群、単純部分発作を伴う局在関連（限局性）（部分的）症候性てんかん及びてんかん症候群、複雑部分発作を伴う局在関連（限局性）（部分的）症候性てんかん及びてんかん症候群、乳児期のミオクローヌステんかん、新生児痙攣（家族性）、小児欠神てんかん（ピクノレプシー）、覚醒時大発作を伴うてんかん、欠神てんかん、ミオクローヌステんかん（衝動的な小発作）、並びに非特異的な無緊張発作、間代発作、ミオクローヌス発作、強直性発作、強直間代性てんかん発作を含むが、これらに限定されない、全般性特発性てんかん及びてんかん症候群を含むてんかん；ミオクローニ欠神てんかん、ミオクローヌス性失立発作てんかん、乳児痙攣てんかん、レノックス・ガストー症候群、サラーム発作、症候性早期ミオクローニ脳症、ウエスト症候群、小発作及び大発作；てんかん重積状態；持続性身体表現性障害；急性、慢性、及び慢性難治性疼痛、頭

20

30

40

50

痛；背痛、歯痛、腹痛、腰痛、関節痛を含むが、これらに限定されない、生理学的経過及び身体疾患に関連する急性及び慢性疼痛；リウマチ、筋肉痛、神経痛及び線維筋痛を含むが、これらに限定されない、筋骨格系及び結合組織の疾病に関連する急性及び慢性疼痛；神経、神経根及び叢障害（例えば、三叉神経痛、带状疱疹後神経痛、疼痛を伴う幻肢症候群、手根管症候群、座骨神経の病変、糖尿病性単神経障害）に関連する急性及び慢性疼痛；末梢神経系の多発性神経障害及び他の障害（例えば、遺伝性及び特発性神経障害、炎症性多発性神経障害、薬物、アルコール又は毒剤により誘発される多発性神経障害、腫瘍性疾患における多発性神経障害、糖尿病性多発性神経障害）に関連する急性及び慢性疼痛；並びに急性神経変性、例えば卒中、びまん性及び局所性の脳損傷、硬膜外出血、硬膜下出血、及びくも膜下出血などの頭蓋内脳損傷、並びに慢性神経変性、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、多発性硬化症、及びALSなど；くも膜下出血、脳内出血、及び他の非外傷性頭蓋内出血、脳梗塞、卒中、前大脳動脈並びに大脳動脈の閉塞及び狭窄（脳梗塞に帰結しないもの）、大脳動脈解離、脳動脈瘤、脳動脈硬化、進行性血管性白質脳症、高血圧性脳症、頭蓋内静脈系の非化膿性血栓症、脳動脈炎、脳アミロイド血管症、並びに脳血管疾患の後遺症；緑内障及び他の神経障害；認知症、血管性認知症、レビー小体認知症、前頭側頭型認知症、及びHIV認知症；めまい及び眼振；耳鳴り；精神神経性全身性エリテマトーデス；重篤気分調節症；統合失調症スペクトラム障害；並びに睡眠／覚醒障害であると診断されたか、又はこれらの疾患、障害、若しくは状態に罹患している対象を、治療する方法に関する。特定の実施形態では、本発明に従って治療することができる対象は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、及び双極性障害であると診断されたか、又はこれらに罹患している。

10

20

【0215】

本発明による治療方法では、かかる疾患、障害、若しくは状態に罹患しているか又はそれと診断された対象に、本発明による有効量の薬剤を投与する。「有効量」とは、指定された疾病、疾患、又は状態に対するかかる治療を必要とする患者において、所望の治療的又は予防的効果を概ねもたらすのに十分な量又は十分な用量を意味する。本発明の化合物の有効量又は用量は、モデル化、用量漸増試験、又は臨床試験などの常法によって、並びに日常的な要因、例えば、投与又は薬物送達の形態又は経路、化合物の薬物動態、疾患、障害、又は状態の重篤度及び経過、対象が以前に受けていたか又は現在受けている治療、対象の健康状態及び薬物に対する応答、並びに治療する医師の判断を考慮することによって確定されてもよい。用量の例は、単回又は分割投薬量単位（例えば1日2回、1日3回、1日4回）で対象の体重1kg当たり化合物約0.001～約200mg/日、好ましくは約0.05～100mg/kg/日、又は約1～35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合では、好適な投薬量の例示的な範囲は、約0.05～約7g/日又は約0.2～約2.5g/日である。

30

【0216】

患者の疾患、障害、又は状態が改善されたら、用量を予防的又は維持的治療用に調整してもよい。例えば、投薬量若しくは投与頻度、又はこれらの両方を、症状の関数として、所望される治療又は予防効果が維持されるレベルまで低減してもよい。当然のことながら、症状が適切なレベルまで緩和された場合は、治療を停止してもよい。しかしながら、症状が再発した場合、患者は、長期的な間欠的治療を必要とすることがある。

40

【0217】

加えて、本発明の活性薬剤を、上記状態の治療において追加の活性成分と組み合わせて使用することも可能である。例えば、追加の活性成分は、表1（並びに表2、及び表3）の化合物の活性薬剤とは別個に同時投与してもよいし、又はかかる薬剤と共に本発明による医薬組成物中に含めてもよい。例示的な実施形態では、追加の活性成分は、NR2B活性によって媒介される状態、障害、又は疾患の治療において有効であることが既知であるか、又は有効であることが発見された成分であり、例えば別のNR2B調節因子、又は特定の状態、障害、又は疾患に関連する別の標的に対して活性な化合物である。この組み合わせは、（例えば、本発明による活性薬剤の効力若しくは有効性を高める化合物を組み合

50

わせに含めることによって)有効性を増大させる、1つ以上の副作用を減少させる、又は本発明による活性薬剤の必要用量を減少させる機能を果たし得る。

【0218】

本発明の活性薬剤を、単独で、又は1つ以上の追加の活性成分と併用して使用して、本発明の医薬組成物が調合される。本発明の医薬組成物は、(a)本発明による少なくとも1つの活性剤(例えば、特定の疾患、障害、又は医学的状態を治療するための有効量)と、(b)医薬的に許容される賦形剤と、を含むことができる。

【0219】

「医薬的に許容される賦形剤」は、薬理的組成物に添加されるか、又はそうでない場合、薬剤の投与を容易にするビヒクル、担体又は希釈剤として使用され、かつその薬剤と相溶する、不活性な物質などの、非毒性の生物学的に許容性のある、あるいはそうでない場合対象に投与するのに生物学的に好適な物質を指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び様々な種類のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0220】

1つ以上の投薬量単位の活性薬剤を含有する医薬組成物の送達形態は、好適な医薬賦形剤及び当業者に既知であるか又は利用可能になっている配合技法を使用して、調製することができる。この組成物は、本発明の方法において、好適な送達経路、例えば、経口、非経口、直腸内、局所、若しくは眼経路によって、又は吸入によって投与してもよい。

【0221】

調製物は、錠剤、カプセル剤、サッシェ剤、糖衣錠、粉剤、顆粒剤、トローチ剤、再構成用粉剤、液体調製物、又は座薬の形態であってもよい。好ましくは、この組成物は、静脈内注射、局所投与、又は経口投与用に処方される。

20

【0222】

経口投与の場合、本発明の化合物は、錠剤若しくはカプセルの形態で、又は溶液、乳剤、若しくは懸濁剤として提供することができる。経口組成物を調製するために、この化合物は、例えば、1日当たり約0.05~約100mg/kg、1日当たり約0.05~約35mg/kg、又は1日当たり約0.1~約10mg/kgの投薬量を生じるように処方されてもよい。例えば、1日当たり約5mg~5gの合計日投薬量は、1日当たり1回、2回、3回、又は4回投与することによって達成されてもよい。

30

【0223】

経口錠剤は、医薬的に許容される賦形剤、例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤と混合された本発明による化合物を含んでもよい。好適な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム及びリン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。例示的な経口用液体賦形剤としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げられる。デンプン、ポリビニルピロリドン(PVP)、グリコール酸ナトリウムデンプン、微結晶セルロース、及びアルギン酸は、好適な崩壊剤である。結合剤としては、デンプン及びゼラチンを挙げることができる。潤滑剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。必要に応じて、錠剤をモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの物質でコーティングして、消化管内での吸収を遅延させてもよく、又は腸溶コーティングでコーティングしてもよい。

40

【0224】

経口投与用カプセルとしては、ハードゼラチンカプセル及びソフトゼラチンカプセルが挙げられる。ハードゼラチンカプセルを調製するために、本発明の化合物を、固体、半固体、又は液体の希釈剤と混合してもよい。ソフトゼラチンカプセルは、本発明の化合物を水、ピーナツ油若しくはオリーブ油などの油、流動パラフィン、短鎖脂肪酸のモノグリセリドとジグリセリドとの混合物、ポリエチレングリコール400、又はプロピレングリコールと混合することによって調製してもよい。

50

【0225】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳剤、又はシロップ剤の形態であってもよく、あるいは使用前に水若しくは他の好適なビヒクルで再構成するために、凍結乾燥させてもよく、又は乾燥製品として提示してもよい。かかる液体組成物は、任意に、医薬的に許容される賦形剤、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）；非水性ビヒクル、例えば、油（例えば、アーモンド油又は分留ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコール又は水；保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル若しくは p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、又はソルビン酸）；レシチンなどの湿潤剤；及び必要に応じて着香剤又は着色剤を含有していてもよい。

10

【0226】

また、本発明の活性剤は、非経口経路によって投与されてもよい。例えば、上記の組成物を、直腸内投与のために坐剤として処方してもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内、又は皮下経路を含む非経口用途の場合、本発明の化合物は、適切な pH 及び等張性に緩衝された滅菌水溶液若しくは懸濁液、又は非経口的に許容される油中で提供されてもよい。好適な水性ビヒクルとしては、リンガー液及び等張性塩化ナトリウムが挙げられる。かかる形態は、アンプル又は使い捨て注射装置などの単位用量形態、適切な用量を引き抜くことができるバイアルなどの多用量形態、又は注射可能な製剤を調製するために使用できる固体形態若しくは予濃縮物で提示されることになる。具体的な注入用量は、数分～数日の範囲の期間で注入される、医薬的担体と混合した化合物の約 1 ~ 1000 µg / kg / 分の範囲とすることができる。

20

【0227】

局所投与の場合、この化合物を、ビヒクルに対して約 0.1% ~ 約 10% の薬物の濃度で医薬的担体と混合してもよい。本発明の化合物を投与する別の形態は、経皮送達を行うためにパッチ製剤を利用してもよい。

【0228】

代替的に、本発明の化合物を、経鼻又は経口経路を介した吸入によって、例えば、好適な担体も含有する噴霧製剤による本発明の方法で投与してもよい。

【0229】

次に、本発明の方法において有用な例示的な化合物を、以下のそれらの一般的調製についての例示的な合成スキーム及びそれに続く具体例を参照することによって説明する。本明細書における様々な化合物を得るためには、最終的に所望される置換基が、適宜保護を行って又は行わずに、反応スキームを通じて保持され、所望される生成物が得られるように、出発材料を好適に選択することができることを、当業者であれば理解するであろう。あるいは、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを通じて保持され、かつ所望される置換基で適宜置換され得る、好適な基を用いることが必要な場合があるか、又は望ましい場合がある。特に明記されない限り、変数は、式 (I) を参照して上で定義したとおりである。反応は、溶媒の融点と還流温度との間、好ましくは 0 と溶媒の還流温度との間で実施することができる。反応は、従来の加熱又はマイクロ波加熱を用いて加熱されてもよい。反応は、密閉圧力容器内で溶媒の通常の還流温度より高い温度で実施されてもよい。

30

40

【0230】

本明細書で使用される略語及び頭字語は以下のとおりである。

【0231】

50

【表 3 - 1】

表 3.

用語	頭字語
アセトニトリル	ACN
水性	aq
気圧	atm
n-ブタノール	n-BuOH
tert-ブチルカルバモイル	Boc
ブロード	br
珪藻土	Celite(登録商標)
(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ -モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート	COMU
ジクロロメタン	DCM
ジイソプロピルエチルアミン	DIPEA、DIEA、又は ヒューニツヒ塩基
4-ジメチルアミノピリジン	DMAP
N, N-ジメチルホルムアミド	DMF
ジメチルスルホキシド	DMSO
1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	dppf
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	EDCI、EDAC、又は EDC
ジエチルエーテル	エーテル、Et ₂ O
酢酸エチル	EtOAc、又はEA
エタノール	EtOH
エレクトロスプレーイオン化	ESI
順相シリカゲルクロマトグラフィー	FCC
グラム	g
時間	h
1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5- b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩	HATU
N, N, N', N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	HBTU
ヒドロキシベンゾトリアゾール	HOBt
高圧液体クロマトグラフィー	HPLC
ヘルツ	Hz
イソプロピルアルコール	iPrOH、IPA
液体クロマトグラフィー及び質量分析	LCMS
リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	LHMDS
モル	M
質量電荷比	m/z
メタノール	MeOH
ミリグラム	mg
分	min
ミリリットル	mL
マイクロリットル	μL
ミリモル	mmol
質量分析	MS
正常	N
核磁気共鳴	NMR
パラジウム(II)ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロリド	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	Pd(PPh ₃) ₄
トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	Pd ₂ (dba) ₃

10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

50

【表 3 - 2】

(表 3 の続き)

用語	頭字語
[1, 1' -ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	PdCl ₂ (dtbpf) 又は Pd(dtbpf) ₂ Cl ₂
[1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	PdCl ₂ (dppf) 又は Pd(dppf) ₂ Cl ₂
酢酸パラジウム(II)	Pd(OAc) ₂
百万分率	ppm
沈殿物	ppt
ポリテトラフルオロエチレン	PTFE
保持時間	R _t
室温	rt
飽和	sat
超臨界液体クロマトグラフィー	SFC
温度	T
トリエチルアミン	TEA
トリフルオロ酢酸	TFA
テトラヒドロフラン	THF
薄層クロマトグラフィー	TLC
基質1グラム当たりの溶媒の体積(ミリリットル)	V、又は体積
4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントテン	キサントホス

10

20

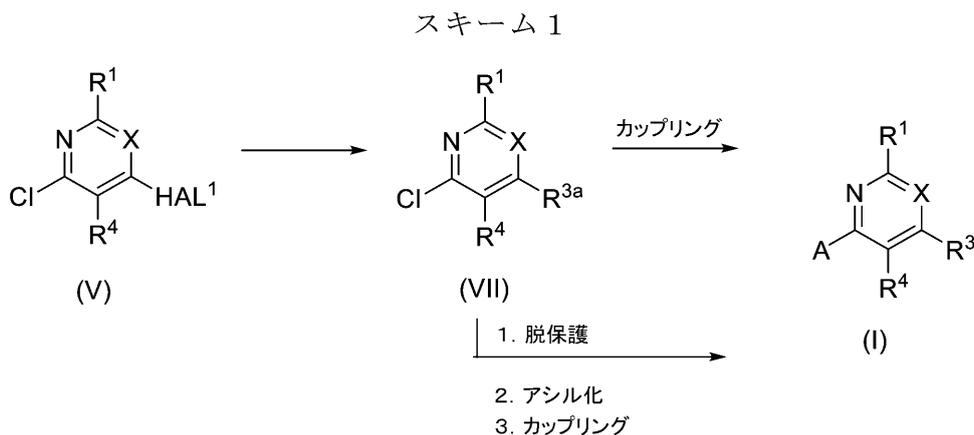
【0233】

調製例

次に、本発明の方法において有用な例示的な化合物を、以下のその一般的調製についての例示的な合成スキーム及び以下の具体例を参照することによって説明する。

【0234】

【化71】



30

【0235】

スキーム 1 によると、式 (VII) の化合物は、式 (V) の化合物 [式中、HAL 1 は、Cl、F、又は I であり、R¹ は、H、C₁ ~ 4 アルキル、又は CH₂OH であり、X は、N 又は C - R² であり (式中、R² は、H 又は F であり、R⁴ は、H 又は CH₃ である)] の化合物から、任意に置換されたアルキル - アミン又は置換された 4 ~ 8 員環状、橋状、又はスピロ環状アミン、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンなど、例えば、DIPEA、TEA などの塩基と、N - BuOH、EtOH、THF などの溶媒中、80 ~ 160 の範囲の温度で、マイクロ波又は従来の加熱を用いて、約 30 分 ~ 48 時間反応させ、式 (VII) の化合物 (式中、R^{3a} は、任意に置換されたアルキル - アミン又は置換された 4 ~ 8 員環、橋状、又はスピロ環状アミンである) を提供することによって調製される。

40

50

【0236】

式(VII)の化合物(式中、 R^{3a} は、置換アルキル-アミン又は置換された4~8員の環状、橋状、又はスピロ環状アミン、例えば、tert-ブチル((3S, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート、tert-ブチル2, 6-ピリジン[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートなど(保護基は、例えばtert-ブチルカルバメートなどの好適な窒素保護基である)は、当業者に既知の条件下で脱保護される。例えば、窒素保護基の脱保護は、DCMなどの好適な溶媒中で、例えば、TFA、HClなどの酸と反応させることによって達成される。脱保護アミン部分は、当業者に既知の条件を用いて、例えば、無水酢酸、例えばDMAPなどの触媒を用いて、ピリジンなどの好適な溶媒中で、室温で、10~24時間アセチル化される。また、例えば、塩化アセチル、炭酸ナトリウムなどの塩基を、THF/水などの好適な溶媒中で用いるアセチル化条件が使用されてもよい。 R^{3a} アミン部分は、金属媒介クロスカップリングの前又はカップリング後のいずれかで脱保護及びアセチル化することができる。

10

【0237】

式(VII)の化合物を、金属媒介クロスカップリング反応中で反応させて、式(I)の化合物(式中、Aは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、及び $(C=O)CH_3$ から独立して選択される1~3個の置換基で置換されたフェニルである)を提供する。例えば、式(VII)の化合物を、パラジウム触媒、例えば、 $PdCl_2(dtbpf)$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ などの存在下で、DPPFなどの配位子、例えば、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 、水性 Na_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 などの塩基を添加するか又は添加せず、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、DMF、水、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で、マイクロ波又は従来の加熱を用いて、60~180の範囲の温度で、約30分~16時間にわたって好適に置換された市販の、又は合成的に入手可能なアリアルボロン酸、ボロン酸エステルなどと反応させて、式(I)の化合物を提供する。

20

【0238】

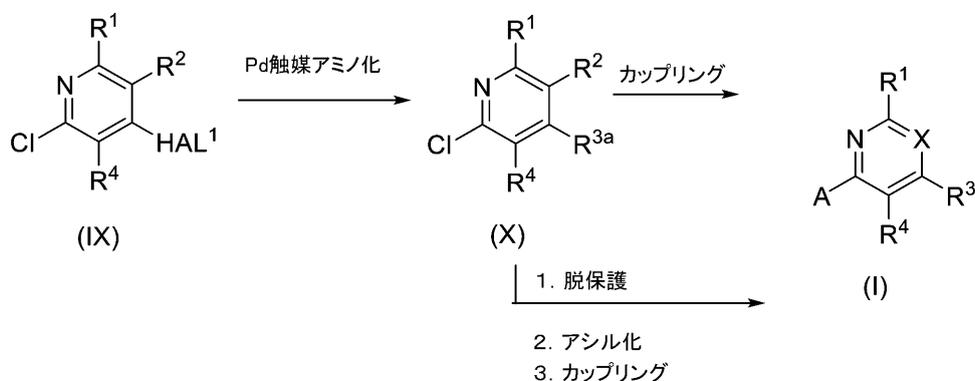
R^{3a} アミン部分は、金属媒介クロスカップリングの前又はカップリング後のいずれかで脱保護及びアセチル化することができる。

【0239】

30

【化72】

スキーム2



40

【0240】

スキーム2に従い、式(IX)(式中、 R^1 は、Hであり、 HAL^1 は、Iであり、 R^2 は、H又はFであり、 R^4 はHである)を、任意に置換されたアルキル-アミン又は置換された4~8員環、橋状、又はスピロ環状アミン、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンなどと、ハロゲン化ヘテロアリアル Pd触媒アミノ化条件下で反応させる。例えば、2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジンを、例えば、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ などのパラジウム触媒、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9

50

, 9 - ジメチルキサントテン (キサントホス)、又は (±) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (rac-BINAP) などの配位子、例えば、Cs₂CO₃、LHMDS、NaOtBu、K₃PO₄ などの塩基の存在下で、トルエン、THF、DMF、ジオキサン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で、マイクロ波又は従来の加熱を用いて、80 ~ 150 の範囲の温度で、0.5 時間 ~ 18 時間、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドなどの置換 4 ~ 8 員環状、橋状、又はスピロ環状アミンと反応させ、式 (X) の化合物を提供する。

【0241】

その後、適切に置換された市販の又は合成的に入手可能なアリールボロン酸、ボロン酸エステルとの前に記載された条件下でのカップリングにより、式 (I) の化合物を提供する。例えば、N - (1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドを、パラジウム触媒 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [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 (RuPhos Pd G3)、Cs₂CO₃ などの塩基の存在下で、(4 - (ジフルオロメチル) フェニル) ボロン酸と、ジオキサン中、100 で 16 時間反応させて、式 (I) の化合物を提供する。

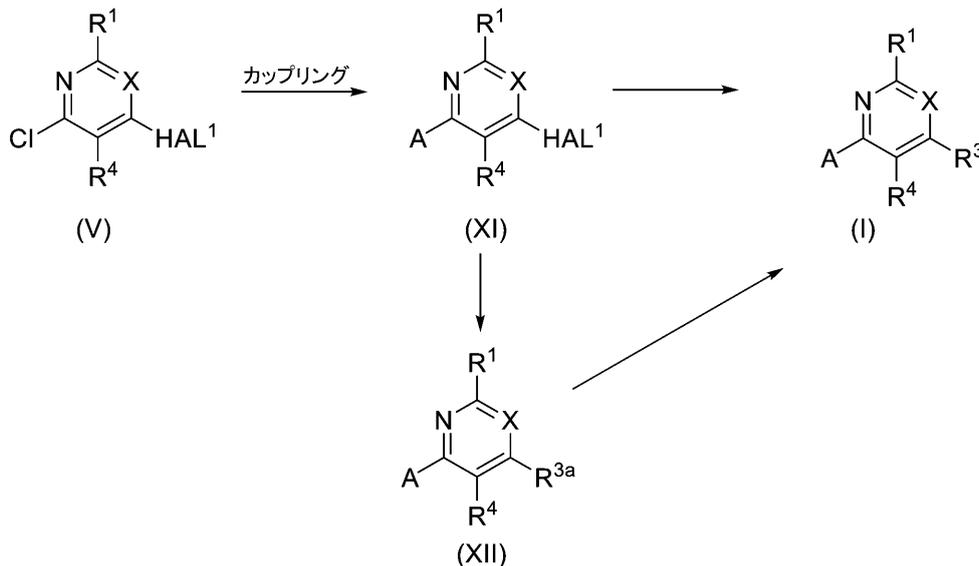
【0242】

R^{3a} アミン部分は、金属媒介クロスカップリングの前又はカップリング後のいずれかで脱保護及びアセチル化することができる。

【0243】

【化73】

スキーム 3



【0244】

スキーム 3 によれば、式 (XI) の化合物は、式 (V) の化合物 (式中、HAL¹ は、Cl 又は F であり、R¹、R⁴、及び X は、態様 1 で定義されたとおりである) と、好適に置換された市販の又は合成的に入手可能なアリールボロン酸、ボロン酸エステルとから、前に記載されたように、金属媒介クロスカップリング反応を用いて調製される。式 (I) (並びに式 (XII) の化合物) の化合物は、前に記載の条件を用いて、式 (XI) の化合物、例えば DIPEA、NaH などの塩基、及び tert - ブチル ((1, 4 - シス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメート、任意に置換されたアルキル - アミン又は置換された 4 ~ 8 員環状、橋状、又はスピロ環状アミンの化合物から調製される。

【0245】

式 (I) の化合物は、当業者に周知である、カップリング反応などの従来のアミド結合

形成技術下で、式 (XII) の化合物 [式中、 R^{3a} は、更に生成することができる官能基を有する、アルキル - アミン又は 4 ~ 8 員環状、橋状、又はスピロ環状アミンである (例えば、 R^{3a} は、 CO_2H で置換されたピロリジン、及び NH_2 で置換されたピペリジンである)] から調製される。

【 0 2 4 6 】

例えば、式 (XII) の化合物 (式中、 R^{3a} は、 NH_2 で置換されたピペリジンである) の反応物は、3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン酸、シクロプロパンカルボン酸などの好適な酸と、例えば、COMU、HBTU、HATU などの好適なカップリング剤と、DCM、THF、DMF などの好適な溶媒中、場合により、三級アミン、例えば、N - メチルモルホリン、N - エチルジイソプロピルアミン (DIEA、DIPEA)、又はトリエチルアミン (TEA) の存在下で、約 0 ~ 室温の範囲の温度で反応されて、式 (I) の化合物を提供する (式中、 R^3 は、シクロプロパンカルボキサミド、又はプロパンアミドで置換されたピペリジンである)。同様の方法で、式 (XII) の化合物 (式中、 R^{3a} は、 CO_2H で置換されたピロリジンである) は、メチルアミンなどの好適なアミンと、例えば、COMU、HBTU、HATU などの好適なカップリング剤と、約 0 から室温の範囲の温度で、DCM、THF、DMF などの好適な溶媒中、場合により、三級アミン、例えば、N - メチルモルホリン、N - エチルジイソプロピルアミン (DIEA、DIPEA)、又はトリエチルアミン (TEA) の存在下において反応させることにより、式 (I) 化合物 (式中、 R^3 は、N - メチル - ピロイン - 3 - カルボキサミドである) を提供する。

10

20

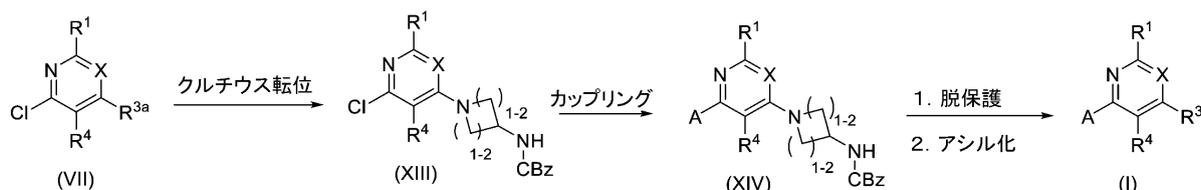
【 0 2 4 7 】

R^{3a} アミン部分は、金属媒介クロスカップリングの前又はカップリング後のいずれかで脱保護及びアセチル化することができる。

【 0 2 4 8 】

【 化 7 4 】

スキーム 4



30

【 0 2 4 9 】

スキーム 4 に従って、当業者に既知の条件を用いて、式 (VII) の化合物にクルチウス転位を受けさせて、式 (XIII) の化合物を提供する。例えば、式 (VII) の化合物 (式中、 R^1 及び R^4 は、H であり、 R^{3a} は CO_2H で置換されたアゼチジンである) を、トルエンなどの好適な溶媒中、約 70 の温度でジフェニルホスホラジン (DPPA) と反応させて、イソシアネート中間体を形成する。イソシアネート中間体を、更にベンジルアルコールと、約 90 の温度で 16 ~ 20 時間反応させて、式 (XIII) の Cbz 保護化合物を提供する。前述のような金属媒介クロスカップリング反応を用いる、式 (XIII) の化合物と、好適に置換された市販の又は合成的に入手可能なアリールボロン酸、ボロン酸エステルとのカップリングによって、式 (XIV) の化合物を提供する。式 (I) の化合物は、式 (XIV) の化合物から 2 工程で調製される。第 1 の工程では、式 (XIV) の化合物の Cbz 脱保護が、水素化条件を用いて達成される。第 2 の工程では、前に記載したアセチル化条件を用いる脱保護アミンのアセチル化が、式 (I) の化合物を提供する。

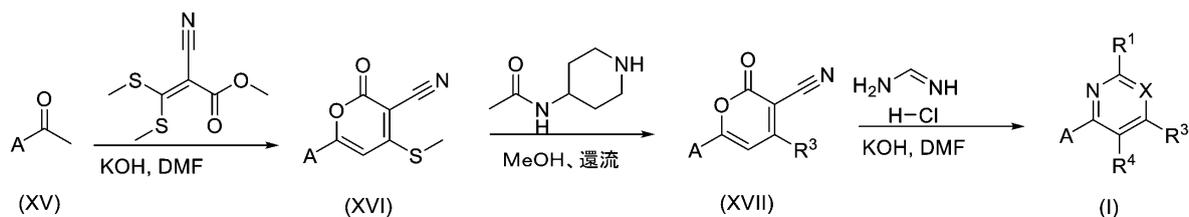
40

【 0 2 5 0 】

50

【化 7 5】

スキーム 5



【0251】

10

スキーム 5 によると、メチル 2 - シアノ - 3 , 3 - ビス (メチルチオ) アクリレートは、式 (XV) の芳香族ケトン (式中、A は、態様 1 で定義されるように、1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル環である)、KOH などの塩基で、例えば DMF などの好適な溶媒中で処理され、式 (XVI) のアリール - 2 - ピラノン化合物を提供する。式 (XVI) の化合物のピラノン環上のメチルチオ基は、例えば、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドなどの好適な二級アミン求核試薬で、例えば、MeOH などの好適な溶媒中で容易に置換され、式 (XVII) の化合物を提供する。式 (XVII) の化合物を、ホルムアミド塩酸塩、例えば、KOH、TEA などの塩基と、DMF などの好適な溶媒中で、高温にて反応させて、式 (I) のピリジン化合物を提供した。

【0252】

20

当業者に既知の方法を用いて、式 (I) の化合物をその対応する塩に変換してもよい。例えば、式 (I) のアミンを、Et₂O、CH₂Cl₂、THF、MeOH、クロロホルム、又はイソプロパノールなどの溶媒において、トリフルオロ酢酸、HCl、又はクエン酸で処理すると、対応する塩形態が得られる。あるいは、逆相 HPLC 精製条件の結果としてトリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩が得られる。式 (I) の化合物の医薬的に許容される塩の結晶質形態は、極性溶媒 (極性溶媒の混合物及び極性溶媒の水性混合物を含む) 又は非極性溶媒 (非極性溶媒の混合物を含む) から再結晶化させることによって、結晶質形態で得られてもよい。

【0253】

30

本発明による化合物が少なくとも 1 つのキラル中心を有する場合、結果としてそれらは鏡像異性体として存在してもよい。化合物が 2 つ以上のキラル中心を有する場合、それらはジアステレオマーとして追加的に存在し得る。かかる異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

【0254】

上述のスキームに従って調製される化合物は、形態特異的合成によって、又は分解によって、単一の鏡像異性体などの単一の形態として得ることができる。あるいは、上述のスキームに従って調製される化合物は、ラセミ (1 : 1) 又は非ラセミ (1 : 1 ではない) 混合物などの様々な形態の混合物として得られてもよい。鏡像異性体のラセミ及び非ラセミ混合物が得られる場合、当業者に既知の従来単離方法、例えば、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、ジアステレオマー塩形成、ジアステレオマー付加体への誘導體化、生体内変換、又は酵素による変換などを用いて、単一の鏡像異性体を単離することができる。位置異性体混合物又はジアステレオマー混合物が得られる場合、適用可能であるなら、従来方法、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化などを用いて単一の異性体を分離してもよい。

40

【0255】

以下の具体的な実施例は、本発明及び様々な好ましい実施形態を更に例示するために提供される。

【実施例】

【0256】

以下の実施例に記述する化合物及び対応する分析データを得る際、特に指示しない限り

50

、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【0257】

特に記載がない限り、反応混合物は窒素雰囲気下、室温 (r t) で磁気的に攪拌した。溶液を「乾燥させる」場合、一般的に Na_2SO_4 又は MgSO_4 などの乾燥剤で乾燥させた。混合物、溶液、及び抽出物を「濃縮する」場合、典型的には減圧下においてロータリーエバポレーターで濃縮した。マイクロ波照射条件下での反応は、Biotage Initiator 又は CEM (Microwave Reactor) Discover 機器で行った。

【0258】

連続流動条件下で実施する反応について、「LTF - VSミキサを貫流する」とは、特に指定しない限り、LTF - VSミキサ (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>) に1 / 16インチのPTFE) 配管を介して直列になっているChemyx Fusion 100タッチシリンジポンプの使用を指す。

10

【0259】

順相シリカゲルクロマトグラフィー (FCC) は、事前パッケージングされたカートリッジを使用して、シリカゲル (SiO_2) において実行した。

【0260】

分取逆相高速液体クロマトグラフィー (Preparative reverse-phase high performance liquid chromatography、RP HPLC) は、次の方法のいずれかで行った。

20

方法A . Agilent HPLCで、Xterra Prep RP18カラム ($5\mu\text{M}$ 、 30×100 若しくは $50\times 150\text{mm}$) 又はXBridge C18 OBDカラム ($5\mu\text{M}$ 、 30×100 若しくは $50\times 150\text{mm}$) を使用し、40又は80 mL / 分の流速で、20 mMの NH_4OH 中5% ACNの移動相を2分間保持、次いで、15分間かけて5 ~ 99%のACN勾配で変化、次いで、99% ACNで5分間保持する、

又は

方法B . Shimadzu LC - 8AシリーズHPLCで、Inertsil ODS - 3カラム ($3\mu\text{m}$ 、 $30\times 100\text{mm}$ 、 $T = 45$) を使用し、80 mL / 分の流速で、 H_2O 中5% ACN (いずれも0 . 05% TFAを含む) の移動相を1分間保持、次いで、6分間かけて5 ~ 99%のACN勾配で変化、次いで、99% ACNで3分間保持する、

30

又は

方法C . Shimadzu LC - 8AシリーズHPLCで、XBridge C18 OBDカラム ($5\mu\text{m}$ 、 $50\times 100\text{mm}$) を使用し、80 mL / 分の流速で、 H_2O 中5% ACN (いずれも0 . 05% TFAを含む) の移動相を1分間保持、次いで、14分間かけて5 ~ 99%のACN勾配で変化、次いで、99% ACNで10分間保持する、

又は

方法D . Gilson HPLCで、XBridge C18カラム ($5\mu\text{m}$ 、 $100\times 50\text{mm}$) を使用し、80 mL / 分の流速で、10分間にわたって20 mM NH_4OH 中5 ~ 99% ACNの移動相を用い、次いで99% ACNで2分間保持する。

40

【0261】

分取超臨界流体高速液体クロマトグラフィー (Preparative supercritical fluid high performance liquid chromatography、SFC) は、Jasco分取SFCシステム、Berger instrumentsのAPS 1010システム、又はSFC - PIC LAB - PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, France) のいずれかで実施した。分離は、40 ~ 60 mL / 分の範囲の流速で100 ~ 150バールで行った。カラムは、35 ~ 40 に加熱した。

【0262】

質量スペクトル (Mass spectra、MS) は、特に指示しない限り、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化 (electrospray ionization、ESI) を用いてAgil

50

entシリーズ1100 MSDで得た。質量の計算値 (calcd.) は、正確な質量に相当する。

【0263】

核磁気共鳴 (Nuclear magnetic resonance、NMR) スペクトルは、Bruker DRX型分光計で得た。多重度の定義は、以下のとおりである：s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項、br = 広帯域。交換可能なプロトンを含む化合物では、当該プロトンは、NMRスペクトルの実施に使用される溶媒の選択及び溶液中の化合物の濃度に応じて、NMRスペクトルで可視化されていてもよいし、されていなくてもよいことが理解されるであろう。

【0264】

化学名は、ChemDraw Ultra 12.0、ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) 又はACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry) を使用して作成した。

【0265】

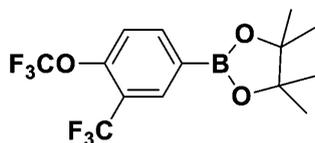
R*又はS*と表記される化合物は、絶対配置が決定されなかった鏡像異性的に純粋な化合物である。

【0266】

中間体1：4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン。

【0267】

【化76】



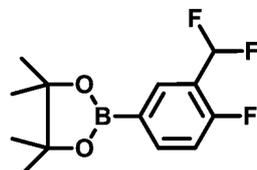
4-ブロモ-1-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (340 mg、1.1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (307 mg、1.21 mmol)、酢酸カリウム (324 mg、3.3 mmol) 及びPdCl₂(PPh₃)₂ (39 mg、0.55 mmol) のジオキササン (11 mL) 溶液を、窒素で5分間脱気し、次いで90 で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite (登録商標) を通して濾過した。この有機相を、水、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EtOAc-ヘキサン) により精製し、標題化合物 (209 mg、53%) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 1.28 (s、12H)、7.34-7.29 (m、1H)、8.06 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.96-7.92 (m、1H)。

【0268】

中間体2：2-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。

【0269】

【化77】



10

20

30

40

50

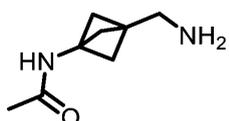
中間体 1 と同様に、4 - ブロモ - 1 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼンの代わりに、4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 - フルオロベンゼンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{13}H_{16}BF_3O_2$ の質量計算値、272.1 ; m/z 実測値、273.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.07 - 8.02 (m、1H)、7.94 - 7.87 (t、J = 7.0 Hz、1H)、7.16 - 7.08 (m、1H)、7.01 - 6.75 (t、J = 55.0 Hz、1H)、1.38 - 1.33 (s、12H)。

【0270】

中間体 3 : N - (3 - (アミノメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) アセトアミドトリフルオロ酢酸塩。

【0271】

【化78】



工程 A : tert - ブチル ((3 - アセタミドシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) メチル) カルバメート。ピリジン (4.7 mL) 中の tert - ブチル ((3 - アミノシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) メチル) カルバメート (100 mg、0.47 mmol) の溶液に、無水酢酸 (89 μL、0.94 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) (3 mg、0.024 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、残渣を EtOAc 中に溶解した。EtOAc 相を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、水相を EtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機物を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (119 mg、定量的収率) を得て、これを、更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI) : $C_{13}H_{22}N_2O_3$ の質量計算値、254.2 ; m/z 実測値、255.2 [M+H]⁺。

【0272】

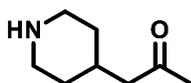
工程 B : N - (3 - (アミノメチル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) アセトアミドトリフルオロ酢酸塩。DCM (9.3 mL) 中の tert - ブチル ((3 - アセタミドシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) メチル) カルバメート (119 mg、0.47 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.72 mL、9.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して標題化合物 (125 mg、定量的収率) を得て、これを精製せずに使用した。MS (ESI) : $C_8H_{14}N_2O$ の質量計算値、154.1 ; m/z 実測値、155.1 [M+H]⁺。

【0273】

中間体 4 : 1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - オン。

【0274】

【化79】



Tetrahedron, Vol. 38, No. 19, pp. 2883, 1982 に従って標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_8H_{15}NO$ の質量計算値、141.1、 m/z 実測値、142.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 3.05 - 2.99 (m、2H)、2.61 (td、J = 12.2, 2.6 Hz、2H)、2.33 (d、J = 6.8 Hz、2H)、2.12 (s、3H)、1.99 - 1.87 (m、1H)、1.67 - 1.62 (m、3H)、1.18 - 1.05 (m、2H)。

10

20

30

40

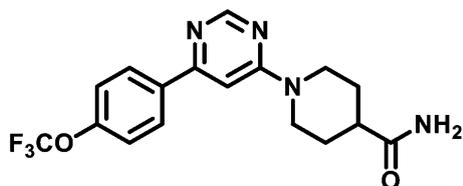
50

【0275】

実施例1：1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド。

【0276】

【化80】



10

工程A：1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド。1,4-ジオキサン(1.5mL)中の4,6-ジクロロピリミジン(300mg、1.95mmol)及びピペリジン-4-カルボキサミド(300mg、2.34mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.75mL、5.4mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波により100で1時間加熱した。水及び酢酸エチルを添加し、水層をDCM中10% MeOHの混合物で4回抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた淡橙色固体(469mg、100%)を、更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI)：C₁₀H₁₃ClN₄Oの質量計算値、240.1；m/z実測値、241.1[M+H]⁺。

20

【0277】

工程B：1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド。1Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.94mL、0.94mmol)及びDMF(1.6mL)中の1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(75mg、0.31mmol)、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(77mg、0.37mmol)及びPd(PPh₃)₄(18mg、0.016mmol)の溶液をマイクロ波中で100で30分間加熱した。水及び酢酸エチルを添加し、水層を酢酸エチル(3×)で抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5µm 50×100mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN/20mM NH₄OH、80mL/分)により精製して、標題化合物(58mg、51%)を得た。MS(ESI)：C₁₇H₁₇F₃N₄O₂の質量計算値、366.1；m/z実測値、367.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) ppm 8.55(d, J=1.1Hz, 1H)、8.13-8.06(m, 2H)、7.41(dd, J=9.3, 1.2Hz, 2H)、7.20(d, J=1.2Hz, 1H)、4.65(d, J=13.2Hz, 2H)、3.16-3.02(m, 2H)、2.61(tt, J=11.6, 3.9Hz, 1H)、1.95(d, J=13.1Hz, 2H)、1.72(qd, J=12.3, 4.1Hz, 2H)。

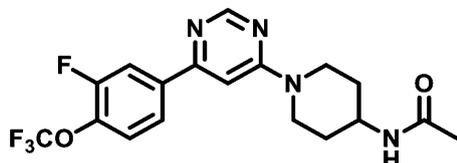
30

【0278】

実施例2：N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0279】

【化81】



50

工程 A : N - (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド。 n - BuOH (40 mL) 中の 4 , 6 - ジクロロピリミジン (3 . 0 g , 19 . 5 mmol) 及び 4 - アセトアミドピペリジン (2 . 7 g , 19 . 5 mmol) の溶液に、 DIPEA (10 . 1 mL , 58 . 6 mmol) を添加した。この溶液を 100 に加熱し、 90 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で約 10 mL に濃縮した。反応溶液を、 DCM と H₂O との間で分画した。これらの層を分離し、有機層を H₂O (50 mL)、次いで及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を分離し、 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。精製 (FCC、 SiO₂、 10 分にわたる 0 ~ 10 % の DCM 中 MeOH) して、淡黄色の固体として標題化合物 (3 . 65 g , 73 %) を得た。 MS (ESI) : C₁₁H₁₅ClN₄O の質量計算値、 254 . 1 ; m/z 実測値、 255 . 1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz、 DMSO - d₆) δ ppm 8 . 32 (d、 J = 0 . 9 Hz、 1 H)、 7 . 84 (d、 J = 7 . 6 Hz、 1 H)、 6 . 99 (d、 J = 0 . 9 Hz、 1 H)、 4 . 53 - 4 . 01 (m、 2 H)、 3 . 89 - 3 . 79 (m、 1 H)、 3 . 11 (ddd、 J = 13 . 9、 11 . 4、 2 . 9 Hz、 2 H)、 1 . 83 - 1 . 73 (m、 5 H)、 1 . 33 - 1 . 21 (m、 2 H)。

【 0280 】

工程 B : N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。 N - (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (3 . 6、 14 . 3 mmol)、 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸 (3 . 7 g、 15 . 8 mmol)、及び Pd (PPh₃)₄ (414 mg、 0 . 358 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (60 mL) DMF (15 mL) 及び 2 M の Na₂CO₃ (水溶液) (18 mL) 中で組み合わせた。得られた混合物を N₂ で脱気し、 100 で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、 DCM と H₂O との間で分画した。層を分離し、水層を DCM で抽出した (3 x)。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、約 50 mL の DMF 及び SiliaMetS チオール Pd 捕捉剤 (1 . 1 g、 1 . 28 mmol / g) に溶解した。結果として得られた懸濁液にキャップをして、室温で一晩攪拌した。懸濁液を Celite (登録商標) パッドを通して濾過し、 100 mL の H₂O を溶液に添加した。得られた沈殿物を回収し、濾過を介して黄色固体を得た。これらの固体を、 4 : 1 ヘキサン : EtOAc (100 mL) の混合物中に懸濁させて、 30 分間激しく攪拌した。混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥させて淡黄色固体を得た。これらの固体を 1 : 1 の DCM : MeOH (100 mL) に溶解し、活性炭を添加した。懸濁液を一晩室温で攪拌した。濾過により活性炭を除去し、濾液を濃縮し、真空下で乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た (3 . 6 g、 63 %)。 MS (ESI) : C₁₈H₁₈F₄N₄O₂ の質量計算値、 398 . 1 ; m/z 実測値、 399 . 2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz、 DMSO - d₆) δ ppm 8 . 58 (d、 J = 1 . 1 Hz、 1 H)、 8 . 30 (dd、 J = 12 . 0、 2 . 1 Hz、 1 H)、 8 . 15 (ddd、 J = 8 . 6、 2 . 1、 1 . 1 Hz、 1 H)、 7 . 81 (d、 J = 7 . 6 Hz、 1 H)、 7 . 72 - 7 . 66 (m、 1 H)、 7 . 44 (d、 J = 1 . 2 Hz、 1 H)、 4 . 44 (d、 J = 12 . 9 Hz、 2 H)、 3 . 94 - 3 . 83 (m、 1 H)、 3 . 15 (ddd、 J = 13 . 8、 11 . 2、 2 . 6 Hz、 2 H)、 1 . 87 - 1 . 77 (m、 5 H)、 1 . 40 - 1 . 27 (m、 2 H)。

【 0281 】

実施例 3 : N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0282 】

10

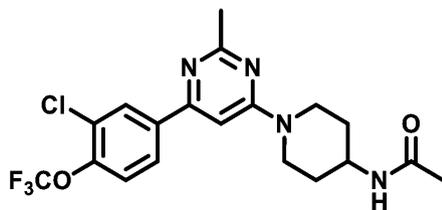
20

30

40

50

【化 8 2】



工程 A : N - (1 - (6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド。n - ブタノール (3 mL) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン (250 mg、1.5 mmol) 及び N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (278 mg、1.95 mmol) の溶液に、DIPEA (0.78 mL、4.5 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波により 100 で 1 時間加熱した。水を添加し、水層を DCM 中 10% MeOH の混合物で 4 回抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた淡黄色固体 (380 mg、94%) を、更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI) : C₁₂H₁₇ClN₄O の質量計算値、268.1 ; m/z 実測値、269.2 [M + H]⁺。

10

【 0 2 8 3】

工程 B : N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。1 M の炭酸ナトリウム水溶液 (0.56 mL、0.56 mmol) 及び DMF (0.93 mL) 中の 1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (50 mg、0.19 mmol)、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (54 mg、0.22 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (11 mg、0.009 mmol) の溶液をマイクロ波中で 100 で 30 分間加熱した。反応物を、MeOH で希釈し、Celite (登録商標) カートリッジを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を MeOH 中に再懸濁し、Silicycle チオールカートリッジを通して第 2 の時間で濾過し、減圧下で濃縮した。塩基性分取 HPLC (Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mm カラム、15 分間にわたって 5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (39 mg、44%) を得た。MS (ESI) : C₁₉H₂₀ClF₃N₄O₂ の質量計算値、428.1 ; m/z 実測値、429.2 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.46 (d、J = 2.1 Hz、1 H)、8.26 (dd、J = 8.7、2.1 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.67 (dq、J = 8.7、1.5 Hz、1 H)、7.29 (s、1 H)、4.45 (d、J = 12.3 Hz、2 H)、3.92 - 3.80 (m、1 H)、3.11 (ddd、J = 14.0、11.6、2.8 Hz、2 H)、2.45 (s、3 H)、1.87 - 1.77 (m、5 H)、1.37 - 1.24 (m、2 H)。

20

30

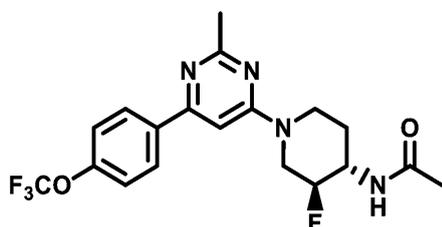
【 0 2 8 4】

実施例 4 : (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

40

【 0 2 8 5】

【化 8 3】



50

工程A：tert-ブチル((3,4-トランス)-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート。実施例3と同様の方法で、N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに、tert-ブチルイソプロピル((3,4-トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI)：C₁₅H₂₂ClFN₄O₂の質量計算値、344.1；m/z実測値、345.2[M+H]⁺。

【0286】

工程B：N-((3,4-トランス)-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アセトアミド。DCM(18mL)中のtert-ブチル((3,4-トランス)-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート(315mg、0.91mmol)の溶液に、TFA(1.4mL、18.3mmol)を添加した。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をピリジン(9mL)中に取り込み、無水酢酸(0.17mL、1.8mmol)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(5.5mg、0.05mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減蒸発させた。残渣にEtOAc及びNaHCO₃の飽和溶液を添加した。水溶液をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて標題化合物(261mg、定量的収率)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI)：C₁₂H₁₆ClFN₄Oの質量計算値、286.1；m/z実測値、287.1[M+H]⁺。

【0287】

工程C：(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。1Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.37mL、0.37mmol)及びDMF(0.61mL)中のN-((3,4-トランス)-1-(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アセトアミド(35mg、0.12mmol)、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(30mg、0.15mmol)、及びPd(PPh₃)₄(7mg、0.0061mmol)の溶液をマイクロ波中で100℃で30分間加熱した。粗生成物を、MeOHで希釈し、Celite(登録商標)カートリッジを通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をMeOH中に再懸濁し、Silicycleチオールカートリッジを通して第2の時間で濾過し、濃縮した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5µm 50×100mmカラム、15分間にわたって5~90%MeCN/20mM NH₄OH、80mL/分)により精製して、標題化合物(38mg、75%)を得た。MS(ESI)：C₁₉H₂₀F₄N₄O₂の質量計算値、412.2；m/z実測値、413.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 8.32-8.27(m、2H)、8.03(d、J=8.1Hz、1H)、7.50-7.45(m、2H)、7.30(s、1H)、4.59-4.43(m、2H)、4.39-4.30(m、1H)、4.22(d、J=13.6Hz、1H)、4.15-4.00(m、1H)、3.45(ddd、J=13.2、8.7、6.1Hz、1H)、2.47(s、3H)、1.96-1.87(s、1H)、1.85(s、3H)、1.42(dtd、J=13.6、9.9、3.9Hz、1H)。

【0288】

実施例5：N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0289】

10

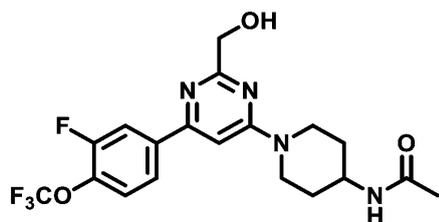
20

30

40

50

【化84】



工程A：(4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)メタノール。ジオキサン(3 mL)及び水(0.36 mL、20 mmol)中の(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノール(78 mg、0.44 mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(100 mg、0.44 mmol)、 K_2CO_3 (302 mg、2.2 mmol)、及びPd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (18 mg、0.02 mmol)の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~40% EtOAc-ヘプタン)により精製し、標題化合物を得た(60 mg、42%)。MS(ESI)： $C_{12}H_7ClF_4N_2O_2$ の質量計算値、322.0；m/z実測値、323.0[M+H]⁺。

【0290】

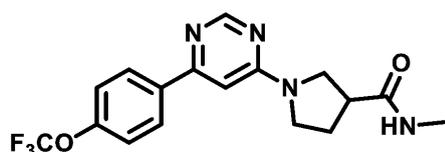
工程B：N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。n-ブタノール(0.93 mL)中の(4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)メタノール(60 mg、0.19 mmol)及び4-アセトアミドピペリジン(35 mg、0.24 mmol)の溶液に、DIPEA(0.096 mL、0.56 mmol)を添加し、反応混合物を100 で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、精製して(FCC、SiO₂、DCM中0~20%のMeOH)、標題化合物(26 mg、33%)を得た。MS(ESI)： $C_{19}H_{20}F_4N_4O_3$ の質量計算値、428.1；m/z実測値、429.1[M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.38(dd、J=12.1、2.2 Hz、1H)、8.20(d、J=8.8 Hz、1H)、7.83(d、J=7.7 Hz、1H)、7.69(t、J=8.3 Hz、1H)、7.33(s、1H)、4.94-4.87(m、1H)、4.56-4.45(m、2H)、4.43(d、J=6.1 Hz、2H)、3.92-3.81(m、1H)、3.13(t、J=12.4 Hz、2H)、1.87-1.77(m、5H)、1.32(d、J=12.0 Hz、2H)。

【0291】

実施例6：(ラセミ)-N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-カルボキサミド。

【0292】

【化85】



工程A：4-クロロ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)ピリミジン。実施例5、工程Aと同様の方法で、(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジン、及び(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI)： $C_{11}H_6ClF_3N_2O$ の質量計算値、

274.0 ; m/z 実測値、275.0 [M+H]⁺。

【0293】

工程B：1-(6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボン酸。実施例5、工程Bと同様の方法で、N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにピロリジン-3-カルボン酸を用いて、標題化合物を調製した。MS(ESI)：C₁₆H₁₄F₃N₃O₃の質量計算値、353.1 ; m/z 実測値、354.1 [M+H]⁺。

【0294】

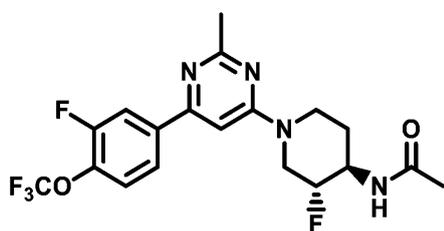
工程C：(ラセミ)-N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-カルボキサミド。DMF(1mL)中、1-(6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボン酸(32mg、0.09mmol)の溶液に、メチルアミン(THF中2M)(0.18mL、0.36mmol)、DIPEA(31μL、0.18mmol)、続いてCOMU(100mg、0.22mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した後、NaClの飽和水溶液を添加した。水相をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5μm 50×100mmカラム、15分間にわたって5~90%MeCN/20mM NH₄OH、80mL/分)により精製して、標題化合物(23mg、69%)を得た。MS(ESI)：C₁₇H₁₇F₃N₄O₂の質量計算値、366.1 ; m/z 実測値、367.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.66(d、J=1.2Hz、1H)、8.09-7.95(m、2H)、7.35-7.28(m、2H)、6.63(d、J=1.3Hz、1H)、5.63(s、1H)、3.86-3.71(m、3H)、3.63-3.47(m、1H)、3.11-2.97(m、1H)、2.87(d、J=4.8Hz、3H)、2.38-2.23(m、2H)。

【0295】

実施例7：(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]-4-ピペリジン]アセトアミド。

【0296】

【化86】



工程A：(4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルピリミジン。ジオキサン(11.5mL)及び水(1.14mL、63mmol)中の4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン(573mg、3.45mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(309mg、1.38mmol)、K₂CO₃(1.4g、10.2mmol)、及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(225mg、0.28mmol)の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~10%のEtOAc)により精製して、標題化合物(208mg、49%)を得た。MS(ESI)：C₁₂H₇ClF₄N₂Oの質量計算値、306.0 ; m/z 実測値、307.0 [M+H]⁺。

【0297】

工程B: tert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロ-1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート。n-ブタノール(1.2 mL)中の4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルピリミジン(38 mg、0.12 mmol)及びtert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート(35 mg、0.16 mmol)の溶液に、DIPEA(64 µL、0.37 mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波により100 °Cで1時間加熱した。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~35%のEtOAc)により精製して、標題化合物(45 mg、74%)を得た。MS(ESI): C₂₂H₂₅F₅N₄O₃の質量計算値、488.2; m/z実測値、489.2 [M+H]⁺。

10

【0298】

工程C: (トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。DCM(1 mL)中のtert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロ-1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(45 mg、0.092 mmol)の溶液に、TFA(0.14 mL、1.84 mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をピリジン(1 mL)中に取り込み、無水酢酸(17 µL、0.18 mmol)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(0.6 mg、0.005 mmol)を添加した。反応混合物を18時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 µm 50 x 100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN/20 mM NH₄OH、80 mL/分)により精製して、標題化合物(30 mg、76%)を得た。MS(ESI): C₁₉H₁₉F₅N₄O₂の質量計算値、430.1; m/z実測値、431.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.85 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H)、7.76-7.72 (m, 1H)、7.41-7.35 (m, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.84-4.75 (m, 1H)、4.47-4.30 (m, 1H)、4.28-4.15 (m, 2H)、3.23-3.13 (m, 2H)、2.58 (s, 3H)、2.34-2.25 (m, 1H)、2.04 (s, 3H)、1.55-1.44 (m, 1H)。

20

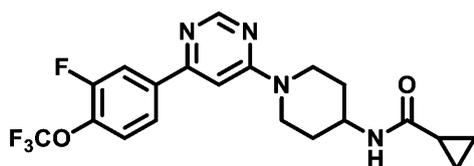
30

【0299】

実施例8: N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]シクロプロパンカルボキサミド。

【0300】

【化87】



40

工程A: tert-ブチル(1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート。実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₂₁H₂₄F₄N₄O₃の質量計算値、456.2; m/z実測値、457.2 [M+H]⁺。

50

【0301】

工程B：1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミンTFA塩。DCM(11mL)中のtert-ブチル(1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(245mg、0.54mmol)の溶液に、TFA(0.82mL、10.7mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、いかなる更なる精製なしに、次の工程でそのまま使用した(252mg、定量的収率)。MS(ESI)：C₁₆H₁₆F₄N₄Oの質量計算値、356.1；m/z実測値、357.1[M+H]⁺。

【0302】

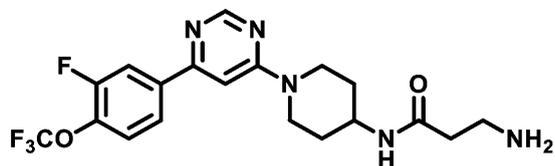
工程C：N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]シクロプロパンカルボキサミド。DMF(1mL)中の1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミンTFA塩(31mg、0.07mmol)の溶液に、シクロプロパンカルボン酸(17μL、0.26mmol)、DIPEA(34μL、0.2mmol)、続いてCOMU(73mg、0.17mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5μm 50×100mmカラム、15分間にわたって5~90%MeCN/20mM NH₄OH、80mL/分)により精製して、標題化合物(23mg、82%)を得た。MS(ESI)：C₂₀H₂₀F₄N₄O₂の質量計算値、424.2；m/z実測値、425.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.66(d、J=1.1Hz、1H)、7.85(dd、J=11.1、2.1Hz、1H)、7.79-7.74(m、1H)、7.42-7.35(m、1H)、6.85(d、J=1.3Hz、1H)、5.55(d、J=7.9Hz、1H)、4.46(d、J=13.6Hz、2H)、4.18-4.04(m、1H)、3.16-3.05(m、2H)、2.15-2.06(m、2H)、1.50-1.36(m、2H)、1.34-1.26(m、1H)、1.01-0.94(m、2H)、0.79-0.71(m、2H)。

【0303】

実施例9：3-アミノ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド。

【0304】

【化88】



工程A：tert-ブチル(3-((1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)カルバメート。実施例8、工程Cと同様の方法で、1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミンTFA塩(実施例8、工程Bの生成物)を使用し、かつシクロプロパンカルボン酸の代わりに3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI)：C₂₄H₂₉F₄N₅O₄の質量計算値、527.2；m/z実測値、528.2[M+H]⁺。

【0305】

工程B：3-アミノ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド。DCM(1m

L)中のtert-ブチル(3-(1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)カルバメート(35mg、0.07mmol)の溶液に、TFA(0.1mL、1.3mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μ m 50 \times 100mmカラム、15分間にわたって5~90%MeCN/20mM NH₄OH、80mL/分)により精製して、標題化合物(二工程にわたって9mg、32%)を得た。MS(ESI):C₁₉H₂₁F₄N₅O₂の質量計算値、427.2; m/z実測値、428.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.66(d, J=1.1Hz、1H)、7.85(dd, J=11.1、2.1Hz、1H)、7.79-7.74(m、1H)、7.47-7.34(m、2H)、6.85(d, J=1.2Hz、1H)、4.37(d, J=13.7Hz、2H)、4.18-4.07(m、1H)、3.25-3.15(m、2H)、3.06-2.97(m、2H)、2.33-2.29(m、2H)、2.12-2.03(m、2H)、1.52-1.40(m、2H)。

10

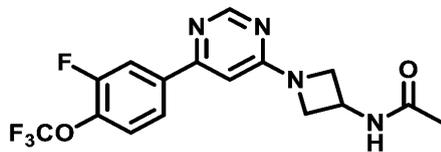
【0306】

実施例10: N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]アセトアミド。

【0307】

【化89】

20



工程A: 1-(6-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸。実施例3、工程Aと同様の方法で、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジン、かつN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにアゼチジン-3-カルボン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI):C₈H₈ClN₃O₂の質量計算値、213.0; m/z実測値、214.0[M+H]⁺。

30

【0308】

工程B: ベンジル(1-(6-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメート。トルエン中の1-(6-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸(146mg、0.68mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.1mL、0.75mmol)を添加した。反応混合物を70 $^{\circ}$ Cに加熱し、トルエン(0.5mL)に溶解したDPPA(0.16mL、0.75mmol)を添加した。2.5時間後、ベンジルアルコール(68 μ L、0.65mmol)を添加し、この反応混合物を90 $^{\circ}$ Cで16時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液で洗浄した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNaClの飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中、0~50%[10%(MeOH中NH₃、2M)/DCM])により精製して、標題化合物と未知の化合物との混合物を得た。更なる精製を行わずに次の工程でそのまま使用する(定量的収率とみなされる、218mg)。MS(ESI):C₁₅H₁₅ClN₄O₂の質量計算値、318.1; m/z実測値、319.1[M+H]⁺。

40

【0309】

工程C: ベンジル(1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメート。ジオキサン(1.8mL)及び水(0.22mL)中の(1-(6-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメート(86mg、0.27mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(63mg、0.27mmol)、K₂CO₃

50

(276 mg、1.9 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(11 mg、0.013 mmol)の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中、0~100% [10%(MeOH中NH₃、2M)/DCM])により精製し、標題化合物を得た(82 mg、66%)。MS(ESI): C₂₂H₁₈F₄N₄O₃の質量計算値、462.1; m/z実測値、463.1 [M+H]⁺。

【0310】

工程D: 1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン-4-イル)アゼチジン-3-アミン。ベンジル(1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)カルバメート(82 mg、0.18 mmol)をエタノール(1.8 mL)に溶解し、丸底フラスコに窒素をフラッシュした。この溶液に、10重量%のPd/C Degussa湿式(10 mg)を添加した。次いで、反応混合物をH₂でフラッシュし、H₂の雰囲気下で16時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50×100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN/20 mM NH₄OH、80 mL/分)により精製して、標題化合物(12 mg、21%)を得た。MS(ESI): C₁₄H₁₂F₄N₄Oの質量計算値、328.1、m/z実測値、329.1 [M+H]⁺。

【0311】

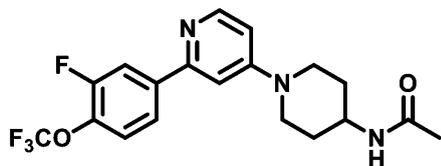
工程E: N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]アセトアミド。ピリジン(0.75 mL)中の1-(6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-アミン(12 mg、0.04 mmol)の溶液に、無水酢酸(7 μL、0.07 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(1 mg、0.01 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50×100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN/20 mM NH₄OH、80 mL/分)により精製して、標題化合物(12 mg、87%)を得た。MS(ESI): C₁₆H₁₄F₄N₄O₂の質量計算値、370.1; m/z実測値、371.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.51(d、J=1.2 Hz、1H)、8.02(dd、J=11.5、2.1 Hz、1H)、7.95-7.91(m、1H)、7.57-7.50(m、1H)、6.86(d、J=1.3 Hz、1H)、4.79-4.71(m、1H)、4.52-4.44(m、2H)、4.07-4.00(m、2H)、1.99(s、3H)。

【0312】

実施例11: N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0313】

【化90】



工程A: 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン。ジオキサン(10 mL)及び水(1.3 mL、70 mmol)中の2-クロロ-4-フルオロピリジン(209 mg、1.5 mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(359 mg、1.5 mmol)、K₂CO₃

(1.6 g、11.4 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(63 mg、0.08 mmol)の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc-ヘプタン)により精製し、標題化合物を得た(295 mg、70%)。MS(ESI): C₁₂H₆F₅NOの質量計算値、275.0; m/z実測値、276.0 [M+H]⁺。

【0314】

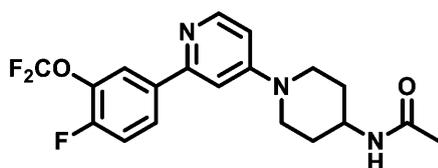
工程B: N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。1-ブタノール(2.3 mL)中の4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(63 mg、0.23 mmol)及びN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(33 mg、0.23 mmol)の溶液に、DIPEA(0.12 mL、0.69 mmol)を添加した。次いで、反応混合物を130 に2日にわたって加熱した。溶媒を蒸発させ、塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 µm 50×100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN/20 mM NH₄OH、80 mL/分)により精製して、標題化合物(66 mg、72%)を得た。MS(ESI): C₁₉H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、397.1; m/z実測値、398.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.34(d, J=5.9 Hz, 1H)、7.79(dd, J=11.3, 2.2 Hz, 1H)、7.70(d, J=8.6 Hz, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、7.02(d, J=2.5 Hz, 1H)、6.69-6.64(m, 1H)、5.41(d, J=7.8 Hz, 1H)、4.12-4.01(m, 1H)、3.93(d, J=13.3 Hz, 2H)、3.10-3.00(m, 2H)、2.07(d, J=12.9 Hz, 2H)、1.99(s, 3H)、1.53-1.40(m, 2H)。

【0315】

実施例12: N-[1-[2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0316】

【化91】



工程A: N-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド。1-ブタノール(4 mL)中の2-クロロ-4-フルオロピリジン(110 mg、0.81 mmol)及びN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(118 mg、0.81 mmol)の溶液に、DIPEA(0.42 mL、2.4 mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波中で110 で2時間加熱した後、更なるN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(24 mg、0.16 mmol)を添加した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0~100% [10%(MeOH中NH₃, 2M)/DCM])により精製し、標題化合物を得た(155 mg、75%)。MS(ESI): C₁₂H₁₆ClN₃Oの質量計算値、253.1; m/z実測値、254.1 [M+H]⁺。

【0317】

工程B: N-[1-[2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。ジオキサン(1.1 mL)及び水(0.14 mL、1.6 mmol)中のN-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(42 mg、0.17 mmol)、(3-(ジフルオロ

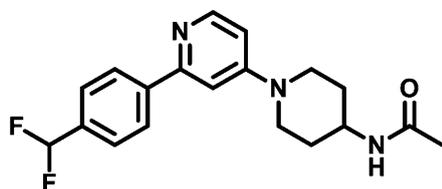
メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (3 4 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 K_2CO_3 (1 6 9 m g 、 1 . 2 3 m m o l) 、 及び $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (7 m g 、 0 . 0 0 8 m m o l) の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite (登録商標) を通して濾過した。塩基性HPLC (Agilent , Waters XBridge C18 5 μ m 50 \times 100 mmカラム、15分間にわたって5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH_4OH 、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (5 8 m g 、 7 1 %) を得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$ の質量計算値、379.2 ; m/z 実測値、380.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.12 (d、J = 7.5 Hz、1H)、7.81 (dd、J = 7.2、2.4 Hz、1H)、7.77 - 7.71 (m、1H)、7.52 (dd、J = 10.1、8.6 Hz、1H)、7.35 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.19 (dd、J = 7.5、2.9 Hz、1H)、6.99 (t、J = 73.0 Hz、1H)、4.31 (d、J = 13.9 Hz、2H)、4.11 - 4.00 (m、1H)、3.46 - 3.36 (m、2H)、2.13 - 2.04 (m、2H)、1.95 (s、3H)、1.64 - 1.52 (m、2H)。

【0318】

実施例13 : N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0319】

【化92】



ジオキサンのN - (1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (実施例12の工程Aからの生成物、35 mg、0.14 mmol)、(4 - (ジフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (2 8 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 3 5 m g 、 0 . 4 1 m m o l) 、 及び $RuPhos Pd G3$ (6 m g 、 0 . 0 0 6 9 m m o l) の溶液を窒素で脱気し、100 に16時間加熱した。及びEtOAc及び水を添加し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。塩基性分取HPLC (Agilent , Waters XBridge C18 5 μ m 50 \times 100 mmカラム、15分間にわたって5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH_4OH 、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (7 m g 、 1 6 %) を得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_2N_3O$ の質量計算値、345.2 ; m/z 実測値、346.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.26 (d、J = 5.9 Hz、1H)、8.21 (dt、J = 8.5、1.0 Hz、2H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.67 - 7.62 (m、2H)、7.39 (d、J = 2.5 Hz、1H)、7.09 (t、J = 55.9 Hz、1H)、6.85 (dd、J = 6.0、2.5 Hz、1H)、4.01 (dt、J = 13.5、3.9 Hz、2H)、3.90 - 3.77 (m、1H)、3.04 (ddd、J = 13.3、11.5、2.7 Hz、2H)、1.85 - 1.76 (m、5H)、1.39 (qd、J = 11.5、3.9 Hz、2H)。

【0320】

実施例14 : N - [1 - [2 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0321】

10

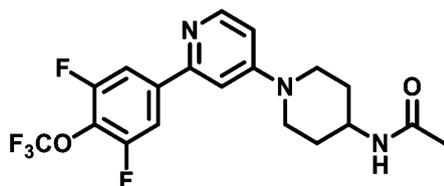
20

30

40

50

【化93】



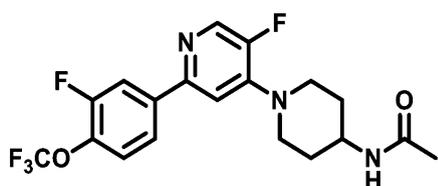
ジオキサン (1 mL) 及び水 (124 μ L、7 mmol) 中の (N-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (実施例12、工程Aの生成物、35 mg、0.14 mmol)、(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (35 mg、0.14 mmol)、 K_2CO_3 (57 mg、0.41 mmol)、及び Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (6 mg、0.0069 mmol) の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite (登録商標) を通して濾過した。塩基性分取HPLC (Agilent, Waters XBridge C18 5 μ m 50 \times 100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH_4OH 、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (44 mg、77%) を得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{18}F_5N_3O_2$ の質量計算値、415.1 ; m/z 実測値、416.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D6) ppm 8.25 (d、J = 5.9 Hz、1H)、8.14 (dd、J = 11.9、2.0 Hz、2H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.48 (d、J = 2.5 Hz、1H)、6.88 (dd、J = 6.0、2.4 Hz、1H)、4.04 (dt、J = 12.8、3.9 Hz、2H)、3.89 - 3.78 (m、1H)、3.09 - 2.98 (m、2H)、1.85 - 1.74 (m、5H)、1.43 - 1.30 (m、2H)。

【0322】

実施例15 : N-[1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0323】

【化94】



工程A : N-(1-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド。トルエン (2.8 mL) 中の N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (60 mg、0.42 mmol)、2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン (200 mg、0.76 mmol)、及び炭酸セシウム (412 mg、1.27 mmol) の溶液を脱気し、窒素雰囲気下に置いた。次いで、Pd₂(dba)₃ (77 mg、0.08 mmol) を添加し、続いて4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (XantPhos) (100 mg、0.17 mmol) を添加した。反応混合物を110 で18時間加熱した後、Celite (登録商標) を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中、0~100% [10% (MeOH中NH₃、2M) / DCM]) により精製し、標題化合物を得た (74 mg、65%)。MS (ESI) : $C_{12}H_{15}ClFN_3O$ の質量計算値、271.1 ; m/z 実測値、272.1 [M+H]⁺。

【0324】

工程B : N-[1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。ジオキサン (2.7

mL) 及び水 (0.22 mL) 中の N-(1-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (74 mg, 0.27 mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (83 mg, 0.35 mmol)、K₂CO₃ (188 mg, 1.36 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11 mg, 0.014 mmol) の溶液を、窒素流で 5 分間脱気した後、100 に一晩加熱した。反応混合物を Celite (登録商標) のパッドに通して濾過し、EtOAc ですすいだ。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を MeOH 中に取り込み、カートリッジ Silicycle Silia Prep Thiol を通して濾過して、Pd を除去した。溶媒を減圧下で濃縮し、塩基性分取 HPLC (Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mm カラム、15 分間にわたって 5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製した。MS (ESI): C₁₉H₁₈F₅N₃O₂ の質量計算値、415.1; m/z 実測値、416.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.75 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H)、7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.36 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、5.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.07 - 3.96 (m, 1H)、3.77 (d, J = 12.6 Hz, 2H)、3.07 - 2.95 (m, 2H)、2.14 - 2.06 (m, 2H)、2.00 (s, 3H)、1.64 - 1.52 (m, 2H)。

10

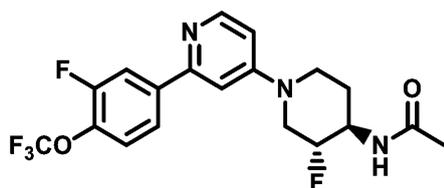
【0325】

20

実施例 16: (トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0326】

【化95】



30

工程 A: tert-ブチル((3,4-トランス)-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート。1-ブタノール (2.2 mL) 中の 2-クロロ-4-フルオロピリジン (60 mg, 0.44 mmol) 及び tert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート (97 mg, 0.44 mmol) の溶液に、DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol) を添加した。反応混合物を 150 で 18 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中、0 ~ 100% [10% (MeOH 中 NH₃, 2 M) / DCM]) により精製し、標題化合物を得た (68 mg, 47%)。MS (ESI): C₁₅H₂₁ClFN₃O₂ の質量計算値、329.1; m/z 実測値、330.1 [M+H]⁺。

40

【0327】

工程 B: N-((3,4-トランス)-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アセトアミド。DCM (4 mL) 中の tert-ブチル((3,4-トランス)-1-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメート (68 mg, 0.21 mmol) の溶液に、TFA (0.32 mL, 4.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をピリジン (4 mL) 中に取り込み、無水酢酸 (39 μL, 0.41 mmol) を添加し、続いて 4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI) (1 mg, 0.01 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 5 日間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中、0 ~ 100% [10% (MeOH 中 NH₃, 2 M

50

) / D C M]) により精製し、標題化合物を得た (4 2 m g 、 7 5 %) 。 M S (E S I) : C ₁₂ H ₁₅ C l F N ₃ O の質量計算値、 2 7 1 . 1 ; m / z 実測値、 2 7 2 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 2 8 】

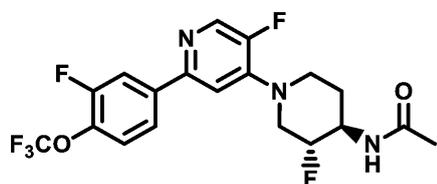
工程 C : (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。ジオキササン (1 m L) 及び水 (0 . 1 3 m L 、 7 m m o l) 中の N - ((3 , 4 - トランス) - 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (4 2 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (4 7 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 K ₂ C O ₃ (1 0 7 m g 、 0 . 7 7 m m o l) 、 及び P d (d p p F) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (6 m g 、 0 . 0 0 8 m m o l) の溶液を、窒素流で 5 分間脱気した後、 1 0 0 に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、 E t O A c で希釈し、 C e l i t e (登録商標) を通して濾過した。塩基性分取 H P L C (A g i l e n t , W a t e r s X B r i d g e C 1 8 5 μ m 5 0 × 1 0 0 m m カラム、 1 5 分間にわたって 5 ~ 9 0 % M e C N / 2 0 m M N H ₄ O H 、 8 0 m L / 分) により精製して、標題化合物 (3 8 m g 、 5 9 %) を得た。 M S (E S I) : C ₁₉ H ₁₈ F ₅ N ₃ O ₂ の質量計算値、 4 1 5 . 1 ; m / z 実測値、 4 1 6 . 1 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) p p m 8 . 3 5 (d 、 J = 5 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 7 8 (d d 、 J = 1 1 . 3 、 2 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 7 2 - 7 . 6 4 (m 、 1 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 2 (m 、 1 H) 、 7 . 0 2 (d 、 J = 2 . 5 H z 、 1 H) 、 6 . 6 7 (d d 、 J = 6 . 0 、 2 . 5 H z 、 1 H) 、 5 . 9 0 (d 、 J = 7 . 7 H z 、 1 H) 、 4 . 5 2 - 4 . 3 4 (m 、 1 H) 、 4 . 2 3 - 4 . 0 8 (m 、 2 H) 、 3 . 8 0 (d 、 J = 1 2 . 9 H z 、 1 H) 、 3 . 1 6 - 3 . 0 2 (m 、 2 H) 、 2 . 3 0 - 2 . 2 1 (m 、 1 H) 、 2 . 0 1 (s 、 3 H) 、 1 . 6 2 - 1 . 4 8 (m 、 1 H) 。

【 0 3 2 9 】

実施例 1 7 : (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0 3 3 0 】

【 化 9 6 】



工程 A : t e r t - ブチル ((3 , 4 - トランス) - 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) カルバメート。トルエン (1 . 8 m L) 中の t e r t - ブチル ((3 , 4 - トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) カルバメート (6 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン (1 2 8 m g 、 0 . 4 9 m m o l) 、 及び炭酸セシウム (2 6 5 m g 、 0 . 8 1 m m o l) の溶液に、窒素下で、 P d ₂ (d b a) ₃ (5 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を添加し、次いで X a n t P h o s (6 4 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 1 0 で 1 8 時間加熱した後、 C e l i t e (登録商標) を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (D C M 中、 0 ~ 1 0 0 % [1 0 % (M e O H 中 N H ₃ 、 2 M) / D C M]) により精製し、標題化合物を不純物で得たが、更なる精製を行わずに次の工程に使用した (1 3 0 m g) 。 M S (E S I) : C ₁₅ H ₂₀ C l F ₂ N ₃ O ₂ の質量計算値、 3 4 7 . 1 ; m / z 実測値、 3 4 8 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 3 1 】

工程 B : N - ((3 , 4 - トランス) - 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4

-イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アセトアミド。DCM (18 mL) 中の tert - ブチル ((3, 4 - トランス) - 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) カルバメート (130 mg、0.37 mmol) の溶液に、TFA (0.58 mL、7.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。

【0332】

残渣をピリジン (7.5 mL) 中に取り込み、無水酢酸 (71 μ L、0.75 mmol) を添加し、続いて4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) (3 mg、0.02 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC (Agilent, Waters XBridge C18 5 μ m 50 \times 100 mmカラム、15分間にわたって5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (32 mg、30%) を得た。MS (ESI): C₁₂H₁₄ClF₂N₃Oの質量計算値、289.1; m/z実測値、290.1 [M + H]⁺。

【0333】

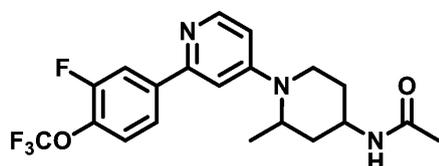
工程C: (*R/*R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。ジオキサン (1.1 mL) 及び水 (0.1, 5 mmol) 中のN - ((3, 4 - トランス) - 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (32 mg、0.11 mmol)、(3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸 (34 mg、0.14 mmol)、K₂CO₃ (76 mg、0.55 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (5 mg、0.006 mmol) の溶液を、窒素流で5分間脱気した後、100 に16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite (登録商標) を通して濾過した。塩基性分取HPLC (Agilent, Waters XBridge C18 5 μ m 50 \times 100 mmカラム、15分間にわたって5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製して、ラセミ標題化合物 (26 mg、54%) を得た。次いで、ラセミ化合物をSFCキラル分離 (固定相: Chiralpak IF 5 μ m 250 \times 21 mm、移動相: 18% メタノール、82% CO₂、2 mL / 分、150 μ m、保持時間: 254 nMで3.30分) により分離して、標題化合物 (11 mg、22%) を得た。MS (ESI): C₁₉H₁₇F₆N₃O₂の質量計算値、433.1; m/z実測値、434.1 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.31 (d、J = 4.7 Hz、1H)、7.77 (dd、J = 11.2、2.1 Hz、1H)、7.68 - 7.63 (m、1H)、7.40 - 7.34 (m、1H)、7.11 (d、J = 7.1 Hz、1H)、5.61 (d、J = 7.7 Hz、1H)、4.53 (ddd、J = 49.4、9.4、4.8 Hz、1H)、4.22 - 4.10 (m、1H)、4.08 - 4.00 (m、1H)、3.72 - 3.65 (m、1H)、3.12 - 3.00 (m、2H)、2.36 - 2.26 (m、1H)、2.05 (s、3H)、1.72 - 1.61 (m、1H)。

【0334】

実施例18: (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0335】

【化97】



10

20

30

40

50

工程A: tert-ブチル(1-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート。1-ブタノール(2.2 mL)中の2-クロロ-4-フルオロピリジン(61 mg、0.45 mmol)及びtert-ブチル(2-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート(99 mg、0.45 mmol)の溶液に、DIEA(0.23 mL、1.35 mmol)を添加した。反応混合物を150 で16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中、0~100% [100% (MeOH中NH₃、2 M) / DCM])により精製し、標題化合物を得た(28 mg、19%)。MS(ESI): C₁₆H₂₄ClN₃O₂の質量計算値、325.2; m/z実測値、326.2 [M+H]⁺。

【0336】

工程B: tert-ブチル(1-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート。tert-ブチル(1-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート(25 mg、0.086 mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(20 mg、0.086 mmol)、K₂CO₃(59 mg、0.43 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(3.5 mg、0.004 mmol)、ジオキサン(1.2 mL)及び水(71 µL、3.9 mmol)を合わせて、窒素流で5分間脱気し、100 で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中、0~100% [100% (MeOH中NH₃、2 M) / DCM])により精製し、標題化合物を得た(12 mg、30%)。MS(ESI): C₂₃H₂₇F₄N₃O₃の質量計算値、469.2; m/z実測値、470.9 [M+H]⁺。

【0337】

工程C: (ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド。DCM(1.3 mL)中のtert-ブチル(1-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート(12 mg、0.026 mmol)の溶液に、TFA(39 µL、0.51 mmol)を添加した。

【0338】

反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をピリジン(0.5 mL)中に取り込み、無水酢酸(5 µL、0.051 mmol)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(0.2 mg、0.0013 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 µm 50×100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分)により精製して、標題化合物(6 mg、57%)を得た。MS(ESI): C₂₀H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、411.2; m/z実測値、412.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.34(dd, J=11.0, 5.9 Hz, 1H)、7.79(ddd, J=11.3, 3.4, 2.1 Hz, 1H)、7.73-7.64(m, 1H)、7.41-7.31(m, 1H)、7.00(t, J=3.0 Hz, 1H)、6.65(ddd, J=6.5, 4.1, 2.5 Hz, 1H)、5.49(d, J=7.3 Hz, 0.5H)、5.32(d, J=7.9 Hz, 0.5H)、4.45-4.37(m, 0.5H)、4.32-4.22(m, 0.5H)、4.10-4.02(m, 0.5H)、3.99-3.90(m, 0.5H)、3.81-3.74(m, 0.5H)、3.54-3.47(m, 0.5H)、3.37-3.29(m, 0.5H)、3.19-3.10(m, 0.5H)、2.24-2.13(m, 1.5H)、2.02-1.97(m, 3H)、1.72-1.58(m, 2H)、1.45-1.33(m, 0.5H)、1.29-1.21(m, 3H)。

10

20

30

40

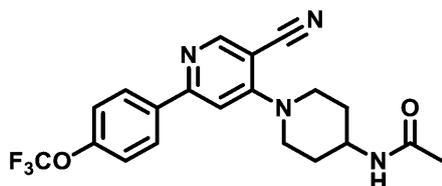
50

【0339】

実施例19：N-[1-[5-シアノ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0340】

【化98】



10

工程A：4-(メチルチオ)-2-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ピラン-3-カルボニトリル。DMF(5mL)中の1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-オン(207mg、0.99mmol)及びメチル2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート(213mg、0.99mmol)の溶液に、KOH粉末(112mg、1.99mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、100mLの水に注ぎ、5時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、高真空下で乾燥させて、標題化合物を得た(226mg、69%)。MS(ESI)：C₁₄H₈F₃NO₃Sの質量計算値、327.0；m/z実測値、328.0[M+H]⁺。

20

【0341】

工程B：N-(1-(3-シアノ-2-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド。4-(メチルチオ)-2-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ピラン-3-カルボニトリル(226mg、0.69mmol)をメタノール(14mL)に懸濁し、N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドを添加した。反応混合物を、3時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中、0~100%[10%(MeOH中NH₃, 2M)/DCM])により精製し、標題化合物を得た(210mg、72%)。MS(ESI)：C₂₀H₁₈F₃N₃O₄の質量計算値、421.1；m/z実測値、422.1[M+H]⁺。

30

【0342】

工程C：N-[1-[5-シアノ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。DMF(1.9mL)中のN-(1-(3-シアノ-2-オキソ-6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(120mg、0.29mmol)の溶液に、ホルムイミドアミド塩酸塩(35mg、0.43mmol)及びKOH(32mg、0.57mmol)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、更なるホルムイミドアミド塩酸塩(18mg、0.22mmol)を添加した。5日後、室温で水を添加し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5μm 50×100mmカラム、15分間にわたって5~90%MeCN/20mM NH₄OH、80mL/分)により精製して、標題化合物(42mg、38%)を得た。MS(ESI)：C₂₀H₁₉F₃N₄O₂の質量計算値、404.1；m/z実測値、405.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.61(s, 1H)、8.00-7.94(m, 2H)、7.33-7.27(m, 2H)、7.09(s, 1H)、5.71(d, J=7.9Hz, 1H)、4.10-3.98(m, 3H)、3.20-3.11(m, 2H)、2.17-2.09(m, 2H)、1.99(s, 3H)、1.68-1.55(m, 2H)。

40

【0343】

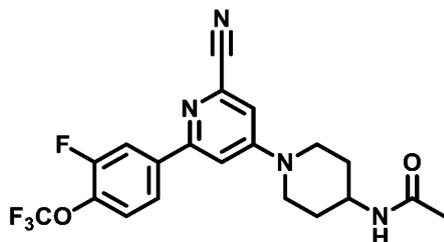
実施例20：N-[1-[2-シアノ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメト

50

キシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0344】

【化99】



10

工程A：4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピコリノニトリル。ジオキササン(4.3 mL)及び水(0.94 mL)中の(4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリル)(150 mg、0.87 mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(198 mg、0.87 mmol)、酢酸パラジウム(II)(9.7 mg、0.043 mmol)、炭酸セシウム(706 mg、2.17 mmol)、及びDPPF(24 mg、0.043 mmol)の溶液を、窒素で5分間脱気した後、70℃で16時間加熱した。反応混合物を、EtOAcとNaClの飽和水溶液との間で分離した。水相をEtOAcで二度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~20%のEtOAc)により精製して、標題化合物(86 mg、31%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.64(d、J = 1.8 Hz、1H)、8.38(d、J = 1.7 Hz、1H)、8.32-8.27(m、1H)、8.16-8.11(m、1H)、7.79-7.70(m、1H)。

20

【0345】

工程B：N-[1-[2-シアノ-6-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。DMF(0.15 mL)及びジオキササン(0.95 mL)中の(4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピコリノニトリル(60 mg、0.19 mmol)、N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(135 mg、0.95 mmol)、リン酸カリウム(121 mg、0.57 mmol)、Pd₂(dba)₃(14 mg、0.015 mmol)、及び(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(rac-BINAP)(19 mg、0.030 mmol)の溶液を、マイクロ波中で150℃で30分間加熱した後、Celite(登録商標)を通して濾過した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分)により精製して、標題化合物(43 mg、54%)を得た。μMS(ESI)：C₂₀H₁₈F₄N₄O₂の質量計算値、422.1; m/z実測値、423.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.23(dd、J = 12.0、2.1 Hz、1H)、8.07(ddd、J = 8.7、2.1、1.1 Hz、1H)、7.84(d、J = 7.6 Hz、1H)、7.72-7.65(m、1H)、7.60(d、J = 2.4 Hz、1H)、7.54(d、J = 2.3 Hz、1H)、4.12(d、J = 13.6 Hz、2H)、3.93-3.80(m、1H)、3.19-3.09(m、2H)、1.87-1.77(m、5H)、1.44-1.30(m、2H)。

30

40

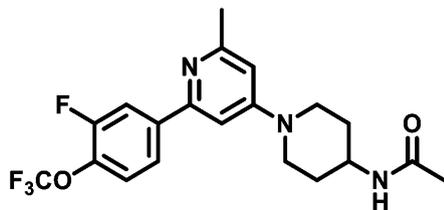
【0346】

実施例21：N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0347】

50

【化100】



工程A：4 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル)
- 6 - メチルピリジン。

10

ジオキサン (4 . 6 mL) 及び水 (1 mL) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 6 - メチルピリジン (150 mg、0 . 93 mmol)、(3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (212 mg、0 . 93 mmol)、酢酸パラジウム (II) (10 mg、0 . 046 mmol)、炭酸セシウム (754 mg、2 . 3 mmol)、及び D P P F (26 mg、0 . 046 mmol) の溶液を、窒素で 5 分間脱気した後、70 で 16 時間加熱した。反応混合物を、EtOAc と NaCl の飽和水溶液との間で分離した。水相を EtOAc で二度抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 20 % の EtOAc) により精製して、標題化合物 (170 mg、60 %) を得た。MS (ESI) : C₁₃H₈ClF₄NO の質量計算値、305 . 0 ; m/z 実測値、306 . 0 [M + H]⁺。

20

【0348】

工程B：N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。ジオキサン (1 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - メチルピリジン (60 mg、0 . 20 mmol)、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (140 mg、0 . 98 mmol)、リン酸カリウム (125 mg、0 . 59 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg、0 . 016 mmol) 及び (±) - 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフタレン (rac - BINAP) (20 mg、0 . 021 mmol) をマイクロ波中で 150 で 30 分間加熱した後、Celite (登録商標) を通して濾過した。塩基性分取 HPLC (Agilent , Waters X Bridge C18 5 μm 50 × 100 mm カラム、15 分間にわたって 5 ~ 90 % MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (47 mg、58 %) を得た。MS (ESI) : C₂₀H₂₁F₄N₃O₂ の質量計算値、411 . 2 ; m/z 実測値、412 . 2 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) ppm 7 . 84 - 7 . 78 (m、1 H)、7 . 75 - 7 . 70 (m、1 H)、7 . 51 - 7 . 44 (m、1 H)、7 . 04 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、6 . 74 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、4 . 04 (d、J = 13 . 3 Hz、2 H)、3 . 97 - 3 . 87 (m、1 H)、3 . 06 (ddd、J = 13 . 5、11 . 6、2 . 7 Hz、2 H)、2 . 46 (s、3 H)、1 . 99 - 1 . 91 (m、5 H)、1 . 56 - 1 . 43 (m、2 H)。

30

40

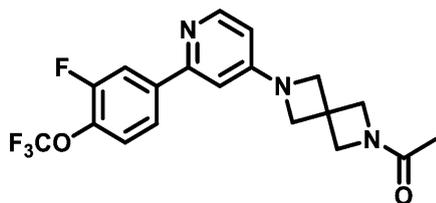
【0349】

実施例 22 : 1 - [2 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] エタノン。

【0350】

50

【化101】



工程A：tert-ブチル6-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート。1-ブタノール(1.2 mL)中の4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aの生成物、34 mg、0.12 mmol)及びtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩(49 mg、0.16 mmol)の溶液に、DIP EA(64 µL、0.37 mmol)を添加した。次いで、反応混合物を150 °Cで16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中、0~100% [10% (MeOH中NH₃, 2M) / DCM])により精製し、標題化合物を得た(43 mg、77%)。MS(ESI)：C₂₂H₂₃F₄N₃O₃の質量計算値、453.2；m/z実測値、454.2 [M+H]⁺。

10

【0351】

工程B：1-[2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]エタノン。DCM(4.7 mL)中のtert-ブチル(6-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルバメート(43 mg、0.095 mmol)の溶液に、TFA(0.15 mL、1.9 mmol)を添加した。

20

【0352】

反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をピリジン(1.9 mL)中に取り込み、無水酢酸(18 µL、0.19 mmol)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(0.5 mg、0.005 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 µm 50×100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分)により精製して、標題化合物(22 mg、59%)を得た。MS(ESI)：C₁₉H₁₇F₄N₃O₂の質量計算値、395.1；m/z実測値、396.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.31(d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.79(dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H)、7.69(ddd, J = 8.6, 2.2, 1.2 Hz, 1H)、7.38-7.32(m, 1H)、6.60(d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.27(dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H)、4.34(s, 2H)、4.20(s, 2H)、4.18-4.12(m, 4H)、1.89(s, 3H)。

30

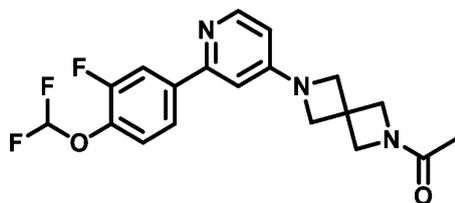
40

【0353】

実施例23：1-[2-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]エタノン。

【0354】

【化102】



工程A：tert-ブチル6-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート。1-ブタノール(4 mL)中の2-クロロ-4-フルオロピリジン(110 mg、0.81 mmol)及びtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩(395 mg、0.81 mmol)の溶液に、DIPEA(0.42 mL、2.4 mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波により100 で1時間加熱した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(FCC、ヘキサン中0~20% EtOAc)により精製し、標題化合物を得た(115 mg、46%)。MS(ESI): C₁₅H₂₀ClN₃O₂の質量計算値、309.1; m/z実測値、310.2 [M+H]⁺。

10

【0355】

工程B：2-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン。DCM(7.7 mL)中のtert-ブチル6-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(120 mg、0.39 mmol)の溶液に、TFA(0.59、7.7 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌後、溶媒を減圧下で濃縮した。粗生成物を、更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【0356】

工程C：1-(6-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン。2-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンをピリジン(4 mL)中に取り込み、無水酢酸(74 µL、0.78 mmol)を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(2 mg、0.02 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減蒸発させた。残渣にEtOAc及びNaHCO₃の飽和溶液を添加した。水相をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% MeOH-DCM)により精製し、標題化合物を得た(98 mg、100%)。MS(ESI): C₁₂H₁₄ClN₃Oの質量計算値、251.1; m/z実測値、252.1 [M+H]⁺。

30

【0357】

工程D：1-[2-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]エテノン。DMF(0.7 mL)中の、1Mの炭酸ナトリウム水溶液(0.4 mL、0.4 mmol)中の1-(6-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン(33 mg、0.13 mmol)、2-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(40 mg、0.14 mmol)、及びPd(PPh₃)₄(8 mg、0.007 mmol)の溶液を、マイクロ波中で100 で30分間加熱した。水及び酢酸エチルを添加し、水層を酢酸エチル(3x)で抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 µm 50x100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN/20 mM NH₄OH、80 mL/分)により精製して、標題化合物(10 mg、20%)を得た。MS(ESI): C₁₉H₁₈F₃N₃O₂の質量計算値、377.1; m/z実測値、378.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 M

40

50

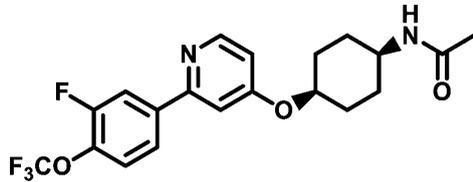
Hz、DMSO- d_6) ppm 8.22 (d、 $J = 5.6$ Hz、1 H)、8.05 (d、 $J = 12.4$ 、 2.1 Hz、1 H)、7.95 (ddd、 $J = 8.6$ 、 2.1 、 1.1 Hz、1 H)、7.44 (t、 $J = 8.4$ Hz、1 H)、7.31 (t、 $J = 73.2$ Hz、1 H)、6.94 (d、 $J = 2.1$ Hz、1 H)、6.37 (dd、 $J = 5.6$ 、 2.1 Hz、1 H)、4.32 (s、2 H)、4.14 (s、4 H)、4.04 (s、2 H)、1.76 (s、3 H)。

【0358】

実施例 24：N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロヘキシル]アセトアミド。

【0359】

【化103】



工程 A：tert-ブチル((1,4-シス)-4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート。0 で冷却した DMF (1.8 mL) 中の 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン (実施例 11 の工程 A からの生成物、0 mg、0.18 mmol) に、NaH (油中 60% 分散液) (9 mg、0.24 mmol) を添加し、この温度で 15 分間攪拌した。次いで、0.3 mL の DMF 中に溶解した tert-ブチル((1,4-シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート (47 mg、0.22 mmol) を添加した。この反応混合物を室温まで加温し、16 時間攪拌した。次いで水を添加し、反応混合物を EtOAc で希釈した。水相を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン中 0~100% の EtOAc) により精製して、標題化合物 (35 mg、41%) を得た。MS (ESI)：C₂₃H₂₆F₄N₂O₄ の質量計算値、470.2；m/z 実測値、471.2 [M+H]⁺。

【0360】

工程 B：N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロヘキシル]アセトアミド。実施例 4、工程 B と同様の様式で、標題化合物を調製した。MS (ESI)：C₂₀H₂₀F₄N₂O₃ の質量計算値、412.1；m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム- d) ppm 8.48 (d、 $J = 5.7$ Hz、1 H)、7.83 (dd、 $J = 11.3$ 、 2.1 Hz、1 H)、7.75 - 7.70 (m、1 H)、7.40 - 7.34 (m、1 H)、7.16 (d、 $J = 2.3$ Hz、1 H)、6.77 (dd、 $J = 5.7$ 、 2.3 Hz、1 H)、5.49 (d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、4.68 - 4.62 (m、1 H)、3.95 - 3.85 (m、1 H)、2.10 - 2.02 (m、2 H)、1.98 (s、3 H)、1.87 - 1.79 (m、2 H)、1.79 - 1.71 (m、2 H)、1.67 - 1.55 (m、2 H)。

【0361】

実施例 25：(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド。

【0362】

10

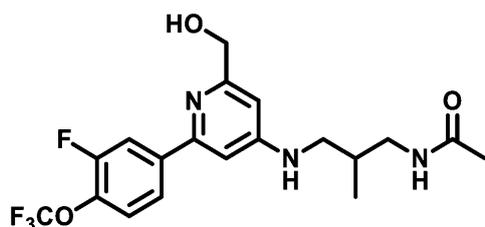
20

30

40

50

【化104】



工程A：(4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)メタノール。ジオキサン(2.2 mL)及び水(0.5 mL)中の(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)メタノール(80 mg、0.45 mmol)、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(103 mg、0.45 mmol)、酢酸パラジウム(II)(5 mg、0.022 mmol)、炭酸セシウム(366 mg、1.12 mmol)、及びDPPF(12 mg、0.022 mmol)の溶液を、窒素で5分間脱気した後、70 °Cで16時間加熱した。反応混合物を、EtOAcとNaClの飽和水溶液1との間で分離した。水相をEtOAcで二度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン中0~20%のEtOAc)により精製して、標題化合物(104 mg、72%)を得た。MS(ESI)：C₁₃H₈ClF₄NO₂の質量計算値、321.0；m/z実測値、322.9[M+H]⁺。

10

20

【0363】

工程B：tert-ブチル(3-((2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロピル)カルバメート。ジオキサン(1.1 mL)中の(4-クロロ-6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)メタノール(25 mg、0.077 mmol)、tert-ブチル(3-アミノ-2-メチルプロピル)カルバメート(77 mg、0.39 mmol)、リン酸カリウム(49 mg、0.23 mmol)、Pd₂(dba)₃(6 mg、0.006 mmol)、及びrac-BINAP(8 mg、0.012 mmol)の溶液を、マイクロ波中で150 °Cで1.5時間加熱した後、Celite(登録商標)を通して濾過した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分)により精製して、標題化合物(25 mg、68%)を得た。MS(ESI)：C₂₂H₂₇F₄N₃O₄の質量計算値、473.2；m/z実測値、474.2[M+H]⁺。

30

【0364】

工程C：(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]アミノ]-2-メチルプロピル]アセトアミド。DCM(1.8 mL)中のtert-ブチル(3-((2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロピル)カルバメート(25 mg、0.053 mmol)の溶液に、TFA(81 μL、1.06 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した後、溶媒を蒸発させた。

40

【0365】

残渣をTHF(1.1 mL)中に取り入れ、塩化アセチル(15 μL、0.21 mmol)、続いて炭酸ナトリウム(34 mg、0.32 mmol)及び水(0.4 mL)を添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌した後、Celite(登録商標)を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分)により精製して、標題化合物(17 mg、75%)を得た。MS(ESI)：C₁₉H₂₁F₄N₃O₃の質量計算値、415.2；

50

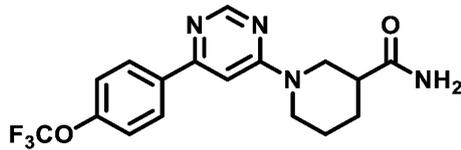
m/z 実測値、416.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.81 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1H)、7.77 - 7.68 (m、1H)、7.38 - 7.32 (m、1H)、6.75 (d、J = 2.0 Hz、1H)、6.35 (s、1H)、5.75 - 5.68 (m、1H)、5.54 (t、J = 6.3 Hz、1H)、4.64 (s、2H)、3.44 - 3.35 (m、1H)、3.22 - 3.12 (m、2H)、3.04 - 2.95 (m、1H)、2.04 (s、3H)、2.01 - 1.93 (m、1H)、0.99 (d、J = 6.9 Hz、3H)。

【0366】

実施例 26：1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド。

【0367】

【化105】



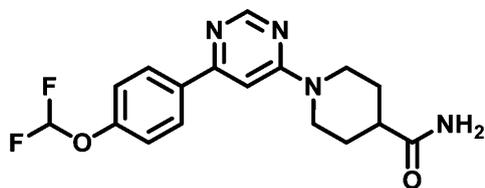
実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、ピペリジン-4-カルボキサミドの代わりに、ピペリジン-3-カルボキサミドを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₇H₁₇F₃N₄O₂ の質量計算値、366.1 ; m/z 実測値、367.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.58 (d、J = 1.0 Hz、1H)、8.33 - 8.26 (m、2H)、7.48 (ddd、J = 8.8、2.0、1.0 Hz、2H)、7.40 (t、J = 2.4 Hz、2H)、6.92 (s、1H)、4.68 - 4.40 (m、2H)、3.09 - 2.88 (m、2H)、2.36 - 2.25 (m、1H)、1.92 (d、J = 12.4 Hz、1H)、1.80 - 1.61 (m、2H)、1.41 (dd、J = 12.3、4.4 Hz、1H)。

【0368】

実施例 27：1-[6-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド。

【0369】

【化106】



実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-(ジフルオロエトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₇H₁₈F₂N₄O₂ の質量計算値、348.1 ; m/z 実測値、349.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.55 (d、J = 1.0 Hz、1H)、8.27 - 8.21 (m、2H)、7.55 - 7.15 (m、5H)、6.82 (s、1H)、4.55 (d、J = 12.7 Hz、2H)、3.02 - 2.90 (m、2H)、2.43 (ddt、J = 11.5、7.7、3.9 Hz、1H)、1.79 (dd、J = 13.0、3.6 Hz、2H)、1.50 (qd、J = 12.4、4.0 Hz、2H)。

【0370】

実施例 28：1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド。

【0371】

10

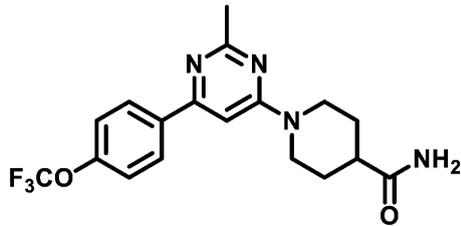
20

30

40

50

【化107】



実施例1と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロピリミジンの代わりに4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$ の質量計算値、380.1 ; m/z 実測値、381.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.29 - 8.23 (m, 2H)、7.50 - 7.43 (m, 2H)、7.32 (s, 1H)、7.19 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、4.55 (d, J = 12.4 Hz, 2H)、3.01 - 2.88 (m, 2H)、2.44 (s, 3H)、2.44 - 2.35 (m, 1H)、1.84 - 1.73 (m, 2H)、1.49 (qd, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H)。

10

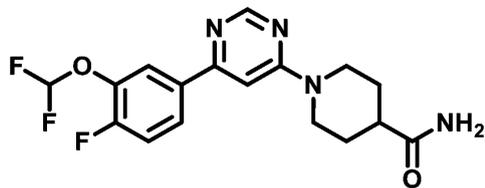
【0372】

実施例29 : 1 - [6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0373】

20

【化108】



実施例1と同様の方法で、工程Bにおいて、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ の質量計算値、366.1 ; m/z 実測値、367.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.20 - 8.12 (m, 2H)、7.57 - 7.53 (m, 1H)、7.52 - 7.17 (m, 3H)、6.83 (s, 1H)、4.56 (d, J = 12.8 Hz, 2H)、2.99 (t, J = 12.0 Hz, 2H)、2.43 (ddt, J = 11.4, 7.7, 3.8 Hz, 1H)、1.84 - 1.74 (m, 2H)、1.50 (qd, J = 12.5, 4.1 Hz, 2H)。

30

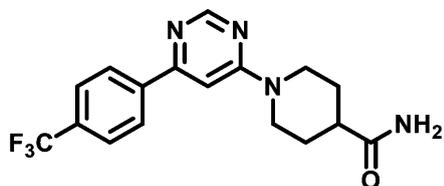
【0374】

実施例30 : 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

40

【0375】

【化109】



実施例1と同様の方法で、工程Bにおいて、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を使用して、標題化

50

化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{17}F_3N_4O$ の質量計算値、350.1 ; m/z 実測値、351.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.60 (d、J = 1.0 Hz、1 H)、8.41 - 8.35 (m、2 H)、7.86 (d、J = 8.1 Hz、2 H)、7.45 (d、J = 1.3 Hz、1 H)、7.33 (s、1 H)、6.83 (s、1 H)、4.57 (d、J = 12.2 Hz、2 H)、3.06 - 2.93 (m、2 H)、2.44 (ddt、J = 11.4、7.7、3.8 Hz、1 H)、1.81 (dd、J = 13.5、3.2 Hz、2 H)、1.51 (qd、J = 12.5、4.0 Hz、2 H)。

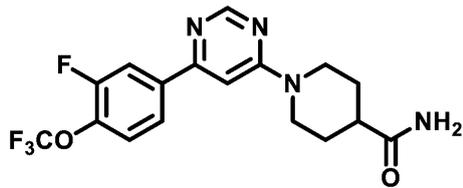
【0376】

実施例 31 : 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

10

【0377】

【化110】



実施例 1 と同様の方法で、工程 B において、(4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{16}F_4N_4O_2$ の質量計算値、384.1 ; m/z 実測値、385.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) ppm 8.58 (d、J = 1.0 Hz、1 H)、8.30 (dd、J = 12.1、2.1 Hz、1 H)、8.16 (ddd、J = 8.6、2.2、1.2 Hz、1 H)、7.73 - 7.67 (m、1 H)、7.44 (d、J = 1.3 Hz、1 H)、7.33 (s、1 H)、6.83 (s、1 H)、4.57 (d、J = 12.1 Hz、2 H)、3.00 (td、J = 13.1、2.7 Hz、2 H)、2.44 (ddt、J = 11.3、7.8、4.2 Hz、1 H)、1.81 (dd、J = 13.2、3.7 Hz、2 H)、1.50 (qd、J = 11.8、4.0 Hz、2 H)。

20

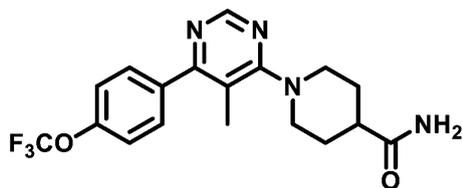
30

【0378】

実施例 32 : 1 - [5 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0379】

【化111】



40

実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、4,6 - ジクロロピリミジンの代わりに 4,6 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$ の質量計算値、380.1 ; m/z 実測値、381.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) ppm 8.58 (s、1 H)、7.81 - 7.76 (m、2 H)、7.49 - 7.45 (m、2 H)、7.31 (s、1 H)、6.81 (s、1 H)、3.90 (d、J = 13.1 Hz、2 H)、2.92 (t、J = 12.2 Hz、2 H)、2.40 - 2.32 (m、1 H)、2.17 (s、3 H)、1.85 - 1.77 (m、2 H)、1.66 (dt、J = 12.4、8.7 Hz、2 H)。

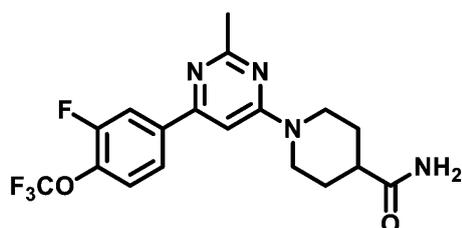
50

【 0 3 8 0 】

実施例 33 : 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【 0 3 8 1 】

【 化 1 1 2 】



10

実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{18}F_4N_4O_2$ の質量計算値、398.1 ; m/z 実測値、399.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.27 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H)、8.13 (dt, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H)、7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、4.62 - 4.48 (m, 2H)、2.96 (t, J = 12.8 Hz, 2H)、2.47 - 2.38 (m, 4H)、1.79 (d, J = 13.0 Hz, 2H)、1.54 - 1.43 (m, 2H)。

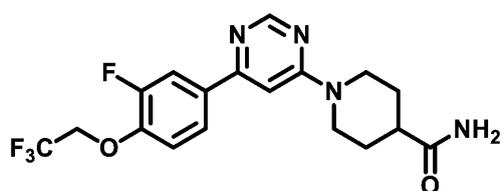
20

【 0 3 8 2 】

実施例 34 : 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【 0 3 8 3 】

【 化 1 1 3 】



30

実施例 1 と同様の方法で、工程 B において、(4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{18}F_4N_4O_2$ の質量計算値、398.1 ; m/z 実測値、399.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.12 (dd, J = 13.0, 2.1 Hz, 1H)、8.08 - 8.03 (m, 1H)、7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.31 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、4.95 (q, J = 8.8 Hz, 2H)、4.59 - 4.50 (m, 2H)、2.97 (t, J = 12.7 Hz, 2H)、2.47 - 2.38 (m, 1H)、1.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、1.49 (d, J = 10.4 Hz, 2H)。

40

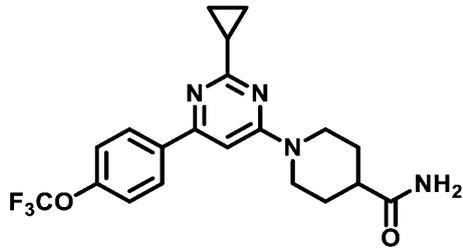
【 0 3 8 4 】

実施例 35 : 1 - [2 - シクロプロピル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【 0 3 8 5 】

50

【化 1 1 4】



実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロ - 2 - シクロプロピルピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{21}F_3N_4O_2$ の質量計算値、406.2 ; m/z 実測値、407.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.28 - 8.21 (m, 2H)、7.48 - 7.42 (m, 2H)、7.30 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、4.59 - 4.46 (m, 2H)、2.93 (t, J = 12.6 Hz, 2H)、2.46 - 2.34 (m, 1H)、2.07 - 1.97 (m, 1H)、1.78 (d, J = 12.7 Hz, 2H)、1.48 (qd, J = 12.6, 4.1 Hz, 2H)、0.99 (ddt, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H)、0.92 (ddd, J = 8.0, 6.4, 3.5 Hz, 2H)。

10

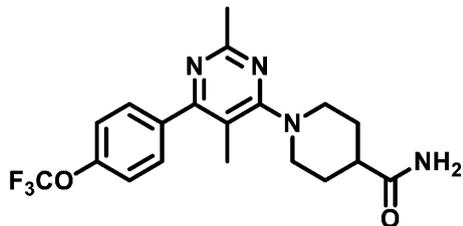
【0386】

実施例 36 : 1 - [2, 5 - ジメチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

20

【0387】

【化 1 1 5】



実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロ - 2, 5 - ジメチルピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_3N_4O_2$ の質量計算値、394.2 ; m/z 実測値、395.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 7.77 - 7.72 (m, 2H)、7.48 - 7.44 (m, 2H)、7.31 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、3.87 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、2.87 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、2.45 (s, 3H)、2.38 - 2.30 (m, 1H)、2.12 (s, 3H)、1.81 (d, J = 12.8 Hz, 2H)、1.65 (q, J = 13.2, 12.7 Hz, 2H)。

30

40

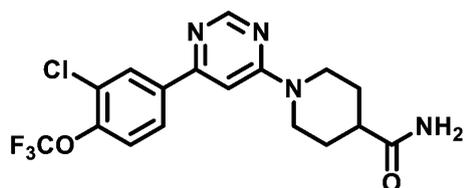
【0388】

実施例 37 : 1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0389】

50

【化 1 1 6】



実施例 1 と同様の方法で、工程 B において、(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{16}ClF_3N_4O_2$ の質量計算値、400.1 ; m/z 実測値、401.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.58 (d、J = 1.0 Hz、1 H)、8.49 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、8.28 (dd、J = 8.7、2.2 Hz、1 H)、7.71 - 7.66 (m、1 H)、7.45 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.32 (s、1 H)、6.82 (s、1 H)、4.63 - 4.50 (m、2 H)、3.00 (t、J = 12.8 Hz、2 H)、2.49 - 2.39 (m、1 H)、1.80 (d、J = 12.7 Hz、2 H)、1.57 - 1.44 (m、2 H)。

10

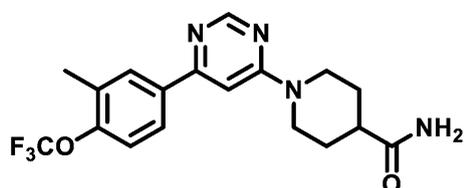
【0390】

実施例 38 : 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

20

【0391】

【化 1 1 7】



実施例 1 と同様の方法で、工程 B において、(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$ の質量計算値、380.1 ; m/z 実測値、381.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.56 (d、J = 1.0 Hz、1 H)、8.20 (dd、J = 2.2、0.9 Hz、1 H)、8.10 (dd、J = 8.6、2.2 Hz、1 H)、7.41 (dd、J = 8.8、1.7 Hz、1 H)、7.35 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.32 (s、1 H)、6.82 (s、1 H)、4.55 (s、2 H)、2.99 (t、J = 12.7 Hz、2 H)、2.48 - 2.39 (m、1 H)、2.36 (s、3 H)、1.84 - 1.75 (m、2 H)、1.55 - 1.44 (m、2 H)。

30

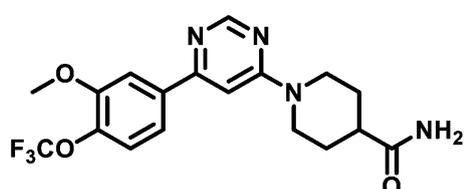
【0392】

実施例 39 : 1 - [6 - [3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

40

【0393】

【化 1 1 8】



実施例 1 と同様の方法で、工程 B において、(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル

50

) ボロン酸の代わりに (3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3$ の質量計算値、396.1 ; m/z 実測値、397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.82 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H)、7.46 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、4.55 (s, 2H)、3.97 (s, 3H)、2.99 (t, J = 12.6 Hz, 2H)、2.48 - 2.39 (m, 1H)、1.81 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、1.51 (q, J = 11.3, 10.8 Hz, 2H)。

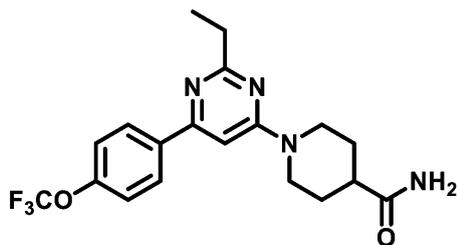
10

【0394】

実施例 40 : 1 - [2 - エチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0395】

【化119】



20

実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、4,6 - ジクロロピリミジンの代わりに 4,6 - ジクロロ - 2 - エチルピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_3N_4O_2$ の質量計算値、394.2 ; m/z 実測値、395.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.82 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H)、7.46 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H)、7.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、4.55 (s, 2H)、3.97 (s, 3H)、2.99 (t, J = 12.6 Hz, 2H)、2.48 - 2.39 (m, 1H)、1.81 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、1.51 (q, J = 11.3, 10.8 Hz, 2H)。

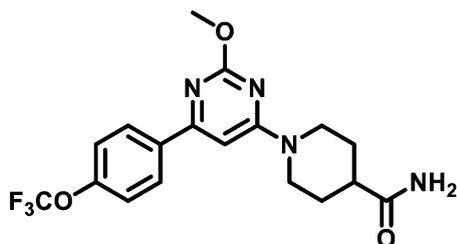
30

【0396】

実施例 41 : 1 - [2 - メトキシ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0397】

【化120】



40

実施例 1 と同様の方法で、工程 A において、4,6 - ジクロロピリミジンの代わりに 4,6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3$ の質量計算値、396.1 ; m/z 実測値、397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.29 - 8.2

50

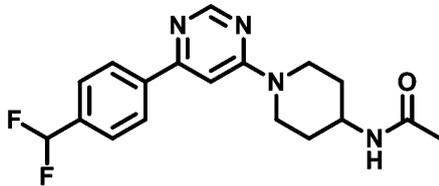
4 (m, 2H)、7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.31 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、4.55 - 4.43 (m, 2H)、3.88 (s, 3H)、3.04 - 2.92 (m, 2H)、2.45 - 2.34 (m, 1H)、1.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、1.57 - 1.42 (m, 2H)。

【0398】

実施例42：N-[1-[6-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0399】

【化121】



10

実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-(ジフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₂₀F₂N₄Oの質量計算値、346.2; m/z実測値、347.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.73 - 7.65 (m, 2H)、7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.11 (t, J = 55.8 Hz, 1H)、4.45 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、3.95 - 3.80 (m, 1H)、3.14 (ddd, J = 13.9, 11.4, 2.8 Hz, 2H)、1.88 - 1.75 (m, 5H)、1.40 - 1.26 (m, 2H)。

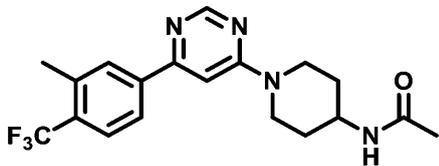
20

【0400】

実施例43：N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0401】

【化122】



30

実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₂₁F₃N₄Oの質量計算値、378.2; m/z実測値、379.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、4.47 - 4.37 (m, 2H)、3.18 - 3.07 (m, 2H)、2.53 - 2.50 (m, 3H)、1.85 - 1.75 (m, 5H)、1.31 (q, J = 10.6 Hz, 2H)、3.92 - 3.81 (m, 1H)。

40

【0402】

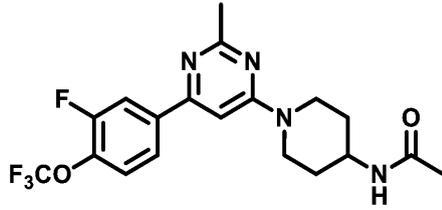
実施例44：N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]

50

ル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0403】

【化123】



10

実施例3と同様の方法で、工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{19}H_{20}F_4N_4O_2$ の質量計算値、412.2; m/z 実測値、413.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.27(dd, $J=12.0, 2.1$ Hz, 1H)、8.13(dt, $J=9.1, 1.3$ Hz, 1H)、7.81(d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.67(t, $J=8.3$ Hz, 1H)、7.27(s, 1H)、4.44(d, $J=12.4$ Hz, 2H)、3.92-3.81(m, 1H)、3.11(ddd, $J=13.7, 11.4, 2.8$ Hz, 2H)、2.45(s, 3H)、1.86-1.77(m, 5H)、1.38-1.26(m, 2H)。

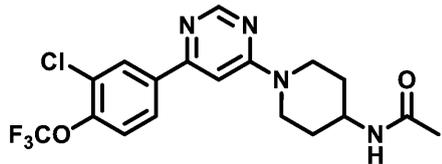
20

【0404】

実施例45: N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0405】

【化124】



30

実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{18}H_{18}ClF_3N_4O_2$ の質量計算値、414.1; m/z 実測値、415.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.59-8.56(m, 1H)、8.48(d, $J=2.1$ Hz, 1H)、8.28(dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H)、7.82(d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.69(ddd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H)、7.46(d, $J=1.3$ Hz, 1H)、4.45(d, $J=12.4$ Hz, 2H)、3.93-3.82(m, 1H)、3.15(ddd, $J=13.9, 11.4, 2.9$ Hz, 2H)、1.88-1.77(m, 5H)、1.38-1.27(m, 2H)。

40

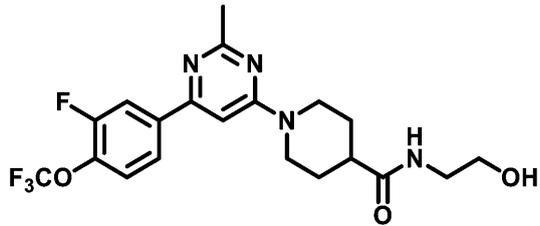
【0406】

実施例46: 1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド。

【0407】

50

【化 1 2 5】



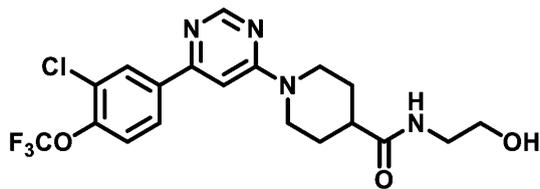
実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{22}F_4N_4O_3$ の質量計算値、442.2 ; m/z 実測値、443.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.26 (dd、J = 12.0、2.1 Hz、1 H)、8.13 (dt、J = 8.7、1.4 Hz、1 H)、7.80 (t、J = 5.7 Hz、1 H)、7.66 (t、J = 8.3 Hz、1 H)、7.24 (s、1 H)、4.67 - 4.50 (m、3 H)、3.39 (t、J = 6.6 Hz、2 H)、3.11 (q、J = 6.0 Hz、2 H)、2.95 (t、J = 12.2 Hz、2 H)、2.49 - 2.41 (m、4 H)、1.81 - 1.72 (m、2 H)、1.57 - 1.43 (m、2 H)。

【0408】

実施例 47 : 1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0409】

【化 1 2 6】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、かつ 4,6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4,6 - ジクロロピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : 質量計算値、 $C_{19}H_{20}ClF_3N_4O_3$ 、444.1 ; m/z 実測値、445.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.58 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、8.49 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、8.29 (dd、J = 8.6、2.2 Hz、1 H)、7.83 (t、J = 5.7 Hz、1 H)、7.69 (dq、J = 8.6、1.5 Hz、1 H)、7.45 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、4.67 - 4.52 (m、3 H)、3.44 - 3.34 (m、2 H)、3.11 (q、J = 6.1 Hz、2 H)、2.99 (t、J = 12.8 Hz、2 H)、2.48 - 2.44 (m、1 H)、1.78 (d、J = 13.1 Hz、2 H)、1.59 - 1.45 (m、2 H)。

【0410】

実施例 48 : 1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0411】

10

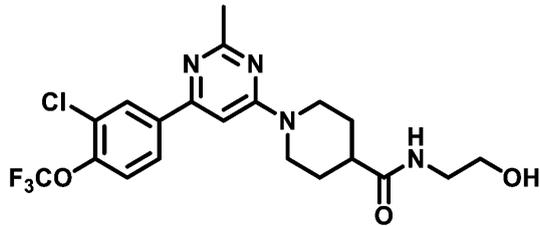
20

30

40

50

【化 1 2 7】



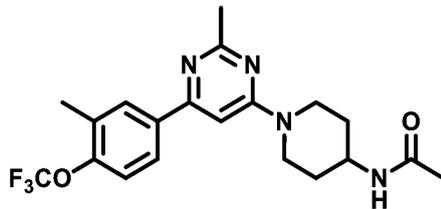
実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、
 10 標題化合物を調製した。MS (ESI) : 質量計算値、 $C_{20}H_{22}ClF_3N_4O_3$ 、458.1 ; m/z 実測値、459.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.45 (d、 $J=2.1$ Hz、1H)、8.26 (dd、 $J=8.7$ 、2.2 Hz、1H)、7.80 (t、 $J=5.6$ Hz、1H)、7.67 (dq、 $J=8.7$ 、1.5 Hz、1H)、7.26 (s、1H)、4.64 - 4.52 (m、3H)、3.39 (q、 $J=6.0$ Hz、2H)、3.11 (q、 $J=6.0$ Hz、2H)、2.95 (t、 $J=12.6$ Hz、2H)、2.48 - 2.41 (m、4H)、1.82 - 1.72 (m、2H)、1.51 (qd、 $J=12.4$ 、4.1 Hz、2H)。

【0 4 1 2】

実施例 49 : N - [1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。
 20

【0 4 1 3】

【化 1 2 8】



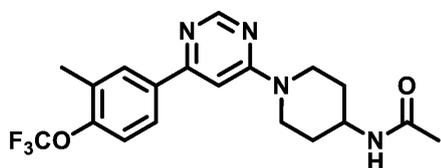
実施例 3 と同様の方法で、工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、
 30 標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{23}F_3N_4O_2$ の質量計算値、408.2 ; m/z 実測値、409.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.16 (dd、 $J=2.3$ 、1.0 Hz、1H)、8.10 - 8.06 (m、1H)、7.81 (d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.42 - 7.37 (m、1H)、7.18 (s、1H)、4.43 (d、 $J=12.6$ Hz、2H)、3.92 - 3.80 (m、1H)、3.09 (ddd、 $J=13.9$ 、11.4、2.8 Hz、2H)、2.44 (s、3H)、2.36 (s、3H)、1.86 - 1.78 (m、5H)、1.37 - 1.27 (m、2H)。
 40

【0 4 1 4】

実施例 50 : N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。
 40

【0 4 1 5】

【化 1 2 9】



10

20

30

40

50

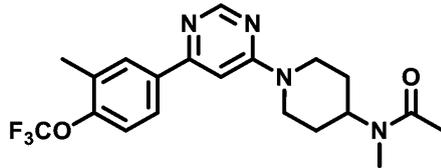
実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_3N_4O_2$ の質量計算値、394.2 ; m/z 実測値、395.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.58 - 8.55 (m, 1H)、8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.10 (dd, J = 8.6、2.3 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.41 (dd, J = 8.8、1.7 Hz, 1H)、7.38 - 7.35 (m, 1H)、4.43 (d, J = 13.3 Hz, 2H)、3.93 - 3.83 (m, 1H)、3.13 (ddd, J = 13.7、11.4、2.8 Hz, 2H)、2.37 (s, 3H)、1.88 - 1.77 (m, 5H)、1.39 - 1.27 (m, 2H)。

【0416】

実施例 51 : N - メチル - N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0417】

【化130】



0 で冷却した DMF (1 mL) 中の N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 50、30 mg、0.08 mmol) 及びヨードメタン (7.2 μL、0.11 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散液) (4.5 mg、0.11 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。NaH (4.5 mg、0.11 mmol) 及びヨードメタン (7.2 μL、0.11 mmol) の追加の部分添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、60 で一晚攪拌した。水を添加し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。塩基性分取 HPLC (Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mm カラム、15 分間にわたって 5 ~ 90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製して、標題化合物 (18 mg、58%) を得た。MS (ESI) : $C_{20}H_{23}F_3N_4O_2$ の質量計算値、408.2 ; m/z 実測値、409.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.57 (t, J = 1.3 Hz, 1H)、8.21 (dd, J = 2.3、0.9 Hz, 1H)、8.12 (dd, J = 8.6、2.4 Hz, 1H)、7.44 - 7.37 (m, 2H)、4.71 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、4.66 - 4.55 (m, 0.6H)、4.04 - 3.92 (m, 0.4H)、3.07 - 2.92 (m, 2H)、2.78 (s, 1.8H)、2.63 (s, 1.2H)、2.37 (s, 3H)、2.11 (s, 1.2H)、2.00 (s, 1.8H)、1.78 - 1.54 (m, 4H)。

【0418】

実施例 52 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0419】

10

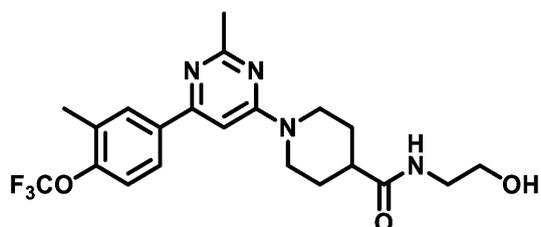
20

30

40

50

【化 1 3 1】



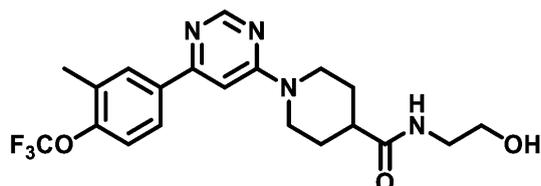
実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{25}F_3N_4O_3$ の質量計算値、438.2 ; m/z 実測値、439.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.17 - 8.14 (m、1H)、8.07 (ddd、J = 8.6、2.2、0.8 Hz、1H)、7.80 (t、J = 5.6 Hz、1H)、7.39 (dq、J = 8.6、1.6 Hz、1H)、7.16 (s、1H)、4.62 (t、J = 5.5 Hz、1H)、4.55 (d、J = 12.7 Hz、2H)、3.39 (q、J = 5.8 Hz、2H)、3.11 (q、J = 6.0 Hz、2H)、2.94 (td、J = 13.0、2.8 Hz、2H)、2.44 (sm、4H)、2.36 (s、3H)、1.81 - 1.73 (m、2H)、1.57 - 1.46 (m、2H)。

【0420】

実施例 53 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0421】

【化 1 3 2】



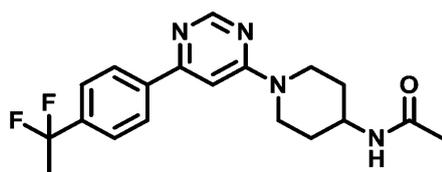
実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4,6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4,6 - ジクロロピリミジンを用い、かつ N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、また工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{23}F_3N_4O_3$ の質量計算値、424.2 ; m/z 実測値、425.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.56 (d、J = 1.1 Hz、1H)、8.21 - 8.18 (m、1H)、8.10 (dd、J = 8.6、2.3 Hz、1H)、7.81 (t、J = 5.5 Hz、1H)、7.41 (dq、J = 8.7、1.6 Hz、1H)、7.34 (d、J = 1.3 Hz、1H)、4.68 - 4.59 (m、1H)、4.55 (d、J = 12.6 Hz、2H)、3.39 (t、J = 6.2 Hz、2H)、3.11 (q、J = 6.0 Hz、2H)、2.98 (td、J = 13.1、12.1、2.7 Hz、2H)、2.48 - 2.43 (m、1H)、2.37 (s、3H)、1.78 (dd、J = 13.7、3.6 Hz、2H)、1.53 (qd、J = 12.3、4.0 Hz、2H)。

【0422】

実施例 54 : N - [1 - [6 - [4 - (1,1 - ジフルオロエチル) フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0423】

【化133】



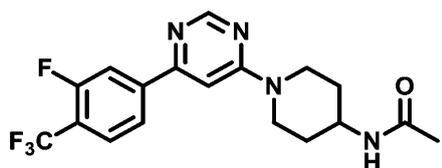
実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロアンを使用して、標題化合物を調製した。MS(E SI): C₁₉H₂₂F₂N₄Oの質量計算値、360.2; m/z実測値、361.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.59(d, J=1.0 Hz, 1H)、8.30-8.25(m, 2H)、7.83(d, J=7.6 Hz, 1H)、7.70-7.65(m, 2H)、7.41(d, J=1.2 Hz, 1H)、4.44(d, J=13.1 Hz, 2H)、3.93-3.82(m, 1H)、3.14(ddd, J=13.8, 11.1, 2.6 Hz, 2H)、2.01(t, J=18.9 Hz, 3H)、1.88-1.77(m, 5H)、1.39-1.27(m, 2H)。

【0424】

実施例55: N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0425】

【化134】



実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(E SI): C₁₈H₁₈F₄N₄Oの質量計算値、382.1; m/z実測値、383.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.61(d, J=1.0 Hz, 1H)、8.30(d, J=12.5 Hz, 1H)、8.25(d, J=8.2 Hz, 1H)、7.92(t, J=7.9 Hz, 1H)、7.83(d, J=7.6 Hz, 1H)、7.52(d, J=1.2 Hz, 1H)、4.46(d, J=12.2 Hz, 2H)、3.96-3.83(m, 1H)、3.16(t, J=12.4 Hz, 2H)、1.89-1.77(m, 5H)、1.34(q, J=10.3 Hz, 2H)。

【0426】

実施例56: N-[1-[6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0427】

10

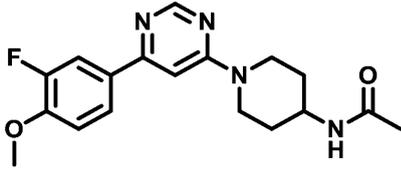
20

30

40

50

【化 1 3 5】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₂₁FN₄O₂の質量計算値、344.2 ; m/z 実測値、345.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.08 - 8.02 (m, 2H)、7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.26 (t, J = 8.9 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 13.0 Hz, 2H)、3.94 - 3.82 (m, 4H)、3.11 (ddd, J = 14.0, 11.4, 2.8 Hz, 2H)、1.87 - 1.77 (m, 5H)、1.40 - 1.24 (m, 2H)。

10

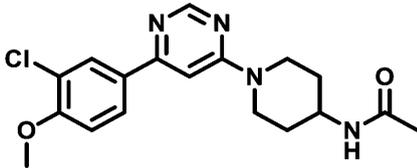
【0 4 2 8】

実施例 57 : N - [1 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

20

【0 4 2 9】

【化 1 3 6】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₂₁ClN₄O₂の質量計算値、360.1 ; m/z 実測値、361.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.54 - 8.50 (m, 1H)、8.28 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H)、8.17 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.33 (s, 1H)、7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 13.2 Hz, 2H)、3.93 (s, 3H)、3.91 - 3.82 (m, 1H)、3.11 (ddd, J = 14.1, 11.6, 2.9 Hz, 2H)、1.86 - 1.76 (m, 5H)、1.32 (qd, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H)。

30

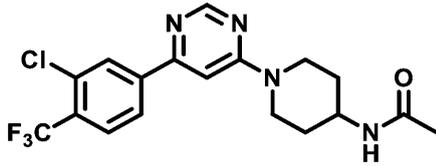
40

【0 4 3 0】

実施例 58 : N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0 4 3 1】

【化 1 3 7】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{18}ClF_3N_4O$ の質量計算値、398.1 ; m/z 実測値、399.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H)、8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、8.38 - 8.32 (m, 1H)、7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、7.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)、4.53 - 4.38 (m, 2H)、3.95 - 3.83 (m, 1H)、3.21 - 3.10 (m, 2H)、1.88 - 1.78 (m, 5H)、1.40 - 1.26 (m, 2H)。

10

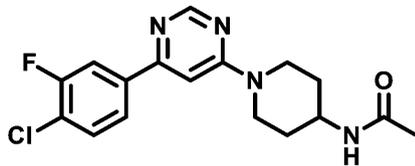
【0 4 3 2】

実施例 59 : N - [1 - [6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

20

【0 4 3 3】

【化 1 3 8】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{18}ClFN_4O$ の質量計算値、348.1 ; m/z 実測値、349.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H)、8.22 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H)、8.09 (ddd, $J = 8.5, 1.9, 0.8$ Hz, 1H)、7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.74 - 7.68 (m, 1H)、7.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)、4.44 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)、3.93 - 3.83 (m, 1H)、3.14 (ddd, $J = 13.8, 11.0, 2.5$ Hz, 2H)、1.87 - 1.77 (m, 5H)、1.38 - 1.26 (m, 2H)。

30

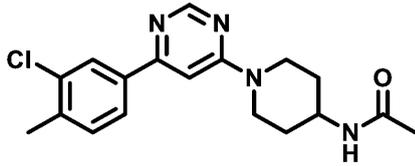
40

【0 4 3 4】

実施例 60 : N - [1 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0 4 3 5】

【化139】



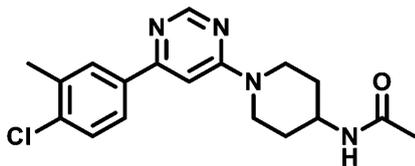
実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-クロロ-4-メチルフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₂₁ClN₄Oの質量計算値、344.1; m/z実測値、345.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.55(d, J=1.1Hz, 1H)、8.23(d, J=1.8Hz, 1H)、8.07(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H)、7.81(d, J=7.6Hz, 1H)、7.47(dd, J=8.0, 0.9Hz, 1H)、7.38(d, J=1.2Hz, 1H)、4.44(d, J=13.3Hz, 2H)、3.92-3.83(m, 1H)、3.12(ddd, J=13.9, 11.5, 2.8Hz, 2H)、2.39(s, 3H)、1.86-1.77(m, 5H)、1.38-1.26(m, 2H)。

【0436】

実施例61: N-[1-[6-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0437】

【化140】



実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-クロロ-3-メチルフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₂₁ClN₄Oの質量計算値、344.1; m/z実測値、345.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.55(d, J=1.1Hz, 1H)、8.19-8.16(m, 1H)、8.02(dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H)、7.81(d, J=7.6Hz, 1H)、7.52(d, J=8.4Hz, 1H)、7.35(d, J=1.2Hz, 1H)、4.43(d, J=13.4Hz, 2H)、3.92-3.82(m, 1H)、3.13(ddd, J=13.9, 11.3, 2.8Hz, 2H)、2.42(s, 3H)、1.86-1.77(m, 5H)、1.41-1.26(m, 2H)。

【0438】

実施例62: N-[1-[6-[3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0439】

10

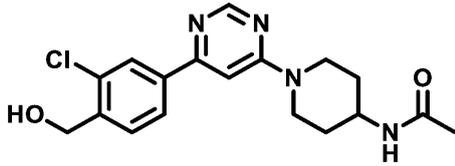
20

30

40

50

【化141】



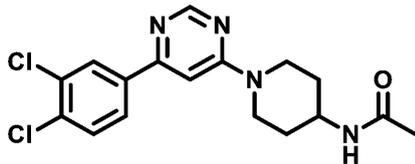
実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{18}H_{21}ClN_4O_2$ の質量計算値、360.1; m/z 実測値、361.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.57-8.52(m, 1H)、8.23-8.20(m, 1H)、8.20-8.15(m, 1H)、7.81(d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.65(d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.40(s, 1H)、5.47(t, $J=5.3$ Hz, 1H)、4.67-4.57(m, 2H)、4.45(d, $J=13.7$ Hz, 2H)、3.94-3.80(m, 1H)、3.17-3.07(m, 2H)、1.87-1.77(m, 5H)、1.38-1.25(m, 2H)。

【0440】

実施例63: N-[1-[6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0441】

【化142】



実施例3と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Bにおいて、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O$ の質量計算値、364.1; m/z 実測値、365.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.57(d, $J=1.0$ Hz, 1H)、8.45(d, $J=2.0$ Hz, 1H)、8.19(dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H)、7.81(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.76(d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.45(d, $J=1.2$ Hz, 1H)、4.45(d, $J=13.7$ Hz, 2H)、3.94-3.81(m, 1H)、3.14(ddd, $J=13.8, 11.5, 2.8$ Hz, 2H)、1.87-1.77(m, 5H)、1.40-1.25(m, 2H)。

【0442】

実施例64: N-[1-[6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0443】

10

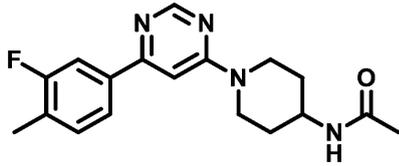
20

30

40

50

【化 1 4 3】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{21}FN_4O$ の質量計算値、328.2 ; m/z 実測値、329.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.55 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.97 - 7.93 (m, 2H)、7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、4.43 (d, J = 13.3 Hz, 2H)、3.93 - 3.81 (m, 1H)、3.12 (ddd, J = 13.8, 11.3, 2.8 Hz, 2H)、2.32 - 2.25 (m, 3H)、1.85 - 1.78 (m, 5H)、1.38 - 1.26 (m, 2H)。

10

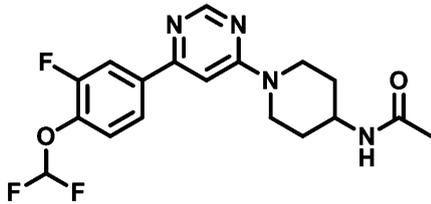
【0 4 4 4】

実施例 65 : N - [1 - [6 - (4 - ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

20

【0 4 4 5】

【化 1 4 4】



30

実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに 2 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロアンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$ の質量計算値、380.1 ; m/z 実測値、381.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.21 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H)、8.10 (ddd, J = 8.6, 2.1, 1.1 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.51 - 7.47 (m, 1H)、7.47 - 7.19 (m, 2H)、4.44 (d, J = 13.5 Hz, 2H)、3.95 - 3.80 (m, 1H)、3.14 (ddd, J = 13.9, 11.4, 2.9 Hz, 2H)、1.86 - 1.76 (m, 5H)、1.40 - 1.26 (m, 2H)。

40

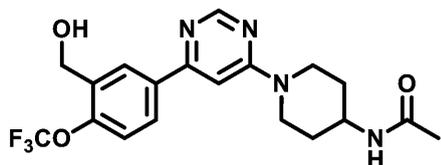
【0 4 4 6】

実施例 66 : N - [1 - [6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0 4 4 7】

50

【化 1 4 5】



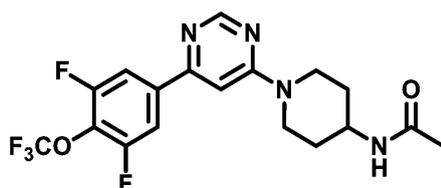
実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに 4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに (3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_3N_4O_3$ の質量計算値、410.2 ; m/z 実測値、411.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、8.17 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.42 (dq, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、5.48 - 5.40 (m, 1H)、4.67 - 4.60 (m, 2H)、4.43 (d, J = 13.2 Hz, 2H) 3.95 - 3.81 (m, 1H)、3.14 (ddd, J = 13.8, 11.3, 2.8 Hz, 2H)、1.89 - 1.76 (m, 5H)、1.42 - 1.26 (m, 2H)。

【0 4 4 8】

実施例 67 : N - [1 - [6 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0 4 4 9】

【化 1 4 6】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに 4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 B において、(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに (3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{17}F_5N_4O_2$ の質量計算値、416.1 ; m/z 実測値、417.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、8.25 - 8.19 (m, 2H)、7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、4.45 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、3.95 - 3.82 (m, 1H)、3.16 (ddd, J = 14.1, 11.4, 2.8 Hz, 2H)、1.89 - 1.77 (m, 5H)、1.40 - 1.25 (m, 2H)。

【0 4 5 0】

実施例 68 : N - [1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0 4 5 1】

10

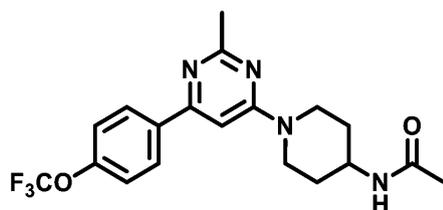
20

30

40

50

【化 1 4 7】



実施例 3 と同様の方法で、工程 B において、(3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_3N_4O_2$ の質量計算値、394.2 ; m/z 実測値、395.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.30 - 8.24 (m、2H)、7.82 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.49 - 7.43 (m、2H)、7.21 (s、1H)、4.44 (d、 $J = 12.7$ Hz、2H)、3.93 - 3.80 (m、1H)、3.10 (ddd、 $J = 13.9$ 、11.5、2.7 Hz、2H)、2.45 (s、3H)、1.86 - 1.78 (m、5H)、1.40 - 1.24 (m、2H)。

10

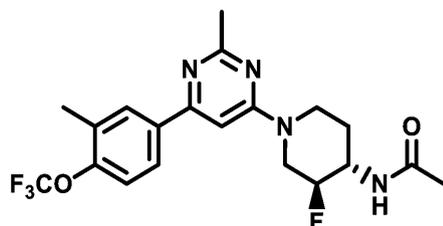
【0 4 5 2】

実施例 69 : (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

20

【0 4 5 3】

【化 1 4 8】



実施例 4 と同様の方法で、工程 C において、(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{22}F_4N_4O_2$ の質量計算値、426.2 ; m/z 実測値、427.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.19 (dd、 $J = 2.1$ 、0.9 Hz、1H)、8.11 (dd、 $J = 8.5$ 、2.2 Hz、1H)、8.03 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.41 (dq、 $J = 8.7$ 、1.6 Hz、1H)、7.28 (s、1H)、4.59 - 4.42 (m、2H)、4.40 - 4.30 (m、1H)、4.23 (d、 $J = 13.2$ Hz、1H)、4.13 - 4.00 (m、1H)、3.44 (ddd、 $J = 13.1$ 、8.6、6.0 Hz、1H)、2.47 (s、3H)、2.37 (s、3H)、1.92 (dd、 $J = 17.3$ 、5.7 Hz、1H)、1.85 (s、3H)、1.47 - 1.36 (m、1H)。

30

40

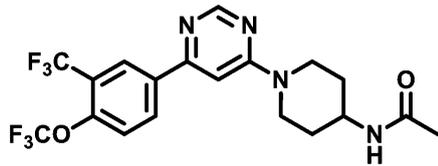
【0 4 5 4】

実施例 70 : N - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0 4 5 5】

50

【化 1 4 9】



実施例 3 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ (3 - クロロ - 4 - (
トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル -
2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3
、 2 - ジオキサボロラン (中間体 1) を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) :
C₁₉H₁₈F₆N₄O₂ の質量計算値、448.1 ; m/z 実測値、449.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 8.65 - 8.60 (
m、3 H)、7.86 - 7.77 (m、2 H)、7.53 (d、J = 1.3 Hz、1 H)
、 4.47 (d、J = 12.8 Hz、2 H)、3.95 - 3.82 (m、1 H)、3.2
1 - 3.09 (m、2 H)、1.89 - 1.78 (m、5 H)、1.40 - 1.26 (m
、 2 H)。

10

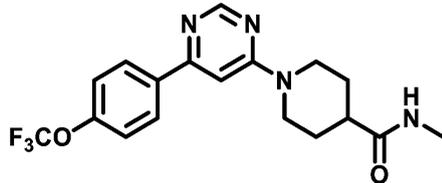
【 0 4 5 6】

実施例 71 : N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリ
ミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

20

【 0 4 5 7】

【化 1 5 0】



実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリ
フルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル) ボロン酸を使用して、また工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトア
ミドの代わりに N - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、標題化合物を調
製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ の質量計算値、380.1 ; m/z 実
測値、381.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm
8.67 (s、1 H)、8.01 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.31 (d、J =
8.1 Hz、2 H)、6.86 (s、1 H)、5.58 (s、1 H)、4.52 (d、J
= 13.7 Hz、2 H)、3.06 (t、J = 12.4 Hz、2 H)、2.83 (d、J
= 4.8 Hz、3 H)、2.49 - 2.35 (m、1 H)、2.05 - 1.90 (m、2
H)、1.85 - 1.71 (m、2 H)。

30

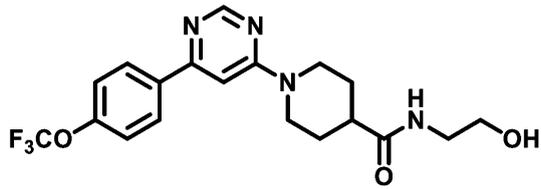
【 0 4 5 8】

実施例 72 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)
フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

40

【 0 4 5 9】

【化 1 5 1】



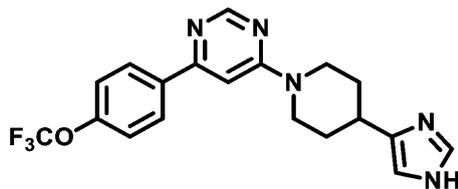
実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジン を、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリ
フルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル) ボロン酸を使用して、また工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトア
ミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用し
て、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₁F₃N₄O₃ の質量計算値、 4
10 . 2 ; m/z 実測値、 411 . 2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz、クロロ
ホルム - d) ppm 8 . 67 (d、J = 1 . 1 Hz、1 H)、8 . 03 (d、J = 8 .
8 Hz、2 H)、7 . 36 - 7 . 30 (m、2 H)、6 . 86 (d、J = 1 . 1 Hz、1
H)、6 . 21 (s、1 H)、4 . 54 (d、J = 13 . 3 Hz、2 H)、3 . 84 - 3
. 66 (m、2 H)、3 . 51 - 3 . 37 (m、2 H)、3 . 13 (t、J = 12 . 6 H
z、2 H)、2 . 56 - 2 . 43 (m、1 H)、2 . 06 - 1 . 96 (m、2 H)、1 .
90 - 1 . 76 (m、2 H)。

【 0 4 6 0】

実施例 73 : 4 - [4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] - 6 -
[4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン。

【 0 4 6 1】

【化 1 5 2】



実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジン を、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリ
フルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル) ボロン酸を使用して、また工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトア
ミドの代わりに 4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピペリジンを使用して、標題化合
物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₁₈F₃N₅O の質量計算値、 389 . 1 ; m/
z 実測値、 390 . 2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d)
ppm 8 . 66 (d、J = 1 . 1 Hz、1 H)、8 . 03 - 7 . 95 (m、2 H)、7 .
57 (d、J = 1 . 2 Hz、1 H)、7 . 32 - 7 . 27 (m、2 H)、6 . 87 (d、
J = 1 . 2 Hz、1 H)、6 . 79 - 6 . 72 (m、1 H)、4 . 54 (d、J = 13 .
3 Hz、2 H)、3 . 17 - 3 . 05 (m、2 H)、3 . 01 - 2 . 89 (m、1 H)、
2 . 22 - 2 . 07 (m、2 H)、1 . 77 - 1 . 59 (m、2 H)。

【 0 4 6 2】

実施例 74 : N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフ
フルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【 0 4 6 3】

10

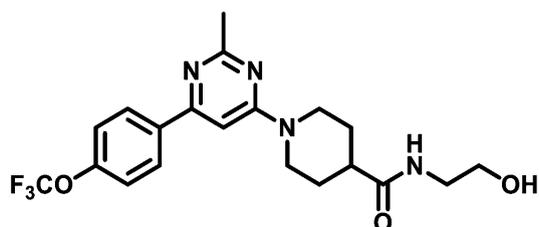
20

30

40

50

【化 1 5 3】



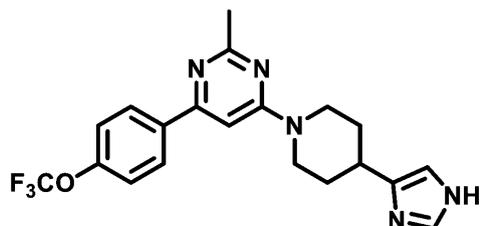
実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル) メタノールの代わりに 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンを、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸を使用して、また工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{23}F_3N_4O_3$ の質量計算値、424.2 ; m/z 実測値、425.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.96 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、7.28 (d、J = 8.6 Hz、2 H)、6.67 (s、1 H)、6.00 (s、1 H)、4.55 (d、J = 13.2 Hz、2 H)、3.77 - 3.70 (m、2 H)、3.47 - 3.39 (m、2 H)、3.04 - 2.93 (m、2 H)、2.57 (s、3 H)、2.50 - 2.38 (m、2 H)、2.02 - 1.91 (m、2 H)、1.83 - 1.70 (m、2 H)。

【0 4 6 4】

実施例 75 : 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン。

【0 4 6 5】

【化 1 5 4】



実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル) メタノールの代わりに 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンを、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸を使用して、また工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに 4 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{20}F_3N_5O$ の質量計算値、403.2 ; m/z 実測値、404.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.00 - 7.93 (m、2 H)、7.58 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.30 - 7.27 (m、2 H)、6.77 (s、1 H)、6.69 (s、1 H)、4.57 (d、J = 13.3 Hz、2 H)、3.12 - 3.03 (m、2 H)、2.99 - 2.87 (m、1 H)、2.58 (s、3 H)、2.19 - 2.05 (m、2 H)、1.75 - 1.61 (m、2 H)。

【0 4 6 6】

実施例 76 : 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド。

【0 4 6 7】

10

20

30

40

50

【化 1 5 5】



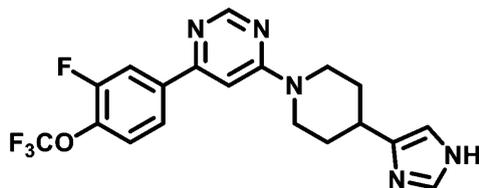
実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを使用し、工程 B において N - (ピペ
リジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン -
4 - カルボキサミドを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₃ の質量計算値、428.1 ; m/z 実測値、429.2 [M+H]⁺。¹H N
MR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.66 (s、1 H)、7.85 (d
、J = 11.2 Hz、1 H)、7.77 (d、J = 8.6 Hz、1 H)、7.39 (t、
J = 8.1 Hz、1 H)、6.84 (s、1 H)、5.99 (s、1 H)、4.53 (d
、J = 13.4 Hz、2 H)、3.79 - 3.70 (m、2 H)、3.51 - 3.41 (m、2 H)、3.06 (t、J = 12.6 Hz、2 H)、2.52 - 2.41 (m、1 H)、2.33 (s、1 H)、2.04 - 1.92 (m、2 H)、1.86 - 1.71 (m
、2 H)。

【 0 4 6 8】

実施例 77 : 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリミジン。

【 0 4 6 9】

【化 1 5 6】



実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において N - (ピペ
リジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに 4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)
ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₁₇F₄N₅O
の質量計算値、407.1 ; m/z 実測値、408.1 [M+H]⁺。¹H NMR (50
0 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.66 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、7.8
5 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1 H)、7.76 (ddd、J = 8.5、2.1
、1.2 Hz、1 H)、7.59 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.44 - 7.35 (m、1 H)、6.86 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、6.78 (s、1 H)、4.55
(d、J = 13.3 Hz、2 H)、3.21 - 3.06 (m、2 H)、3.02 - 2.8
9 (m、1 H)、2.23 - 2.10 (m、2 H)、1.78 - 1.64 (m、2 H)。

【 0 4 7 0】

実施例 78 : 2 - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン
- 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0 4 7 1】

10

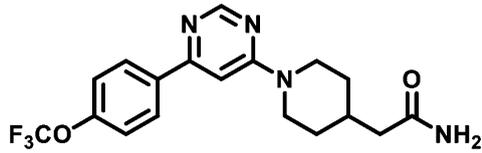
20

30

40

50

【化 1 5 7】



実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジン を、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリ
フルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル) ボロン酸を使用して、また工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトア
ミドの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドを使用して、標題化合物を調
製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ の質量計算値、380.1 ; m/z 実測値、381.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.66 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、8.00 (d、J = 8.7 Hz、2 H)、7
.30 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、6.85 (s、1 H)、5.37 (d、J = 21
.1 Hz、2 H)、4.51 (s、2 H)、2.98 (t、J = 12.8 Hz、2 H)、
2.19 (s、3 H)、2.01 - 1.81 (m、2 H)、1.37 - 1.19 (m、2
H)。

10

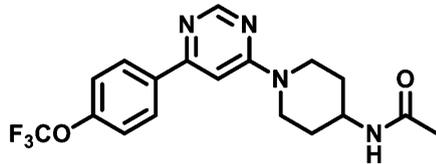
【0472】

実施例 79 : N - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン
- 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

20

【0473】

【化 1 5 8】



実施例 5 と同様の方法で、工程 A において、(4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル)
メタノールの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジン を使用して、かつ (3 - フルオロ -
4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメト
キシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H
19F₃N₄O₂ の質量計算値、380.1 ; m/z 実測値、381.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.67 (d、J = 1.1 Hz
、1 H)、8.03 - 7.95 (m、2 H)、7.33 - 7.27 (m、2 H)、6.8
7 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.42 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.46 (d、J = 13.6 Hz、2 H)、4.14 - 4.05 (m、1 H)、3.15 - 3.01
(m、2 H)、2.14 - 2.04 (m、2 H)、1.99 (s、3 H)、1.47 - 1
.32 (m、2 H)。

30

40

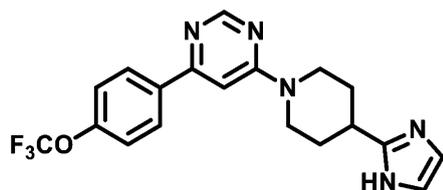
【0474】

実施例 80 : 4 - [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ピペリジル] - 6 -
[4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン。

【0475】

50

【化159】



実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを、かつ(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、また工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₁₈F₃N₅Oの質量計算値、389.1; m/z 実測値、390.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.66(s, 1H)、8.02-7.95(m, 2H)、7.29(d, J=8.4Hz, 2H)、6.96(s, 2H)、6.86(s, 1H)、4.53(d, J=13.4Hz, 2H)、3.19-2.99(m, 3H)、2.19-2.09(m, 2H)、1.93-1.75(m, 2H)。

10

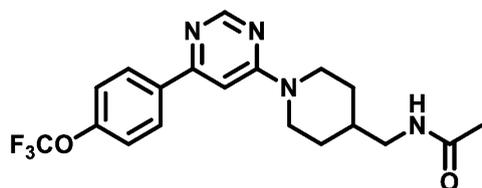
【0476】

実施例81: N-[[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]メチル]アセトアミド。

20

【0477】

【化160】



実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを、かつ(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、また工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにN-(ピペリジン-4-イルメチル)アセトアミドを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₂₁F₃N₄O₂の質量計算値、394.2; m/z 実測値、395.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.64(d, J=1.1Hz, 1H)、8.06-7.88(m, 2H)、7.35-7.27(m, 2H)、6.83(d, J=1.2Hz, 1H)、5.78-5.64(m, 1H)、4.50(d, J=13.2Hz, 2H)、3.17(t, J=6.3Hz, 2H)、3.01-2.83(m, 2H)、1.99(s, 3H)、1.92-1.75(m, 3H)、1.31-1.11(m, 2H)。

30

40

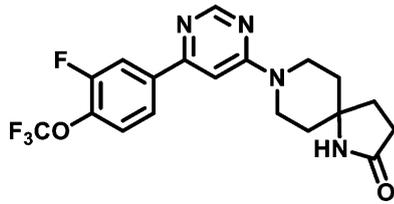
【0478】

実施例82: 8-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4,8ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン。

【0479】

50

【化161】



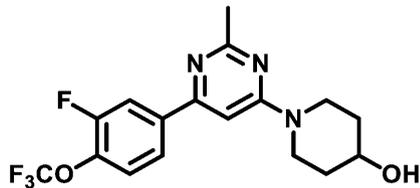
実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン塩酸塩を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₁₈F₄N₄O₂の質量計算値、410.1; m/z実測値、411.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.66(d, J=1.1 Hz, 1H)、7.85(dd, J=11.1, 2.1 Hz, 1H)、7.79-7.74(m, 1H)、7.47(s, 1H)、7.42-7.36(m, 1H)、6.85(d, J=1.2 Hz, 1H)、3.92-3.71(m, 4H)、2.51-2.42(m, 2H)、2.08-2.00(m, 2H)、1.84-1.73(m, 4H)。

【0480】

実施例83: 1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オール。

【0481】

【化162】



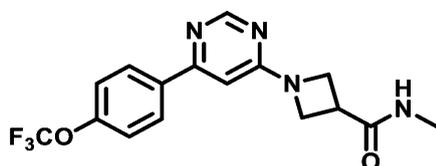
実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを使用し、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにピペリジン-4-オールを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₇H₁₇F₄N₃O₂の質量計算値、371.1; m/z実測値、372.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.82(dd, J=11.1, 2.1 Hz, 1H)、7.72(ddd, J=8.6, 2.1, 1.2 Hz, 1H)、7.36(ddt, J=8.8, 7.5, 1.3 Hz, 1H)、6.65(s, 1H)、4.21-4.12(m, 2H)、4.02-3.96(m, 1H)、3.40-3.32(m, 2H)、2.56(s, 3H)、2.01-1.92(m, 2H)、1.84(s, 1H)、1.63-1.53(m, 2H)。

【0482】

実施例84: N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アゼチジン-3-カルボキサミド。

【0483】

【化163】



10

20

30

40

50

実施例 6、工程 A ~ C と同様の方法で、工程 B において、ピロリジン - 3 - カルボン酸に対してアゼチジン - 3 - カルボン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{16}H_{15}F_3N_4O_2$ の質量計算値、352.1 ; m/z 実測値、353.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.66 (d、J = 1.2 Hz、1H)、8.07 - 7.94 (m、2H)、7.33 - 7.27 (m、2H)、6.52 (d、J = 1.2 Hz、1H)、5.69 (s、1H)、4.38 - 4.23 (m、4H)、3.47 - 3.39 (m、1H)、2.88 (d、J = 4.8 Hz、3H)。

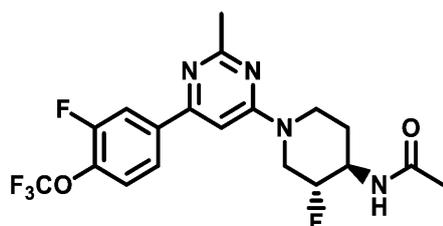
【0484】

実施例 85 : (*R/*R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

10

【0485】

【化164】



20

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 7) を、SFCキラル分離 (固定相 : Chiralpak IF 5 μ m 250 x 21mm、移動相 : 15%メタノール、85%CO₂、2mL/分、150バール、保持時間 : 254nMで4.36分) を介して分離して、標題化合物 (20mg、30%) を得た。MS (ESI) : $C_{19}H_{19}F_5N_4O_2$ の質量計算値、430.1 ; m/z 実測値、431.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.84 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1H)、7.73 (ddd、J = 8.5、2.1、1.2 Hz、1H)、7.39 - 7.34 (m、1H)、6.69 (s、1H)、5.67 (d、J = 7.5 Hz、1H)、4.81 - 4.73 (m、1H)、4.38 (dtd、J = 49.0、9.2、4.8 Hz、1H)、4.27 - 4.16 (m、2H)、3.21 - 3.13 (m、2H)、2.57 (s、3H)、2.31 - 2.23 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.55 - 1.43 (m、1H)。

30

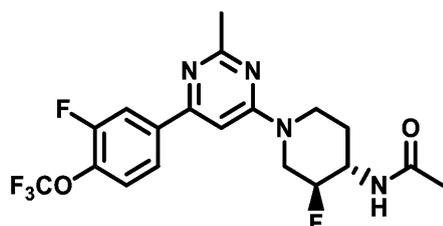
【0486】

実施例 86 : (*S/*S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0487】

【化165】

40



(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 7) を、SFCキラル分離 (固定相 : Chiralpak IF 5 μ m

50

250 × 21 mm、移動相：15%メタノール、85%CO₂、2 mL/分、150 パール、保持時間：254 nMで5.87分)を介して分離して、標題化合物(27 mg、41%)を得た。MS(ESI)：C₁₉H₁₉F₅N₄O₂の質量計算値、430.1；m/z実測値、431.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.84 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1H)、7.73 (ddd、J = 8.6、2.2、1.2 Hz、1H)、7.40 - 7.34 (m、1H)、6.69 (s、1H)、5.67 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.82 - 4.72 (m、1H)、4.38 (dt d、J = 49.0、9.2、4.8 Hz、1H)、4.27 - 4.15 (m、2H)、3.22 - 3.11 (m、2H)、2.57 (s、3H)、2.31 - 2.22 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.54 - 1.43 (m、1H)。

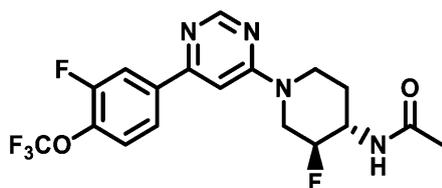
10

【0488】

実施例87：(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0489】

【化166】



20

実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI)：C₁₈H₁₇F₅N₄O₂の質量計算値、416.1；m/z実測値、417.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.70 (d、J = 1.1 Hz、1H)、7.87 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1H)、7.78 (ddd、J = 8.6、2.2、1.3 Hz、1H)、7.40 (ddd、J = 8.7、7.6、1.4 Hz、1H)、6.89 (d、J = 1.2 Hz、1H)、5.49 (d、J = 7.5 Hz、1H)、4.78 - 4.69 (m、1H)、4.41 (dt d、J = 48.8、9.1、4.7 Hz、1H)、4.28 - 4.17 (m、2H)、3.29 - 3.20 (m、2H)、2.36 - 2.28 (m、1H)、2.04 (s、3H)、1.53 - 1.48 (m、1H)。

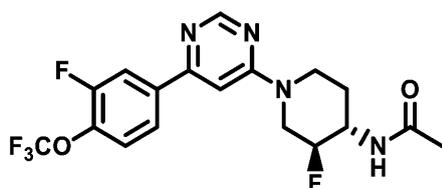
30

【0490】

実施例88：(*S/*S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0491】

【化167】



40

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド(実施例87)を、SFCキラル分離(固定相：Chiralpak IC 5 μm 250 × 21.2 mm、移動相：82%CO₂、18%iPOH(0.3%iPrNH₂)、2 mL/分、150 パール、保持時間：250 nMで1.07分)を介して分離して、標題化合物

50

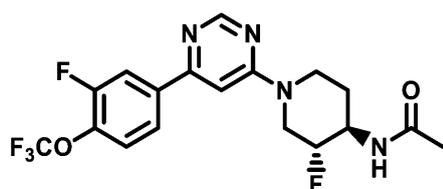
(42 mg、34%)を得た。MS (ESI) : $C_{18}H_{17}F_5N_4O_2$ の質量計算値、416.1 ; m/z 実測値、417.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、 $J = 1.1$ Hz、1H)、7.87 (dd、 $J = 11.1$ 、 2.1 Hz、1H)、7.77 (ddd、 $J = 8.6$ 、 2.2 、 1.3 Hz、1H)、7.43 - 7.37 (m、1H)、6.88 (d、 $J = 1.2$ Hz、1H)、5.61 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、4.72 (s、1H)、4.41 (dtd、 $J = 48.8$ 、 9.1 、 4.7 Hz、1H)、4.27 - 4.17 (m、2H)、3.28 - 3.18 (m、2H)、2.34 - 2.26 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.57 - 1.46 (m、1H)。

【0492】

実施例89 : (*R/*R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0493】

【化168】



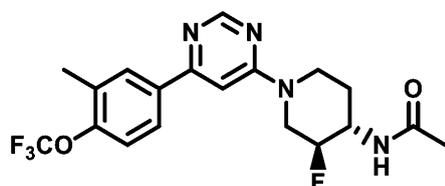
(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例87)を、SFCキラル分離 (固定相: Chiralpak IC 5 μ m 250 \times 21.2 mm、移動相: 82% CO₂、18% iPOH (0.3% iPrNH₂)、2 mL/分、150 パール、保持時間: 250 nMで1.30分)を介して分離して、標題化合物 (29 mg、23%)を得た。MS (ESI) : $C_{18}H_{17}F_5N_4O_2$ の質量計算値、416.1 ; m/z 実測値、417.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、 $J = 1.1$ Hz、1H)、7.87 (dd、 $J = 11.1$ 、 2.1 Hz、1H)、7.77 (ddd、 $J = 8.5$ 、 2.1 、 1.2 Hz、1H)、7.42 - 7.37 (m、1H)、6.88 (d、 $J = 1.2$ Hz、1H)、5.58 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、4.77 - 4.68 (m、1H)、4.41 (dtd、 $J = 48.9$ 、 9.1 、 4.7 Hz、1H)、4.27 - 4.16 (m、2H)、3.28 - 3.19 (m、2H)、2.35 - 2.26 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.56 - 1.46 (m、1H)。

【0494】

実施例90 : (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0495】

【化169】



実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程Cにおいて、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-メチル-4-(

10

20

30

40

50

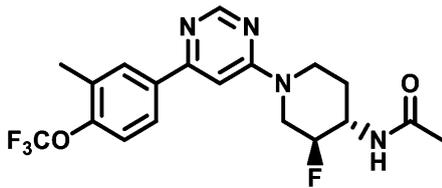
(トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): $C_{19}H_{20}F_4N_4O_2$ の質量計算値、412.2; m/z 実測値、413.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.70 (d、 $J=1.1$ Hz、1H)、7.89 (dd、 $J=2.3$ 、0.9 Hz、1H)、7.81 - 7.76 (m、1H)、7.32 - 7.27 (m、1H)、6.89 (d、 $J=1.2$ Hz、1H)、5.51 (d、 $J=7.5$ Hz、1H)、4.80 - 4.71 (m、1H)、4.40 (dtd、 $J=48.9$ 、9.2、4.7 Hz、1H)、4.30 - 4.17 (m、2H)、3.27 - 3.17 (m、2H)、2.39 (s、3H)、2.35 - 2.27 (m、1H)、2.04 (s、3H)、1.55 - 1.45 (m、1H)。

【0496】

実施例 91: (*S/*S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0497】

【化170】



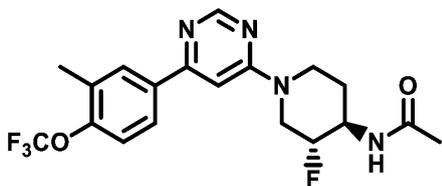
(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 90) を、SFCキラル分離 (固定相: Chiralpak AD-H 5 μ m 250 x 30 mm、移動相: 82% CO_2 、18% MeOH (0.3% $iPrNH_2$)、2 mL/分、150 μ m、保持時間: 250 nMで1.44分) を介して分離して、標題化合物 (24 mg、20%) を得た。MS (ESI): $C_{19}H_{20}F_4N_4O_2$ の質量計算値、412.2; m/z 実測値、413.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、 $J=1.1$ Hz、1H)、7.90 - 7.87 (m、1H)、7.79 (dd、 $J=8.5$ 、2.3 Hz、1H)、7.31 - 7.27 (m、1H)、6.89 (d、 $J=1.2$ Hz、1H)、5.61 (d、 $J=7.5$ Hz、1H)、4.77 - 4.69 (m、1H)、4.40 (dtd、 $J=48.9$ 、9.2、4.7 Hz、1H)、4.29 - 4.16 (m、2H)、3.26 - 3.16 (m、2H)、2.39 (s、3H)、2.33 - 2.26 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.56 - 1.45 (m、1H)。

【0498】

実施例 92: (*R/*R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0499】

【化171】



(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 90) を、SFCキラル分離 (固定相: Chiralpak AD-H 5 μ m 250 x 30 mm、移動相: 82% CO_2 、18% MeOH (0.3% $iPrNH_2$)、2 mL/分、150 μ m、保持時間: 250 nMで1.44分) を介して分離して、標題化合物 (24 mg、20%) を得た。MS (ESI): $C_{19}H_{20}F_4N_4O_2$ の質量計算値、412.2; m/z 実測値、413.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、 $J=1.1$ Hz、1H)、7.90 - 7.87 (m、1H)、7.79 (dd、 $J=8.5$ 、2.3 Hz、1H)、7.31 - 7.27 (m、1H)、6.89 (d、 $J=1.2$ Hz、1H)、5.61 (d、 $J=7.5$ Hz、1H)、4.77 - 4.69 (m、1H)、4.40 (dtd、 $J=48.9$ 、9.2、4.7 Hz、1H)、4.29 - 4.16 (m、2H)、3.26 - 3.16 (m、2H)、2.39 (s、3H)、2.33 - 2.26 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.56 - 1.45 (m、1H)。

0 mm、移動相：82% CO₂、18% MeOH (0.3% iPrNH₂)、2 mL / 分、150 バール、保持時間：250 nM で 1.98 分) を介して分離して、標題化合物 (35 mg、29%) を得た。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₂ の質量計算値、412.2 ; m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.89 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、7.79 (dd、J = 8.6、2.3 Hz、1 H)、7.31 - 7.27 (m、1 H)、6.89 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.64 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、4.77 - 4.69 (m、1 H)、4.39 (dtd、J = 48.9、9.2、4.7 Hz、1 H)、4.29 - 4.17 (m、2 H)、3.25 - 3.17 (m、2 H)、2.39 (s、3 H)、2.33 - 2.24 (m、1 H)、2.03 (s、3 H)、1.56 - 1.45 (m、1 H)。

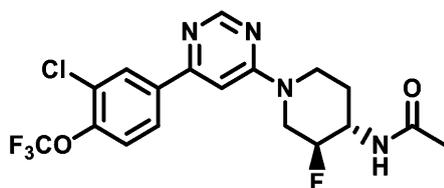
10

【0500】

実施例 93 : (トランス) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0501】

【化172】



20

実施例 7 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに 4,6-ジクロロピリミジンを使用して、かつ工程 C において、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに (3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₇ClF₄N₄O₂ の質量計算値、432.1 ; m/z 実測値、433.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.70 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、8.11 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.91 (dd、J = 8.6、2.2 Hz、1 H)、7.44 - 7.40 (m、1 H)、6.89 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.51 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、4.78 - 4.70 (m、1 H)、4.41 (dtd、J = 48.8、9.1、4.7 Hz、1 H)、4.28 - 4.19 (m、2 H)、3.28 - 3.20 (m、2 H)、2.36 - 2.28 (m、1 H)、2.04 (s、3 H)、1.54 - 1.47 (m、1 H)。

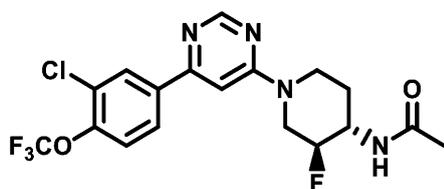
30

【0502】

実施例 94 : (*S/*S) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0503】

【化173】



40

(トランス) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 93) を、SFCキラル分離 (固定相 : Chiralpak AD-H 5 μm 250 × 3

50

0 mm、移動相：80% CO₂、18% MeOH (0.3% iPrNH₂)、2 mL / 分、150 バール、保持時間：250 nM で 1.71 分) を介して分離して、標題化合物 (33 mg、26%) を得た。MS (ESI) : C₁₈H₁₇ClF₄N₄O₂ の質量計算値、432.1 ; m/z 実測値、433.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、J = 1.2 Hz、1H)、8.11 (d、J = 2.2 Hz、1H)、7.90 (dd、J = 8.6、2.2 Hz、1H)、7.43 - 7.39 (m、1H)、6.88 (d、J = 1.2 Hz、1H)、5.62 (d、J = 7.5 Hz、1H)、4.77 - 4.68 (m、1H)、4.41 (dtd、J = 48.8、9.1、4.7 Hz、1H)、4.27 - 4.17 (m、2H)、3.28 - 3.19 (m、2H)、2.34 - 2.26 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.56 - 1.46 (m、1H)。

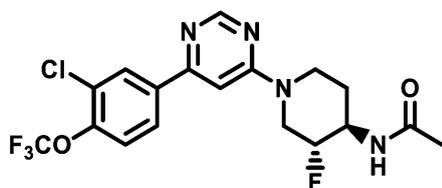
10

【0504】

実施例 95 : (*R/*R) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0505】

【化174】



20

(トランス) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 93) を、SFCキラル分離 (固定相: Chiralpak AD-H 5 μm 250 x 300 mm、移動相: 80% CO₂、18% MeOH (0.3% iPrNH₂)、2 mL / 分、150 バール、保持時間: 250 nM で 2.28 分) を介して分離して、標題化合物 (49 mg、38%) を得た。MS (ESI) : C₁₈H₁₇ClF₄N₄O₂ の質量計算値、432.1 ; m/z 実測値、433.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.69 (d、J = 1.1 Hz、1H)、8.11 (d、J = 2.2 Hz、1H)、7.90 (dd、J = 8.6、2.2 Hz、1H)、7.43 - 7.39 (m、1H)、6.88 (d、J = 1.2 Hz、1H)、5.61 (d、J = 7.5 Hz、1H)、4.77 - 4.67 (m、1H)、4.41 (dtd、J = 48.9、9.1、4.7 Hz、1H)、4.28 - 4.17 (m、2H)、3.29 - 3.19 (m、2H)、2.34 - 2.26 (m、1H)、2.03 (s、3H)、1.56 - 1.46 (m、1H)。

30

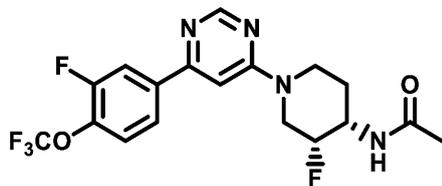
【0506】

実施例 96 : (シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

40

【0507】

【化175】



実施例 7 と同様な方法で、工程 A において 4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに 4,6-ジクロロピリミジンを使用して、工程において tert-ブチル (C3

50

, 4 - トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) カルバメートの代わりに *tert* - ブチル ((3 , 4 - シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{17}F_5N_4O_2$ の質量計算値、416.1 ; m/z 実測値、417.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.68 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.86 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1 H)、7.78 (ddd、J = 8.6、2.2、1.3 Hz、1 H)、7.43 - 7.36 (m、1 H)、6.89 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.74 (d、J = 8.9 Hz、1 H)、5.01 - 4.79 (m、2 H)、4.69 - 4.61 (m、1 H)、4.36 - 4.22 (m、1 H)、3.26 - 3.11 (m、1 H)、3.09 - 3.01 (m、1 H)、2.04 (s、3 H)、1.98 - 1.89 (m、1 H)、1.87 - 1.77 (m、1 H)。

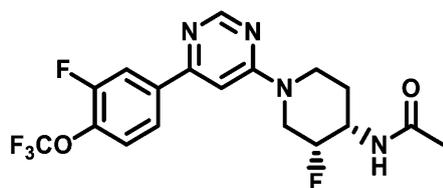
10

【0508】

実施例 97 : (*R/*S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0509】

【化176】



20

(シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 96) を、SFCキラル分離 (固定相: Chiralpak AD-H 5 μm 250 × 21 mm、移動相: 15%メタノール、85%CO₂、2 mL/分、150バール、保持時間: 254 nMで5.48分) を介して分離して、標題化合物 (31 mg、21%) を得た。MS (ESI) : $C_{18}H_{17}F_5N_4O_2$ の質量計算値、416.1 ; m/z 実測値、417.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.68 (s、1 H)、7.91 - 7.71 (m、2 H)、7.45 - 7.33 (m、1 H)、6.89 (s、1 H)、5.78 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、5.03 - 4.73 (m、2 H)、4.70 - 4.58 (m、1 H)、4.42 - 4.16 (m、1 H)、3.28 - 2.95 (m、2 H)、2.14 - 1.72 (m、5 H)。

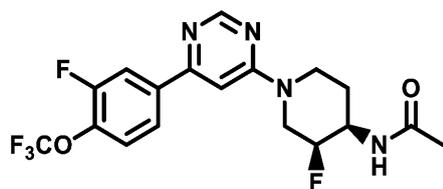
30

【0510】

実施例 98 : (*S/*R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0511】

【化177】



40

(シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド (実施例 96) を、SFCキラル分離 (固定相: Chiralpak AD-H 5 μm 250 × 21 mm、移動相: 15%メタノール、85%CO₂、2 mL/分、150バール、保持時間

50

: 254 nm で 7.15 分) を介して分離して、標題化合物 (41 mg、28%) を得た。MS (ESI): $C_{18}H_{17}F_5N_4O_2$ の質量計算値、416.1; m/z 実測値、417.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.68 (d、 $J=1.1$ Hz、1H)、7.86 (dd、 $J=11.1$ 、2.1 Hz、1H)、7.77 (ddd、 $J=8.6$ 、2.1、1.2 Hz、1H)、7.43 - 7.36 (m、1H)、6.89 (d、 $J=1.3$ Hz、1H)、5.75 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、5.02 - 4.76 (m、2H)、4.65 (d、 $J=13.9$ Hz、1H)、4.38 - 4.20 (m、1H)、3.26 - 3.09 (m、1H)、3.08 - 2.99 (m、1H)、2.04 (s、3H)、1.99 - 1.89 (m、1H)、1.88 - 1.73 (m、1H)。

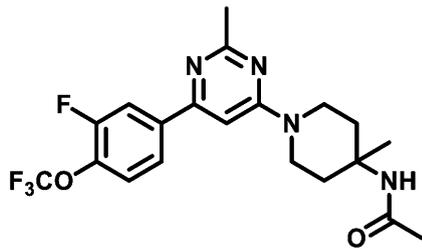
10

【0512】

実施例 99: N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0513】

【化178】



20

実施例 7 と同様の方法で、工程 B において、tert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメートの代わりに tert-ブチル(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{22}F_4N_4O_2$ の質量計算値、426.2; m/z 実測値、427.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.84 (dd、 $J=11.1$ 、2.1 Hz、1H)、7.75 - 7.71 (m、1H)、7.40 - 7.33 (m、1H)、6.65 (s、1H)、5.22 (s、1H)、3.97 (d、 $J=12.9$ Hz、2H)、3.47 - 3.40 (m、2H)、2.56 (s、3H)、2.23 - 2.16 (m、2H)、1.99 (s、3H)、1.74 - 1.66 (m、2H)、1.46 (s、3H)。

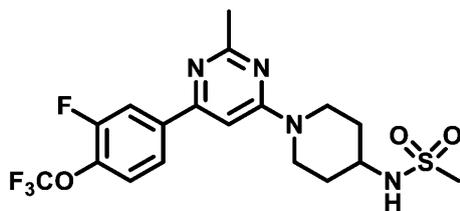
30

【0514】

実施例 100: N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]メタンсульホンアミド。

【0515】

【化179】



40

実施例 5 と同様の方法で、工程 A において (4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに 4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを使用し、かつ工程 B において N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに N-(ピペリジン-4-イル)メタンсульホンアミドを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): $C_{18}H$

50

$C_{20}F_4N_4O_3$ の質量計算値、448.1; m/z 実測値、449.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.84 (dd、 $J=11.1$ 、2.1 Hz、1H)、7.73 (ddd、 $J=8.6$ 、2.1、1.2 Hz、1H)、7.40 - 7.33 (m、1H)、6.66 (s、1H)、4.44 (d、 $J=13.7$ Hz、2H)、4.37 (d、 $J=7.5$ Hz、1H)、3.69 - 3.59 (m、1H)、3.15 - 3.07 (m、2H)、3.03 (s、3H)、2.57 (s、3H)、2.17 - 2.10 (m、2H)、1.58 - 1.48 (m、2H)。

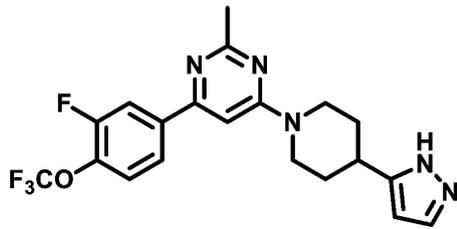
【0516】

実施例101: 4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-6-[4-(1ピラゾール-5-イル)-1-ピペリジル]ピリミジン。

10

【0517】

【化180】



実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンを使用し、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに4-(1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{19}F_4N_5O$ の質量計算値、421.2; m/z 実測値、422.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.84 (dd、 $J=11.2$ 、2.1 Hz、1H)、7.77 - 7.72 (m、1H)、7.51 (s、1H)、7.40 - 7.34 (m、1H)、6.68 (s、1H)、6.15 (s、1H)、4.58 (d、 $J=13.3$ Hz、2H)、3.15 - 3.00 (m、3H)、2.57 (s、3H)、2.15 - 2.06 (m、2H)、1.81 - 1.70 (m、2H)。

20

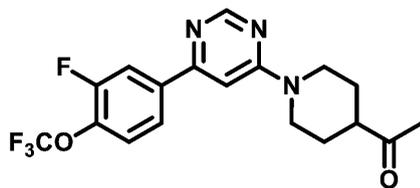
【0518】

実施例102: 1-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]エタノン。

30

【0519】

【化181】



実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに1-(ピペリジン-4-イル)エタン-1-オンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{18}H_{17}F_4N_3O_2$ の質量計算値、383.1; m/z 実測値、384.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.65 (d、 $J=1.2$ Hz、1H)、7.85 (dd、 $J=11.2$ 、2.1 Hz、1H)、7.76 (ddd、 $J=8.6$ 、2.2、1.3 Hz、1H)、7.41 - 7.36 (m、1H)、6.83 (d、 $J=1.2$ Hz、1H)、4.45 (d、 $J=13.4$ Hz、2H)、3.14 - 3.06 (m、2H)、2.70 - 2.61 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.04 - 1.96 (m、2

40

50

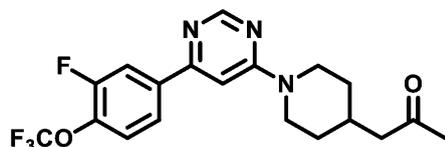
H)、1.71 - 1.61 (m、2H)。

【0520】

実施例103：1-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパン-2-オン。

【0521】

【化182】



10

実施例5と同様の方法で、工程Aにおいて(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)メタノールの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに1-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オン(中間体4)を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、397.1; m/z実測値、398.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.64(d、J=1.2Hz、1H)、7.84(dd、J=11.1、2.1Hz、1H)、7.76(ddd、J=8.6、2.2、1.3Hz、1H)、7.41-7.34(m、1H)、6.81(d、J=1.2Hz、1H)、4.47(d、J=13.5Hz、2H)、3.03-2.94(m、2H)、2.41(d、J=6.7Hz、2H)、2.23-2.13(m、4H)、1.88-1.80(m、2H)、1.27-1.17(m、2H)。

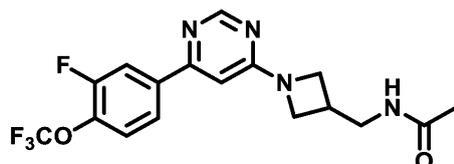
20

【0522】

実施例104：N-[[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]メチル]アセトアミド。

【0523】

【化183】



30

実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程Bにおいてtert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロイペリジン-4-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(アゼチジン-3-イルメチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₇H₁₆F₄N₄O₂の質量計算値、384.1; m/z実測値、385.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.65(d、J=1.2Hz、1H)、7.87(dd、J=11.2、2.1Hz、1H)、7.77(ddd、J=8.6、2.2、1.3Hz、1H)、7.41-7.36(m、1H)、6.48(d、J=1.2Hz、1H)、5.70-5.63(m、1H)、4.23(t、J=8.5Hz、2H)、3.88(dd、J=8.9、5.2Hz、2H)、3.58(t、J=6.5Hz、2H)、3.07-2.98(m、1H)、2.02(s、3H)。

40

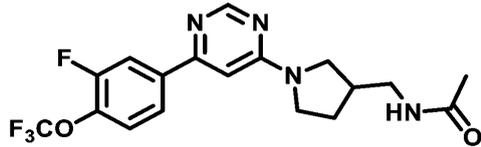
【0524】

実施例105：(ラセミ)-N-[[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]メチル]アセトアミド。

【0525】

50

【化184】



実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程Bにおいてtert-ブチル(3,4-トランス)-3-フルオロイペリジン-4-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(ピロリジン-3-イルメチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₈F₄N₄O₂の質量計算値、398.1; m/z 実測値、399.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.64(d、J=1.1Hz、1H)、7.86(dd、J=11.1、2.1Hz、1H)、7.81-7.73(m、1H)、7.41-7.34(m、1H)、6.58(d、J=1.2Hz、1H)、5.80-5.74(m、1H)、3.94-3.11(m、6H)、2.66-2.55(m、1H)、2.25-2.14(m、1H)、2.07-1.96(m、4H)。

10

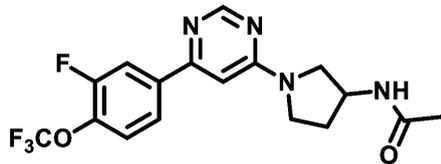
【0526】

実施例106:(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド。

20

【0527】

【化185】



実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程Bにおいてtert-ブチル(3,4-トランス)-3-フルオロイペリジン-4-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₇H₁₆F₄N₄O₂の質量計算値、384.1; m/z 実測値、385.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.68(d、J=1.2Hz、1H)、7.88(dd、J=11.1、2.1Hz、1H)、7.83-7.73(m、1H)、7.44-7.35(m、1H)、6.62(d、J=1.2Hz、1H)、5.60(s、1H)、4.70-4.57(m、1H)、3.91-3.82(m、1H)、3.79-3.59(m、2H)、3.56-3.38(m、1H)、2.43-2.31(m、1H)、2.12-1.96(m、4H)。

30

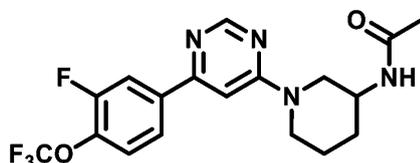
【0528】

実施例107:(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-ピペリジル]アセトアミド。

40

【0529】

【化186】



50

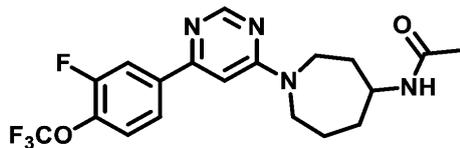
実施例 7 と同様の方法で、工程 A において 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において tert - ブチル ((3, 4 - トランス) - 3 - フルオロイペリジン - 4 - イル) カルバメートの代わりに tert - ブチルピペリジン - 3 - イルカルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₈F₄N₄O₂ の質量計算値、398.1 ; m/z 実測値、399.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.64 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.89 (dd、J = 11.2、2.1 Hz、1 H)、7.78 (ddd、J = 8.6、2.2、1.3 Hz、1 H)、7.41 - 7.35 (m、1 H)、6.95 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.68 - 5.62 (m、1 H)、4.03 - 3.92 (m、2 H)、3.56 - 3.43 (m、2 H)、2.03 - 1.93 (m、4 H)、1.87 - 1.74 (m、2 H)、1.73 - 1.62 (m、2 H)。

【0530】

実施例 108 : (ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アゼパン - 4 - イル]アセトアミド。

【0531】

【化187】



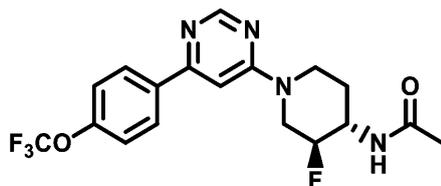
実施例 7 と同様の方法で、工程 A において 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において tert - ブチル ((3, 4 - トランス) - 3 - フルオロイペリジン - 4 - イル) カルバメートの代わりに tert - ブチルアゼパン - 4 - イルカルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₂ の質量計算値、412.2 ; m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.67 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、7.86 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1 H)、7.77 (ddd、J = 8.5、2.1、1.2 Hz、1 H)、7.42 - 7.36 (m、1 H)、6.73 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、5.34 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、4.06 - 3.96 (m、1 H)、3.81 - 3.57 (m、2 H)、3.50 - 3.42 (m、1 H)、2.27 - 2.17 (m、1 H)、2.07 - 1.82 (m、6 H)、1.75 - 1.65 (m、1 H)、1.53 - 1.45 (m、2 H)。

【0532】

実施例 109 : (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0533】

【化188】



実施例 7 と同様の方法で、工程 A において、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4, 6 - ジクロロピリミジンを使用して、かつ (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₈F₄N₄O₂ の質量計算値、398.1 ; m/z 実測値、399.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.69 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、8

10

20

30

40

50

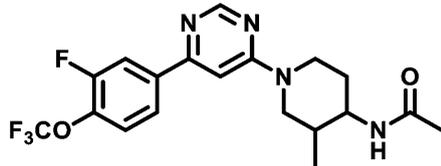
. 04 - 7 . 98 (m、 2 H)、 7 . 34 - 7 . 28 (m、 2 H)、 6 . 90 (d、 J = 1 . 2 Hz、 1 H)、 5 . 68 (d、 J = 7 . 5 Hz、 1 H)、 4 . 78 - 4 . 68 (m、 1 H)、 4 . 49 - 4 . 29 (m、 1 H)、 4 . 28 - 4 . 17 (m、 2 H)、 3 . 26 - 3 . 16 (m、 2 H)、 2 . 33 - 2 . 24 (m、 1 H)、 2 . 03 (s、 3 H)、 1 . 56 - 1 . 43 (m、 1 H)。

【 0534】

実施例 110：(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【 0535】

【化189】



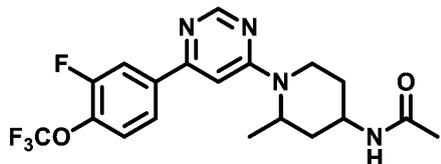
実施例 7 と同様の方法で、工程 A において 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において tert - ブチル ((3 , 4 - トランス) - 3 - フルオロイペリジン - 4 - イル) カルバメートの代わりに tert - ブチル (3 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₂ の質量計算値、412.2 ; m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8 . 66 (d、 J = 6 . 0 Hz、 1 H)、 7 . 92 - 7 . 84 (m、 1 H)、 7 . 81 - 7 . 74 (m、 1 H)、 7 . 42 - 7 . 34 (m、 1 H)、 6 . 84 (d、 J = 1 . 2 Hz、 1 H)、 5 . 38 (s、 0 . 5 H)、 5 . 14 (d、 J = 8 . 9 Hz、 0 . 5 H)、 4 . 57 - 4 . 40 (m、 1 H)、 4 . 31 - 4 . 22 (m、 0 . 5 H)、 4 . 15 - 4 . 02 (m、 0 . 5 H)、 3 . 90 - 3 . 76 (m、 1 H)、 3 . 62 - 3 . 53 (m、 0 . 5 H)、 3 . 49 - 3 . 39 (m、 0 . 5 H)、 3 . 13 - 3 . 00 (m、 0 . 5 H)、 2 . 72 (dd、 J = 13 . 6、 11 . 0 Hz、 0 . 5 H)、 2 . 30 - 2 . 22 (m、 0 . 5 H)、 2 . 16 - 2 . 09 (m、 0 . 5 H)、 2 . 03 - 1 . 99 (m、 3 H)、 1 . 85 - 1 . 71 (m、 1 H)、 1 . 60 - 1 . 35 (m、 1 H)、 1 . 09 - 0 . 93 (m、 3 H)。

【 0536】

実施例 111：(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【 0537】

【化190】



実施例 7 と同様の方法で、工程 A において 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において tert - ブチル ((2 , 4 - トランス) - 3 - フルオロイペリジン - 4 - イル) カルバメートの代わりに tert - ブチル (3 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₂ の質量計算値、412.2 ; m

10

20

30

40

50

/ z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d)
ppm 8.66 (d、J = 1.1 Hz、0.6 H)、8.65 (d、J = 1.1 Hz、
0.4 H)、7.84 (ddd、J = 11.1、2.1、0.7 Hz、1 H)、7.79
- 7.72 (m、1 H)、7.43 - 7.35 (m、1 H)、6.81 (d、J = 1.1
Hz、0.6 H)、6.74 (d、J = 1.2 Hz、0.4 H)、5.56 (d、J = 7
.0 Hz、0.4 H)、5.33 (d、J = 7.9 Hz、0.6 H)、4.92 (s、0
.6 H)、4.54 - 4.23 (m、2 H)、4.06 (dt、J = 13.6、6.9 H
z、0.4 H)、3.30 - 3.09 (m、1 H)、2.22 - 2.09 (m、1.4 H
)、2.03 - 1.93 (m、4 H)、1.84 - 1.76 (m、0.4 H)、1.61
- 1.51 (m、0.6 H)、1.37 - 1.26 (m、3.6 H)。

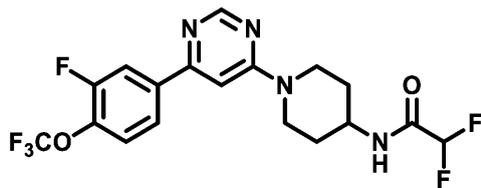
10

【0538】

実施例 112；2,2-ジフルオロ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフル
ロロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0539】

【化191】



20

実施例 8 と同様の方法で、工程 C においてシクロプロパンカルボン酸の代わりに 2,2-
ジフルオロ酢酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₆F₆
N₄O₂ の質量計算値、434.1 ; m/z 実測値、435.1 [M+H]⁺。¹H NMR
(400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.67 (d、J = 1.1 Hz、1 H)
、7.85 (dd、J = 11.1、2.1 Hz、1 H)、7.77 (ddd、J = 8.6
、2.1、1.3 Hz、1 H)、7.42 - 7.35 (m、1 H)、6.86 (d、J =
1.2 Hz、1 H)、6.23 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、5.89 (t、J = 5.4
.3 Hz、1 H)、4.51 (d、J = 13.7 Hz、2 H)、4.21 - 4.09 (m
、1 H)、3.18 - 3.06 (m、2 H)、2.18 - 2.08 (m、2 H)、1.5
8 - 1.45 (m、1 H)。

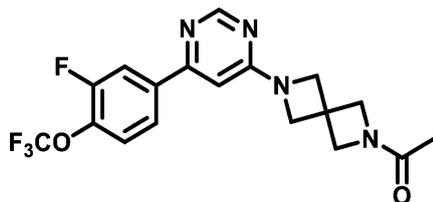
30

【0540】

実施例 113：1-[2-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニ
ル]ピリミジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]エ
タノン。

【0541】

【化192】



40

実施例 7 と同様の方法で、工程 A において 4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの
代わりに 4,6-ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において tert-ブチル
(3,4-トランス)-3-フルオロイペリジン-4-イル)カルバメートの代わりに tert-
ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルバメートシウ酸塩
を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₆F₄N₄O₂ の質量計
算値、396.1 ; m/z 実測値、397.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz

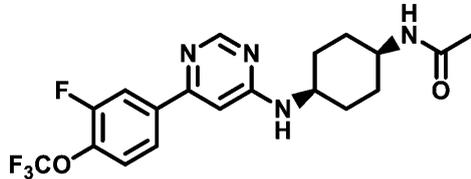
50

、クロロホルム - d) ppm 8 . 6 6 (d、J = 1 . 2 Hz、1 H)、7 . 8 6 (d d、J = 1 1 . 1、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 8 0 - 7 . 7 5 (m、1 H)、7 . 4 2 - 7 . 3 5 (m、1 H)、6 . 5 0 (d、J = 1 . 2 Hz、1 H)、4 . 3 5 (s、2 H)、4 . 3 0 (d、J = 2 . 2 Hz、4 H)、4 . 2 2 (s、2 H)、1 . 9 0 (s、3 H)。
【0542】

実施例 114 : N - [4 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド。

【0543】

【化193】



10

実施例 7 と同様の方法で、工程 A において 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジンの代わりに 4 , 6 - ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程 B において tert - ブチル ((3 , 4 - トランス) - 3 - フルオロイペリジン - 4 - イル) カルバメートの代わりに tert - ブチル ((1 , 4 - シス) - 4 - アミノシクロヘキシル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₂ の質量計算値、412.2 ; m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8 . 6 2 (d、J = 1 . 1 Hz、1 H)、7 . 8 5 (d d、J = 1 1 . 1、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 7 8 - 7 . 7 3 (m、1 H)、7 . 4 3 - 7 . 3 5 (m、1 H)、6 . 6 3 (s、1 H)、5 . 4 6 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、5 . 1 3 (s、1 H)、4 . 0 2 - 3 . 8 8 (m、2 H)、1 . 9 9 (s、3 H)、1 . 9 4 - 1 . 8 1 (m、3 H)、1 . 7 9 - 1 . 6 7 (m、3 H)、1 . 6 5 - 1 . 5 3 (m、2 H)。

20

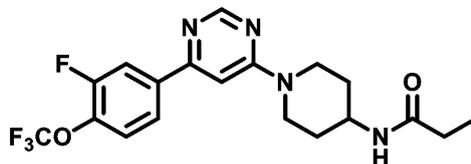
【0544】

実施例 115 : N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] プロパンアミド。

30

【0545】

【化194】



実施例 8 と同様の方法で、工程 C においてシクロプロパンカルボン酸の代わりにプロピオン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₂₀F₄N₄O₂ の質量計算値、412.2 ; m/z 実測値、413.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8 . 6 6 (d、J = 1 . 1 Hz、1 H)、7 . 8 5 (d d、J = 1 1 . 1、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 7 7 (d d d、J = 8 . 6、2 . 1、1 . 3 Hz、1 H)、7 . 4 3 - 7 . 3 5 (m、1 H)、6 . 8 5 (d、J = 1 . 2 Hz、1 H)、5 . 3 3 (d、J = 7 . 9 Hz、1 H)、4 . 4 7 (d、J = 1 3 . 6 Hz、2 H)、4 . 1 8 - 4 . 0 4 (m、1 H)、3 . 1 7 - 3 . 0 6 (m、2 H)、2 . 2 0 (q、J = 7 . 6 Hz、2 H)、2 . 1 4 - 2 . 0 5 (m、2 H)、1 . 4 8 - 1 . 3 4 (m、2 H)、1 . 1 6 (t、J = 7 . 6 Hz、3 H)。

40

【0546】

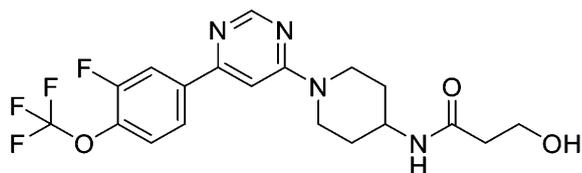
実施例 116 : N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェ

50

ニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-3-ヒドロキシ-プロパンアミド。

【0547】

【化195】



実施例8と同様の方法で、工程Cにおいてシクロプロパンカルボン酸の代わりに3-ヒドロキシプロパン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₂₀F₄N₄O₃の質量計算値、428.1; m/z実測値、429.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.67(d、J=1.1Hz、1H)、7.86(dd、J=11.1、2.1Hz、1H)、7.77(ddd、J=8.6、2.1、1.3Hz、1H)、7.43-7.35(m、1H)、6.85(d、J=1.2Hz、1H)、5.76(d、J=7.9Hz、1H)、4.46(d、J=13.6Hz、2H)、4.20-4.05(m、1H)、3.94-3.84(m、2H)、3.13(ddd、J=14.1、11.8、2.8Hz、2H)、2.83-2.73(m、1H)、2.47-2.40(m、2H)、2.15-2.06(m、2H)、1.50-1.37(m、2H)。

10

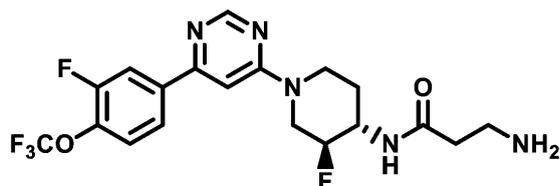
20

【0548】

実施例117: (トランス)-3-アミノ-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド。

【0549】

【化196】



30

実施例9と同様の方法で、工程Aにおいてtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりにtert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) ppm 8.73(s、1H)、7.99(dd、J=11.0、2.2Hz、1H)、7.85(ddd、J=8.7、2.3、1.3Hz、1H)、7.71-7.64(m、1H)、7.46(s、1H)、4.71-4.50(m、2H)、4.33-4.21(m、2H)、3.95-3.85(m、1H)、3.84-3.71(m、1H)、3.24-3.18(m、2H)、2.71-2.65(m、2H)、2.24-2.13(m、1H)、1.76-1.64(m、1H)、1.40-1.35(m、2H)、1.29(s、1H)。MS(ESI): C₁₉H₂₀F₅N₅O₂の質量計算値、445.2; m/z実測値、446.1 [M+H]⁺。

40

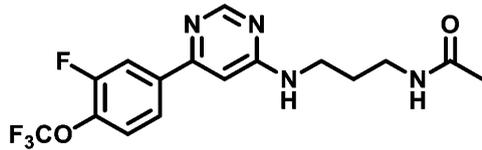
【0550】

実施例118: N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]アセトアミド。

【0551】

50

【化197】



実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程Bにおいてtert-ブチル(3,4-トランス)-3-フルオロイペリジン-4-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(3-アミノプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₆H₁₆F₄N₄O₂の質量計算値、372.1; m/z実測値、373.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.60(s, 1H)、7.84(dd, J=11.2, 2.1Hz, 1H)、7.73(dd, J=8.6, 2.2, 1.2Hz, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、6.68(d, J=1.2Hz, 1H)、6.19(s, 1H)、6.04-5.97(m, 1H)、3.54-3.46(m, 2H)、3.35(q, J=6.3Hz, 2H)、2.02(s, 3H)、1.81-1.72(m, 2H)。

10

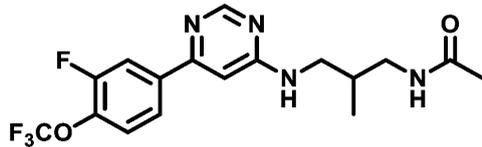
【0552】

実施例119: (ラセミ)-N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド。

20

【0553】

【化198】



実施例7と同様の方法で、工程Aにおいて4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジンの代わりに4,6-ジクロロピリミジンを使用し、かつ工程Bにおいてtert-ブチル(3,4-トランス)-3-フルオロイペリジン-4-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(3-アミノ-2-メチルプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₇H₁₈F₄N₄O₂の質量計算値、386.1; m/z実測値、387.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.60(d, J=1.1Hz, 1H)、7.85(dd, J=11.2, 2.1Hz, 1H)、7.74(dd, J=8.6, 2.2, 1.3Hz, 1H)、7.41-7.33(m, 1H)、6.70(d, J=1.2Hz, 1H)、6.28-6.06(m, 2H)、3.56(s, 1H)、3.46-3.36(m, 1H)、3.26-3.16(m, 1H)、3.13-3.04(m, 1H)、2.05(s, 3H)、2.02-1.91(m, 1H)、0.97(d, J=6.9Hz, 3H)。

30

40

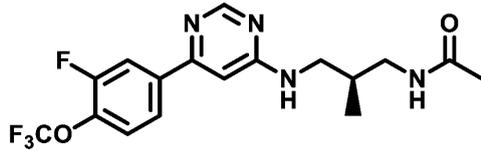
【0554】

実施例120: (*R)-N-[3-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド。

【0555】

50

【化199】



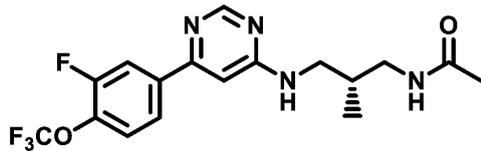
(ラセミ) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド (実施例 119) を、SFCキラル分離 (固定相 : Lux - Amylose - 2 5 μ m 250 × 21 . 2 mm、移動相 : 2 % MeOH、90 % CO₂、8 % EtOH、2 mL / 分、1500 パール、保持時間 : 245 nM で 1 . 52 分) を介して分離して、標題化合物 (11 mg、29 %) を得た。MS (ESI) : C₁₇H₁₈F₄N₄O₂ の質量計算値、386 . 1 ; m / z 実測値、387 . 0 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8 . 61 (s、1 H)、7 . 86 (dd、J = 11 . 2、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 75 (ddd、J = 8 . 6、2 . 2、1 . 3 Hz、1 H)、7 . 42 - 7 . 34 (m、1 H)、6 . 70 (s、1 H)、6 . 15 - 6 . 04 (m、2 H)、3 . 56 (s、1 H)、3 . 47 - 3 . 37 (m、1 H)、3 . 27 - 3 . 16 (m、1 H)、3 . 14 - 3 . 05 (m、1 H)、2 . 06 (s、3 H)、2 . 02 - 1 . 91 (m、1 H)、0 . 98 (d、J = 6 . 9 Hz、3 H)。

【0556】

実施例 121 : (* S) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド。

【0557】

【化200】



(ラセミ) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド (実施例 119) を、SFCキラル分離 (固定相 : Lux - Amylose - 2 5 μ m 250 × 21 . 2 mm、移動相 : 2 % MeOH、90 % CO₂、8 % EtOH、2 mL / 分、1500 パール、保持時間 : 245 nM で 1 . 95 分) を介して分離して、標題化合物 (8 mg、21 %) を得た。MS (ESI) : C₁₇H₁₈F₄N₄O₂ の質量計算値、386 . 1 ; m / z 実測値、387 . 0 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8 . 61 (s、1 H)、7 . 86 (dd、J = 11 . 2、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 75 (ddd、J = 8 . 6、2 . 1、1 . 3 Hz、1 H)、7 . 41 - 7 . 35 (m、1 H)、6 . 70 (d、J = 1 . 2 Hz、1 H)、6 . 15 - 6 . 03 (m、2 H)、3 . 55 (s、1 H)、3 . 47 - 3 . 38 (m、1 H)、3 . 26 - 3 . 16 (m、1 H)、3 . 15 - 3 . 05 (m、1 H)、2 . 06 (s、3 H)、2 . 02 - 1 . 94 (m、1 H)、0 . 98 (d、J = 6 . 9 Hz、3 H)。

【0558】

実施例 122 : 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] ピペリジン - 4 - オール。

【0559】

10

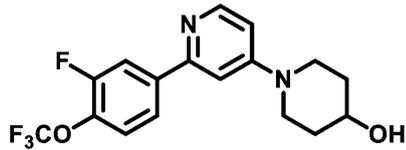
20

30

40

50

【化201】



実施例11と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにピペリジン-4-オールを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{17}H_{16}F_4N_2O_2$ の質量計算値、356.1; m/z 実測値、357.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.30(d、 $J=6.0$ Hz、1H)、7.77(dd、 $J=11.3$ 、 2.1 Hz、1H)、7.70-7.63(m、1H)、7.38-7.32(m、1H)、7.01(d、 $J=2.5$ Hz、1H)、6.66(dd、 $J=6.0$ 、 2.5 Hz、1H)、3.99-3.91(m、1H)、3.80-3.72(m、2H)、3.21-3.12(m、2H)、2.35(s、1H)、2.00-1.92(m、2H)、1.66-1.57(m、2H)。

10

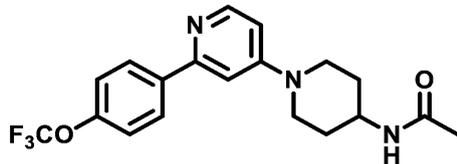
【0560】

実施例123: N-[1-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

20

【0561】

【化202】



実施例11と同様の方法で、工程Aにおいて、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$ の質量計算値、379.2; m/z 実測値、380.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(300 MHz、DMSO-d6) ppm 8.24(d、 $J=5.9$ Hz、1H)、8.22-8.14(m、2H)、7.81(d、 $J=7.7$ Hz、1H)、7.47-7.39(m、2H)、7.35(d、 $J=2.4$ Hz、1H)、6.83(dd、 $J=6.0$ 、 2.4 Hz、1H)、4.07-3.92(m、2H)、3.91-3.74(m、1H)、3.12-2.95(m、2H)、1.87-1.70(m、2H)、1.79(s、3H)、1.47-1.28(m、2H)。

30

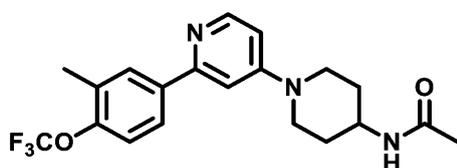
【0562】

実施例124: N-[1-[2-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

40

【0563】

【化203】



実施例11と同様の方法で、工程Aにおいて、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメ

50

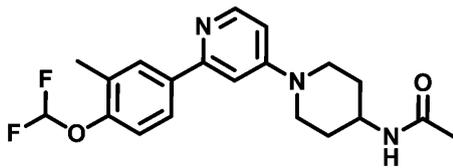
トキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{22}F_3N_3O_2$ の質量計算値、393.2; m/z 実測値、394.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.23(d、 $J=5.9$ Hz、1H)、8.13-8.06(m、1H)、8.00(dd、 $J=8.6$ 、2.3 Hz、1H)、7.82(d、 $J=7.6$ Hz、1H)、7.40-7.30(m、2H)、6.82(dd、 $J=6.0$ 、2.4 Hz、1H)、4.07-3.94(m、2H)、3.91-3.73(m、1H)、3.10-2.94(m、2H)、2.35(s、3H)、1.86-1.78(m、2H)、1.79(s、3H)、1.49-1.28(m、2H)。
【0564】

10

実施例125: N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチルフェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0565】

【化204】



20

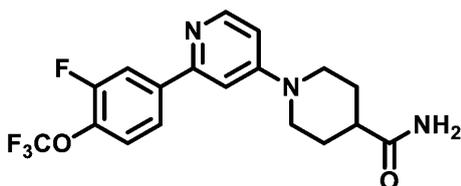
実施例11と同様の方法で、工程Aにおいて、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチルフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{23}F_2N_3O_2$ の質量計算値、375.2; m/z 実測値、376.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.22(d、 $J=5.9$ Hz、1H)、8.04-8.00(m、1H)、7.96-7.92(m、1H)、7.80(d、 $J=7.7$ Hz、1H)、7.30(d、 $J=2.5$ Hz、1H)、7.23(t、 $J=7.4$ Hz、1H)、7.19(d、 $J=8.5$ Hz、1H)、6.79(dd、 $J=6.0$ 、2.5 Hz、1H)、4.03-3.94(m、2H)、3.89-3.77(m、1H)、3.07-2.97(m、2H)、2.30(s、3H)、1.84-1.78(m、2H)、1.79(s、3H)、1.45-1.33(m、2H)。
【0566】

30

実施例126: 1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]ピペリジン-4-カルボキサミド。

【0567】

【化205】



40

実施例11と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりにピペリジン-4-カルボキサミドを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{18}H_{17}F_4N_3O_2$ の質量計算値、383.1; m/z 実測値、384.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz、メタノール- d_4) ppm 8.20(d、 $J=6.1$ Hz、1H)、7.84(dd、 $J=11.6$ 、2.2 Hz、1H)、7.77-7.73(m、1H)、7.52-7.46(m、1H)、7.22(d、 $J=2.6$ Hz、1H)、6.85(

50

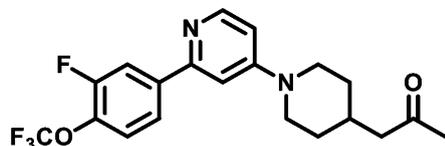
dd、 $J = 6.2, 2.6 \text{ Hz}$ 、1 H)、 $4.17 - 4.10$ (m、2 H)、 $3.04 - 2.96$ (m、2 H)、 $2.58 - 2.50$ (m、1 H)、 $1.95 - 1.88$ (m、2 H)、 $1.80 - 1.71$ (m、2 H)。

【0568】

実施例 127：1 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]プロパン - 2 - オン。

【0569】

【化206】



10

実施例 11と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン (工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル)アセトアミドの代わりに 1 - (ピペリジン - 4 - イル)プロパン - 2 - オン (中間体 4) を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2$ の質量計算値、 396.1 ; m/z 実測値、 $397.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.30 (d、 $J = 5.9 \text{ Hz}$ 、1 H)、 7.78 (dd、 $J = 11.4, 2.1 \text{ Hz}$ 、1 H)、 $7.72 - 7.66$ (m、1 H)、 $7.37 - 7.31$ (m、1 H)、 7.00 (d、 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、 6.64 (dd、 $J = 6.0, 2.6 \text{ Hz}$ 、1 H)、 $3.95 - 3.87$ (m、2 H)、 $2.98 - 2.89$ (m、2 H)、 2.40 (d、 $J = 6.7 \text{ Hz}$ 、2 H)、 $2.17 - 2.07$ (m、4 H)、 $1.85 - 1.77$ (m、2 H)、 $1.33 - 1.21$ (m、2 H)。

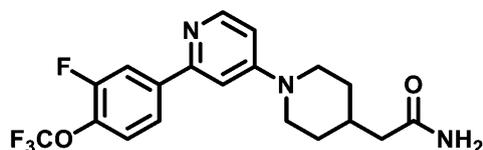
20

【0570】

実施例 128：2 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0571】

【化207】



30

実施例 11と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン (工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 B において N - (ピペリジン - 4 - イル)アセトアミドの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)アセトアミドを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{19}F_4N_3O_2$ の質量計算値、 397.1 ; m/z 実測値、 $398.1 [M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.32 (d、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、 7.79 (dd、 $J = 11.4, 2.1 \text{ Hz}$ 、1 H)、 7.70 (ddd、 $J = 8.5, 2.1, 1.2 \text{ Hz}$ 、1 H)、 $7.39 - 7.33$ (m、1 H)、 7.01 (d、 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、 6.66 (dd、 $J = 6.0, 2.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、 5.42 (s、2 H)、 $3.99 - 3.92$ (m、2 H)、 $3.00 - 2.92$ (m、2 H)、 $2.20 - 2.09$ (m、3 H)、 $1.93 - 1.86$ (m、2 H)、 $1.39 - 1.28$ (m、2 H)。

40

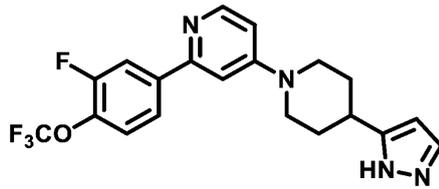
【0572】

実施例 129：2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - ピペリジル]ピリジン。

【0573】

50

【化208】



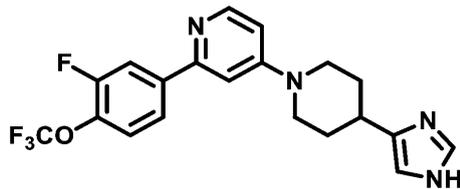
実施例11と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに4-(1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₂₀H₁₈F₄N₄Oの質量計算値、406.1; m/z実測値、407.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.19(d、J=6.2 Hz、1H)、7.83(dd、J=11.6、2.1 Hz、1H)、7.75(ddd、J=8.6、2.1、1.2 Hz、1H)、7.52-7.45(m、2H)、7.23(d、J=2.5 Hz、1H)、6.85(dd、J=6.2、2.6 Hz、1H)、6.15(d、J=2.1 Hz、1H)、4.20-4.11(m、2H)、3.13-3.03(m、2H)、3.04-2.95(m、1H)、2.09-2.01(m、2H)、1.83-1.70(m、2H)。

【0574】

実施例130: 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリジン。

【0575】

【化209】



実施例11と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに4-(1H-イミダゾール-4-イル)ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₂₀H₁₈F₄N₄Oの質量計算値、406.1; m/z実測値、407.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.19(d、J=6.1 Hz、1H)、7.83(dd、J=11.6、2.1 Hz、1H)、7.75(ddd、J=8.6、2.2、1.2 Hz、1H)、7.58(d、J=1.2 Hz、1H)、7.51-7.46(m、1H)、7.22(d、J=2.5 Hz、1H)、6.85(dd、J=6.2、2.6 Hz、1H)、6.82(s、1H)、4.18-4.11(m、2H)、3.11-3.03(m、2H)、2.93-2.85(m、1H)、2.10-2.04(m、2H)、1.77-1.65(m、2H)。

【0576】

実施例131: 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジル]ピリジン。

【0577】

10

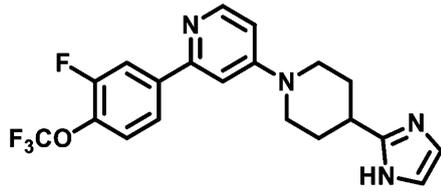
20

30

40

50

【化210】



実施例11と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン塩酸塩を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{18}F_4N_4O$ の質量計算値、406.1; m/z 実測値、407.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz、メタノール- d_4) ppm 8.20(d, $J=6.2$ Hz, 1H)、7.84(dd, $J=11.6, 2.1$ Hz, 1H)、7.78-7.74(m, 1H)、7.52-7.46(m, 1H)、7.24(d, $J=2.6$ Hz, 1H)、6.92(s, 2H)、6.87(dd, $J=6.1, 2.6$ Hz, 1H)、4.22-4.14(m, 2H)、3.14-3.02(m, 3H)、2.10-2.01(m, 2H)、1.91-1.79(m, 2H)。

10

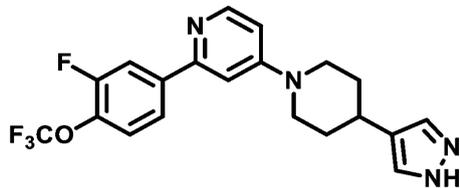
【0578】

実施例132: 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリジン。

20

【0579】

【化211】



実施例11と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程BにおいてN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミドの代わりに4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{18}F_4N_4O$ の質量計算値、406.1; m/z 実測値、407.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz、クロロホルム- d) ppm 8.34(d, $J=6.0$ Hz, 1H)、7.80(dd, $J=11.3, 2.1$ Hz, 1H)、7.71(ddd, $J=8.6, 2.2, 1.2$ Hz, 1H)、7.45(s, 2H)、7.39-7.33(m, 1H)、7.05(d, $J=2.5$ Hz, 1H)、6.70(dd, $J=6.0, 2.5$ Hz, 1H)、4.05-3.98(m, 2H)、3.10-3.00(m, 2H)、2.88-2.79(m, 1H)、2.10-2.02(m, 2H)、1.76-1.66(m, 2H)。

30

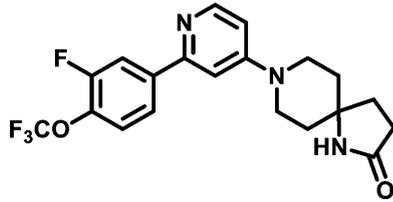
40

【0580】

実施例133: 8-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4,8ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン。

【0581】

【化 2 1 2】



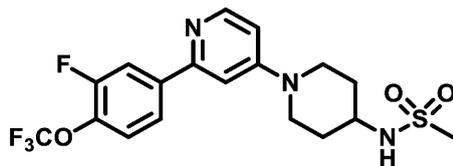
実施例 1 1 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
メトキシ) フェニルピリジン (工程 A から の 生成物) を使用して、かつ工程 B において N
- (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに 1 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デ
カン - 2 - オン塩酸塩を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₂₀H₁₉
F₄N₃O₂ の質量計算値、409 . 1 ; m / z 実測値、410 . 1 [M + H]⁺。¹H
NMR (500 MHz、メタノール - d₄) ppm 8 . 21 (d、J = 6 . 1 Hz、1
H)、7 . 84 (dd、J = 11 . 6、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 76 (ddd、J = 8
. 6、2 . 2、1 . 2 Hz、1 H)、7 . 53 - 7 . 46 (m、1 H)、7 . 25 (d、
J = 2 . 6 Hz、1 H)、6 . 87 (dd、J = 6 . 2、2 . 6 Hz、1 H)、3 . 77
- 3 . 69 (m、2 H)、3 . 49 - 3 . 42 (m、2 H)、2 . 43 (dd、J = 8 .
6、7 . 5 Hz、2 H)、2 . 08 (dd、J = 8 . 6、7 . 5 Hz、2 H)、1 . 84
- 1 . 78 (m、4 H)。

【0582】

実施例 1 3 4 : N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] メタンスルホンアミド。

【0583】

【化 2 1 3】



実施例 1 1 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
メトキシ) フェニルピリジン (工程 A から の 生成物) を使用して、かつ工程 B において N
- (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの代わりに N - (ピペリジン - 4 - イル) メタ
ンスルホンアミドを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₉F₄
N₃O₃S の質量計算値、433 . 1 ; m / z 実測値、434 . 1 [M + H]⁺。¹H N
MR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8 . 34 (d、J = 5 . 9 Hz、1 H
)、7 . 78 (dd、J = 11 . 3、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 69 (ddd、J = 8 .
5、2 . 1、1 . 2 Hz、1 H)、7 . 38 - 7 . 33 (m、1 H)、7 . 00 (d、J
= 2 . 5 Hz、1 H)、6 . 65 (dd、J = 6 . 0、2 . 5 Hz、1 H)、4 . 68 (d、J = 7 . 5 Hz、1 H)、3 . 92 - 3 . 85 (m、2 H)、3 . 64 - 3 . 54 (m、1 H)、3 . 06 (ddd、J = 14 . 1、12 . 0、2 . 8 Hz、2 H)、3 . 01 (s、3 H)、2 . 16 - 2 . 08 (m、2 H)、1 . 65 - 1 . 55 (m、2 H)。

【0584】

実施例 1 3 5 : N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリ
ジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0585】

10

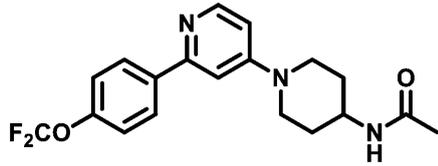
20

30

40

50

【化 2 1 4】



実施例 1 2 と同様の方法で、工程 B において、(3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4 - (ジフルオロエトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{21}F_2N_3O_2$ の質量計算値、361.2 ; m/z 実測値、362.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、メタノール - d₄) ppm 8.17 (d、J = 6.1 Hz、1 H)、7.89 - 7.84 (m、2 H)、7.25 - 7.20 (m、2 H)、7.16 (d、J = 2.6 Hz、1 H)、6.89 (t、J = 74.0 Hz、1 H)、6.83 (dd、J = 6.2、2.6 Hz、1 H)、4.09 - 4.02 (m、2 H)、3.98 - 3.90 (m、1 H)、3.13 - 3.04 (m、2 H)、1.99 - 1.95 (m、2 H)、1.93 (s、3 H)、1.57 - 1.47 (m、2 H)。

10

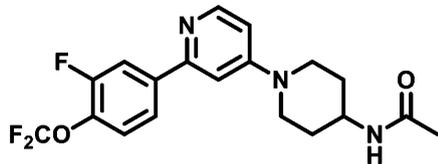
【0586】

実施例 1 3 6 : N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

20

【0587】

【化 2 1 5】



実施例 1 2 と同様の方法で、工程 B において、(3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに 2 - (4 - (ジフルオロエトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$ の質量計算値、379.2 ; m/z 実測値、380.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) ppm 8.13 (d、J = 7.4 Hz、1 H)、7.83 (dd、J = 11.1、2.3 Hz、1 H)、7.70 - 7.66 (m、1 H)、7.57 - 7.51 (m、1 H)、7.40 - 7.34 (m、1 H)、7.23 - 7.15 (m、1 H)、7.01 (t、J = 72.7 Hz、1 H)、4.31 (d、J = 14.0 Hz、2 H)、4.11 - 4.00 (m、1 H)、3.47 - 3.36 (m、2 H)、2.13 - 2.04 (m、2 H)、1.95 (s、3 H)、1.64 - 1.51 (m、2 H)。

30

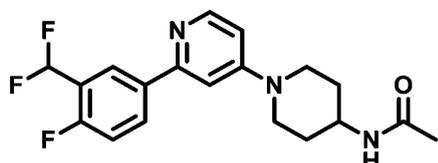
【0588】

実施例 1 3 7 : N - [1 - [2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

40

【0589】

【化 2 1 6】



50

実施例 12 と同様に、工程 B において、(3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに、2-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 2)を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{19}H_{20}F_3N_3O$ の質量計算値、363.2; m/z 実測値、364.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400 MHz、メタノール- d_4) ppm 8.14-8.07(m, 2H)、8.06-8.00(m, 1H)、7.54-7.47(m, 1H)、7.38(d, $J=2.9$ Hz, 1H)、7.20(dd, $J=7.5, 2.9$ Hz, 1H)、7.10(t, $J=54.7$ Hz, 1H)、4.31(d, $J=14.0$ Hz, 2H)、4.11-4.01(m, 1H)、3.47-3.36(m, 2H)、2.13-2.04(m, 2H)、1.95(s, 3H)、1.64-1.51(m, 2H)。

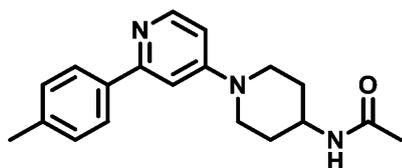
10

【0590】

実施例 138: N-[1-[2-(p-トリル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0591】

【化217】



20

実施例 14 と同様の方法で、N-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(実施例 12、工程 A からの生成物)を使用し、かつ(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに p-トリルボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{19}H_{23}N_3O$ の質量計算値、309.2; m/z 実測値、310.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.26(d, $J=5.9$ Hz, 1H)、8.14(dt, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H)、8.09-8.06(m, 1H)、7.81(d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.58(t, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.43-7.36(m, 2H)、6.85(dd, $J=5.9, 2.3$ Hz, 1H)、4.02(d, $J=13.5$ Hz, 2H)、3.90-3.77(m, 1H)、3.08-2.97(m, 2H)、2.34(s, 3H) 1.86-1.77(m, 5H)、1.45-1.32(m, 2H)。

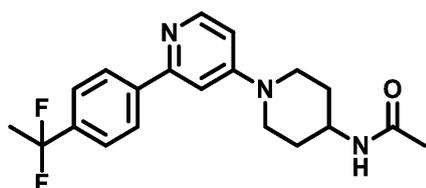
30

【0592】

実施例 139: N-[1-[2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0593】

【化218】



40

実施例 13 と同様の方法で、N-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(実施例 12、工程 A からの生成物)を使用して、かつ(4-(ジフルオロメチル)フェニル)ボロン酸の代わりに 2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{23}F_2N_3O$ の質量計算

50

値、359.2; m/z 実測値、360.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.26 (d、J = 5.9 Hz、1 H)、8.20 - 8.14 (m、2 H)、7.81 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.63 (dd、J = 7.0、1.6 Hz、2 H)、7.37 (d、J = 2.5 Hz、1 H)、6.84 (dd、J = 6.0、2.4 Hz、1 H)、4.01 (dt、J = 12.9、3.8 Hz、2 H)、3.89 - 3.78 (m、1 H)、3.03 (ddd、J = 13.4、11.3、2.6 Hz、2 H)、2.01 (t、J = 18.8 Hz、3 H)、1.86 - 1.76 (m、5 H)、1.47 - 1.33 (m、2 H)。

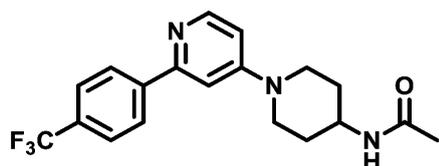
【0594】

実施例 140: N-[1-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

10

【0595】

【化219】



実施例 13 と同様の方法で、N-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (実施例 12、工程 A からの生成物) を使用して、かつ (4-(ジフルオロメチル)フェニル)ボロン酸の代わりに (4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): C₁₉H₂₀F₃N₃O の質量計算値、363.2; m/z 実測値、364.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.32 - 8.26 (m、3 H)、7.84 - 7.77 (m、3 H)、7.43 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、6.87 (dd、J = 6.0、2.5 Hz、1 H)、4.06 - 3.98 (m、2 H)、3.90 - 3.78 (m、1 H)、3.05 (ddd、J = 13.7、11.4、2.8 Hz、2 H)、1.85 - 1.77 (m、5 H)、1.45 - 1.33 (m、2 H)。

20

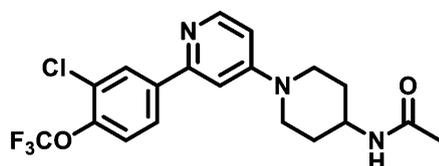
【0596】

実施例 141: N-[1-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

30

【0597】

【化220】



実施例 13 と同様の方法で、N-(1-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド (実施例 12、工程 A からの生成物) を使用して、かつ (4-(ジフルオロメチル)フェニル)ボロン酸の代わりに (3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): C₁₉H₁₉ClF₃N₃O₂ の質量計算値、413.1; m/z 実測値、414.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.38 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、8.25 (d、J = 5.9 Hz、1 H)、8.20 (dd、J = 8.7、2.2 Hz、1 H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.63 (dq、J = 8.7、1.4 Hz、1 H)、7.44 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、6.86 (dd、J = 6.1、2.4 Hz、1 H)、4.03 (d、J = 13.4 Hz、2 H)、3.8

40

50

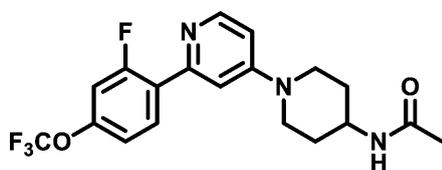
9 - 3 . 7 8 (m 、 1 H) 、 3 . 0 4 (t 、 J = 1 2 . 4 H z 、 2 H) 、 1 . 8 5 - 1 . 7 7 (m 、 5 H) 、 1 . 4 4 - 1 . 3 2 (m 、 2 H) 。

【 0 5 9 8 】

実施例 1 4 2 : N - [1 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0 5 9 9 】

【 化 2 2 1 】



10

実施例 1 3 と同様の方法で、N - (1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (実施例 1 2 、 工程 A から の 生成物) を使用して、かつ (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) ボロン酸の代わりに (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (E S I) : C₁₉H₁₉F₄N₃O₂ の質量計算値、397.1 ; m / z 実測値、398.2 [M + H]⁺。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) p p m 8 . 2 7 (d 、 J = 6 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 9 4 (t 、 J = 8 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 8 1 (d 、 J = 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 5 1 - 7 . 4 5 (m 、 1 H) 、 7 . 3 7 - 7 . 3 1 (m 、 1 H) 、 7 . 1 6 (t 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 8 8 (d d 、 J = 6 . 1 、 2 . 5 H z 、 1 H) 、 3 . 9 1 (d 、 J = 1 3 . 6 H z 、 2 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 7 (m 、 1 H) 、 3 . 0 3 (d d d 、 J = 1 3 . 8 、 1 1 . 5 、 2 . 7 H z 、 2 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 6 (m 、 5 H) 、 1 . 4 4 - 1 . 3 1 (m 、 2 H) 。

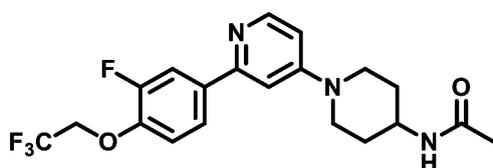
20

【 0 6 0 0 】

実施例 1 4 3 : N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0 6 0 1 】

【 化 2 2 2 】



30

実施例 1 3 と同様の方法で、N - (1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (実施例 1 2 、 工程 A から の 生成物) を使用して、かつ (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (E S I) : C₂₀H₂₁F₄N₃O₂ の質量計算値、411.2 ; m / z 実測値、412.2 [M + H]⁺。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) p p m 8 . 2 1 (d 、 J = 5 . 9 H z 、 1 H) 、 8 . 0 2 (d d 、 J = 1 3 . 1 、 2 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 9 4 (d t 、 J = 8 . 7 、 1 . 5 H z 、 1 H) 、 7 . 8 1 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 3 2 (m 、 2 H) 、 6 . 7 9 (d d 、 J = 6 . 0 、 2 . 4 H z 、 1 H) 、 4 . 9 2 (q 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H) 、 4 . 0 1 (d 、 J = 1 3 . 7 H z 、 2 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 6 (m 、 1 H) 、 3 . 0 2 (t 、 J = 1 2 . 3 H z 、 2 H) 、 1 . 8 5 - 1 . 7 3 (m 、 5 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 3 0 (m 、 2 H) 。

40

【 0 6 0 2 】

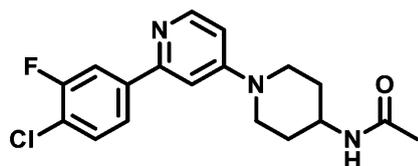
実施例 1 4 4 : N - [1 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリ

50

ジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0603】

【化223】



実施例13と同様の方法で、N-(1-(2-(クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(実施例12、工程Aからの生成物)を使用して、かつ(4-(ジフルオロメチル)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₉ClFN₃Oの質量計算値、347.1; m/z実測値、348.2 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.24(d、J=5.9 Hz、1H)、8.13(dd、J=11.3、2.0 Hz、1H)、8.03-7.99(m、1H)、7.82(d、J=7.7 Hz、1H)、7.65(t、J=8.2 Hz、1H)、7.41(d、J=2.5 Hz、1H)、6.84(dd、J=6.0、2.4 Hz、1H)、4.06-3.98(m、2H)、3.88-3.77(m、1H)、3.03(ddd、J=13.9、11.5、2.8 Hz、2H)、1.84-1.76(m、5H)、1.43-1.29(m、2H)。

10

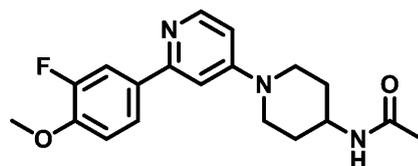
20

【0604】

実施例145: N-[1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0605】

【化224】



30

実施例14と同様の方法で、N-(1-(2-(クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(実施例12、工程Aからの生成物)を使用し、かつ(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₂₂FN₃O₂の質量計算値、343.2; m/z実測値、344.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.20(d、J=5.9 Hz、1H)、7.97-7.88(m、2H)、7.81(d、J=7.7 Hz、1H)、7.30(d、J=2.4 Hz、1H)、7.21(t、J=8.9 Hz、1H)、6.77(dd、J=6.0、2.4 Hz、1H)、4.00(dt、J=13.2、3.8 Hz、2H)、3.89(s、3H)、3.87-3.77(m、1H)、3.01(ddd、J=13.7、11.4、2.8 Hz、2H)、1.85-1.74(m、5H)、1.44-1.31(m、2H)。

40

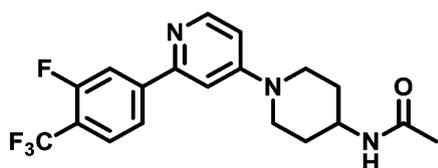
【0606】

実施例146: N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0607】

50

【化 2 2 5】



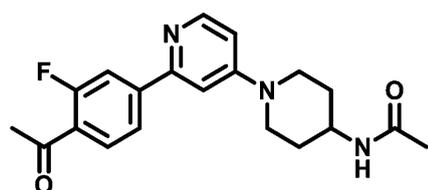
実施例 1 4 と同様の方法で、N - (1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (実施例 1 2 、 工程 A から の 生成物) を使用し、かつ (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (3 - フル
10
オロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (E S I) : $C_{19}H_{19}F_4N_3O$ の質量計算値、381.1 ; m/z 実測値、382.2 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 8.28 (d、 $J=5.9$ Hz、1 H)、8.24 - 8.15 (m、2 H)、7.87 - 7.79 (m、2 H)、7.50 (d、 $J=2.4$ Hz、1 H)、6.89 (dd、 $J=6.0$ 、2.4 Hz、1 H)、4.04 (dt、 $J=13.6$ 、3.9 Hz、2 H)、3.92 - 3.77 (m、1 H)、3.05 (ddd、 $J=13.9$ 、11.6、2.8 Hz、2 H)、1.86 - 1.75 (m、5 H)、1.39 (qd、 $J=11.3$ 、3.7 Hz、2 H)。

【 0 6 0 8】

実施例 1 4 7 : N - [1 - [2 - (4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピ
20
リジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0 6 0 9】

【化 2 2 6】



実施例 1 4 と同様の方法で、N - (1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (実施例 1 2 、 工程 A から の 生成物) を使用し、かつ (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - アセ
30
チル - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (E S I) : $C_{20}H_{22}FN_3O_2$ の質量計算値、355.2 ; m/z 実測値、356.2 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR (500 MHz、メタノール - d_4) ppm 8.22 (d、 $J=6.1$ Hz、1 H)、7.94 (t、 $J=7.9$ Hz、1 H)、7.81 - 7.74 (m、2 H)、7.29 (d、 $J=2.6$ Hz、1 H)、6.88 (dd、 $J=6.2$ 、2.6 Hz、1 H)、4.08 (d、 $J=13.4$ Hz、2 H)、3.99 - 3.89 (m、1 H)、3.10 (ddd、 $J=13.7$ 、11.8、2.7 Hz、2 H)、2.65 (d、 $J=4.4$ Hz、3 H)、1.98 (dd、 $J=12.9$ 、3.6 Hz、2 H)、1.93 (s、3 H)、1.52 (qd、 $J=11.9$ 、3.9 Hz、2 H)。

【 0 6 1 0】

実施例 1 4 8 : N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
40
ニル] - 5 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【 0 6 1 1】

10

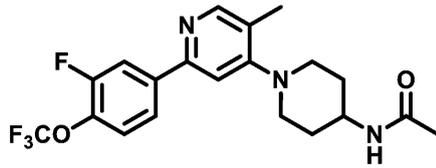
20

30

40

50

【化227】



実施例15と同様の方法で、工程Aにおいて、2-クロロ-5-フルロ-4-ヨードピリジンの代わりに2-クロロ-4-ヨード-5-メチルピリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{21}F_4N_3O_2$ の質量計算値、411.2 ; m/z 実測値、412.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.34 (s、1H)、7.80 (dd、J = 11.3、2.1 Hz、1H)、7.72 - 7.68 (m、1H)、7.39 - 7.33 (m、1H)、7.16 (s、1H)、5.46 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.07 - 3.94 (m、1H)、3.38 - 3.28 (m、2H)、2.94 - 2.83 (m、2H)、2.27 (s、3H)、2.15 - 2.06 (m、2H)、2.01 (s、3H)、1.66 - 1.55 (m、2H)。

10

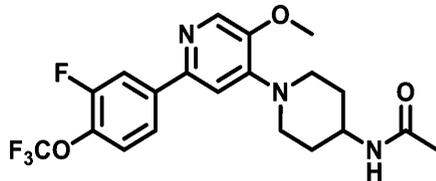
【0612】

実施例149 : N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシ-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

20

【0613】

【化228】



実施例15と同様の方法で、工程Aにおいて、2-クロロ-5-フルロ-4-ヨードピリジンの代わりに2-クロロ-4-ヨード-5-メトキシピリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{21}F_4N_3O_3$ の質量計算値、427.2 ; m/z 実測値、428.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.16 (s、1H)、7.77 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1H)、7.66 (ddd、J = 8.6、2.1、1.2 Hz、1H)、7.38 - 7.32 (m、1H)、7.11 (s、1H)、5.41 (d、J = 8.0 Hz、1H)、4.04 - 3.94 (m、4H)、3.75 - 3.69 (m、2H)、2.91 - 2.84 (m、2H)、2.12 - 2.05 (m、2H)、2.00 (s、3H)、1.66 - 1.57 (m、2H)。

30

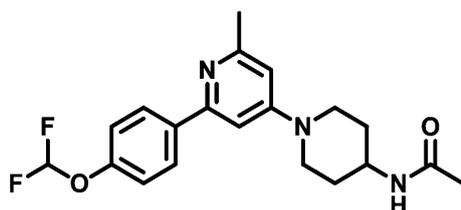
【0614】

実施例150 : N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

40

【0615】

【化229】



50

実施例 20 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに 2,4-ジクロロ-6-メチルピリジンを使用して、かつ (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに (4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{23}F_2N_3O_2$ の質量計算値、375.2; m/z 実測値、376.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.14-8.08 (m, 2H)、7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.49-7.10 (m, 1H)、7.25-7.20 (m, 2H)、6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、3.98 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 2H)、3.87-3.75 (m, 1H)、2.99 (t, J = 11.8 Hz, 2H)、2.39 (s, 3H)、1.84-1.75 (m, 5H)、1.37 (q, J = 10.1 Hz, 2H)、7.18-7.13 (m, 1H)。

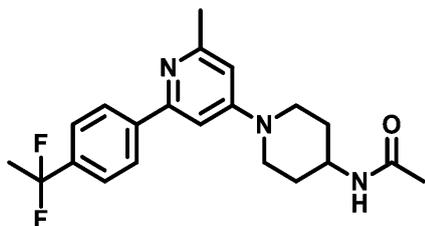
10

【0616】

実施例 151: N-[1-[2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0617】

【化230】



20

実施例 20 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに 2,4-ジクロロ-6-メチルピリジンを使用して、かつ (3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに 2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{25}F_2N_3O$ の質量計算値、373.2; m/z 実測値、374.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.15 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 2H)、7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.61 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H)、7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、3.98 (dt, J = 13.5, 3.8 Hz, 2H)、3.87-3.77 (m, 1H)、3.00 (ddd, J = 13.7, 11.5, 2.7 Hz, 2H)、2.41 (s, 3H)、2.00 (t, J = 18.8 Hz, 3H)、1.83-1.75 (m, 5H)、1.43-1.32 (m, 2H)。

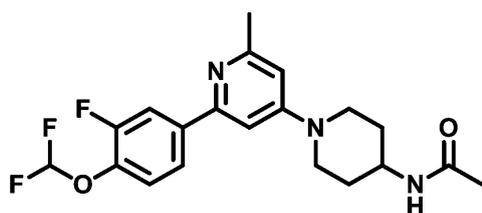
30

【0618】

実施例 152: N-[1-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0619】

【化231】



40

実施例 20 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに 2,4-ジクロロ-6-メチルピリジンを使用して、かつ (3-フル

50

オロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに2 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{22}F_3N_3O_2$ の質量計算値、393.2 ; m/z 実測値、393.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.09 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 1H)、7.98 (ddd, J = 8.6, 2.1, 1.1 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、7.31 (t, J = 73.2 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.00 (dt, J = 13.6, 3.8 Hz, 2H)、3.88 - 3.74 (m, 1H)、3.00 (ddd, J = 13.7, 11.5, 2.7 Hz, 2H)、2.40 (s, 3H)、1.84 - 1.74 (m, 5H)、1.43 - 1.30 (m, 2H)。

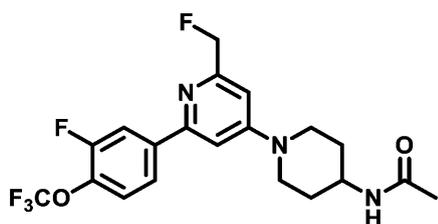
10

【0620】

実施例153 : N - [1 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0621】

【化232】



20

実施例20と同様の方法で、工程Aにおいて、4, 6 - ジクロロピリジン - 2 - カルボニトリルの代わりに2, 4 - ジクロロ - 6 - (フルオロメチル)ピリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{20}F_5N_3O_2$ の質量計算値、429.1 ; m/z 実測値、430.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.20 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H)、8.07 (ddd, J = 8.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.66 - 7.61 (m, 1H)、7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、5.39 (d, J = 47.2 Hz, 2H)、4.06 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、3.84 (ddt, J = 14.9, 10.6, 5.5 Hz, 1H)、3.12 - 3.02 (m, 2H)、1.86 - 1.76 (m, 5H)、1.44 - 1.32 (m, 2H)。

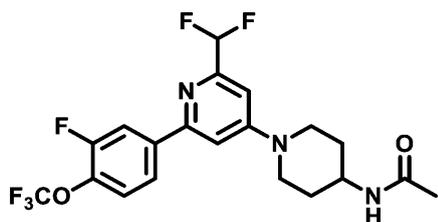
30

【0622】

実施例154 : N - [1 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド。

【0623】

【化233】



40

実施例20と同様の方法で、工程Aにおいて、4, 6 - ジクロロピリジン - 2 - カルボニトリルの代わりに2, 4 - ジクロロ - 6 - (ジフルオロメチル)ピリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{19}F_6N_3O_2$ の質量計算値、447

50

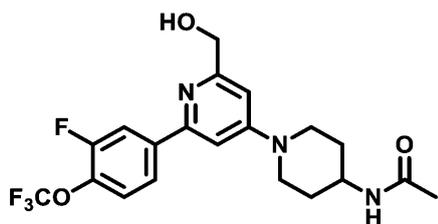
. 1 ; m / z 実測値、448.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.23 (dd、J = 12.1、2.2 Hz、1H)、8.09 (ddd、J = 8.6、2.2、1.1 Hz、1H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.67 (t、J = 8.3 Hz、1H)、7.53 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.10 (d、J = 2.2 Hz、1H)、6.83 (t、J = 55.2 Hz、1H)、4.09 (d、J = 13.5 Hz、2H)、3.92 - 3.78 (m、1H)、3.12 (ddd、J = 13.9、11.5、2.7 Hz、2H)、1.87 - 1.77 (m、5H)、1.44 - 1.32 (m、2H)。

【0624】

実施例 155 : N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0625】

【化234】



10

20

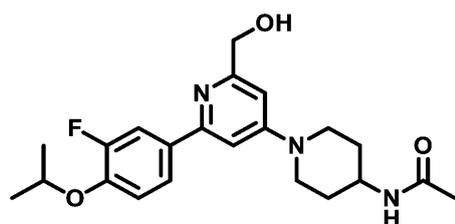
実施例 20 と同様の方法で、工程 A において、4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)メタノールを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₂₀H₂₁F₄N₃O₃ の質量計算値、427.2 ; m / z 実測値、428.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.20 (dd、J = 12.2、2.1 Hz、1H)、8.06 (ddd、J = 8.7、2.2、1.1 Hz、1H)、7.82 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.62 (td、J = 8.4、1.4 Hz、1H)、7.32 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.92 (d、J = 2.2 Hz、1H)、5.30 (t、J = 5.9 Hz、1H)、4.50 (d、J = 5.8 Hz、2H)、4.02 (d、J = 13.5 Hz、2H)、3.91 - 3.78 (m、1H)、3.10 - 2.98 (m、2H)、1.88 - 1.77 (m、5H)、1.46 - 1.30 (m、2H)。

【0626】

実施例 156 : N - [1 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0627】

【化235】



30

40

実施例 20 と同様の方法で、工程 A において、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)ボロン酸を使用して、かつ4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)メタノールを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₂₂H₂₈FN₃O₃ の質量計算値、401.2 ; m / z 実測値、402.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 7.93 (dd、J = 13.3、2.2 Hz、1H)、7.86 (ddd、J = 8.6、2.2、1

50

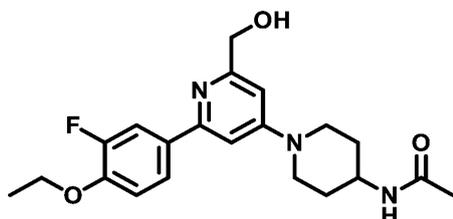
. 0 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.23 - 7.16 (m、2 H)、6.84 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、5.24 (t、J = 5.9 Hz、1 H)、4.69 (hept、J = 6.0 Hz、1 H)、4.48 (d、J = 5.9 Hz、2 H)、3.99 (d、J = 13.5 Hz、2 H)、3.89 - 3.76 (m、1 H)、3.02 (t、J = 12.0 Hz、2 H)、1.85 - 1.76 (m、5 H)、1.46 - 1.33 (m、2 H)、1.32 (d、J = 6.0 Hz、6 H)。

【0628】

実施例157：N-[1-[2-(4-エトキシ-3-フルオロ-フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0629】

【化236】



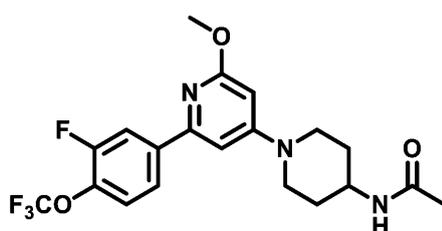
実施例20と同様の方法で、工程Aにおいて、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の代わりに(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)ボロン酸を使用して、かつ4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)メタノールを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₂₁H₂₆FN₃O₃の質量計算値、387.2 ; m/z 実測値、388.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 7.94 (dd、J = 13.4、2.2 Hz、1 H)、7.88 (ddd、J = 8.6、2.2、1.0 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.22 - 7.15 (m、2 H)、6.84 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、5.24 (t、J = 5.9 Hz、1 H)、4.48 (d、J = 5.9 Hz、2 H)、4.16 (q、J = 7.0 Hz、2 H)、3.99 (d、J = 13.4 Hz、2 H)、3.90 - 3.76 (m、1 H)、3.02 (t、J = 12.1 Hz、2 H)、1.86 - 1.74 (m、5 H)、1.45 - 1.32 (m、5 H)。

【0630】

実施例158：N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシ-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0631】

【化237】



実施例20と同様の方法で、工程Aにおいて、4,6-ジクロロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに2,4-ジクロロ-6-メトキシピリジンを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₂₀H₂₁F₄N₃O₃の質量計算値、427.2 ; m/z 実測値、428.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 8.22 (dd、J = 12.3、2.1 Hz、1 H)、8.08 (ddd、J = 8.7、2.1、1.1 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.67 - 7.62 (m、1 H)、7.22 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、6.16 (d、J = 1.

10

20

30

40

50

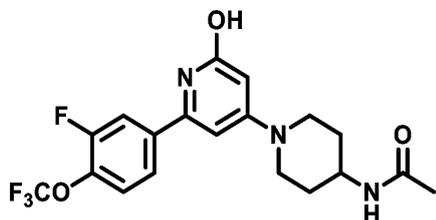
9 Hz、1 H)、3.97 (d、J = 13.4 Hz、2 H)、3.89 (s、3 H)、3.86 - 3.75 (m、1 H)、3.00 (t、J = 12.4 Hz、2 H)、1.83 - 1.73 (m、5 H)、1.37 (q、J = 10.2 Hz、2 H)。

【0632】

実施例159：N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-ヒドロキシ-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0633】

【化238】



10

N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メトキシ-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド(実施例158、25 mg、0.059 mmol)を、丸底フラスコ内でピリジン塩酸塩(135 mg、1.17 mmol)と組み合わせた。固体を加熱ガンで5分間加熱し、固体が融解するまで加熱して、攪拌することが可能な溶液を形成した。得られた反応混合物を、室温に一晩冷却した。塩基性分取HPLC(Agilent, Waters XBridge C18 5 μm 50 × 100 mmカラム、15分間にわたって5~90% MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分)により精製して、標題化合物(24 mg、73%)を得た。MS(ESI)：C₁₉H₁₉F₄N₃O₃の質量計算値、413.1；m/z実測値、414.2 [M + H]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 10.91 (s、1 H)、7.97 (dd、J = 11.7、2.2 Hz、1 H)、7.83 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.75 (d、J = 8.8 Hz、1 H)、7.70 - 7.61 (m、1 H)、6.54 (s、1 H)、5.57 (s、1 H)、3.87 (d、J = 13.3 Hz、2 H)、3.84 - 3.74 (m、1 H)、2.97 (t、J = 12.4 Hz、2 H)、1.82 - 1.72 (m、5 H)、1.43 - 1.28 (m、2 H)。

20

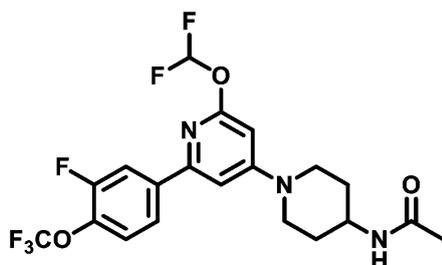
30

【0634】

実施例160：N-[1-[2-(ジフルオロメトキシ)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0635】

【化239】



40

0 で冷却したアセトニトリル(4 mL)中のN-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-ヒドロキシ-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド(実施例159、100 mg、0.24 mmol)の溶液に、NaH(鉱油中60%分散液)(26 mg、0.65 mmol)を添加した。この反応混合物を5分間攪拌した後、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(44 μL、0.41 mmol)を添加した。氷浴を外し、反応混合物を室温まで昇温させて16時間攪拌した。水を添加し、揮発物を蒸発させた。残渣に、水及びEtOAcを添加した。水層

50

をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNaClの飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(0~15% DCM中のMeOH)により精製し、標題化合物を得た(15mg、14%)。MS(ESI): C₂₀H₁₉F₆N₃O₃の質量計算値、463.1; m/z実測値、464.2 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) ppm 8.27(dd, J=12.2、2.1Hz、1H)、8.08(ddd, J=8.6、2.2、1.1Hz、1H)、7.91(t, J=73.4Hz、1H)、7.81(d, J=7.7Hz、1H)、7.67-7.62(m、1H)、7.36(d, J=2.0Hz、1H)、6.43(d, J=2.0Hz、1H)、4.04(d, J=13.7Hz、2H)、3.90-3.79(m、1H)、3.09(t, J=12.1Hz、2H)、1.85-1.75(m、5H)、1.36(q, J=10.1Hz、2H)。

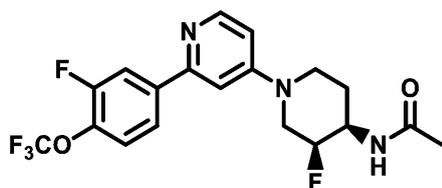
10

【0636】

実施例161: (シス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0637】

【化240】



20

実施例16と同様の方法で、工程Aにおいて、tert-ブチル((3,4-トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル((3,4-シス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₁₈F₅N₃O₂の質量計算値、415.1; m/z実測値、416.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、メタノール-d₄) ppm 8.20(d, J=6.1Hz、1H)、7.84(dd, J=11.6、2.2Hz、1H)、7.79-7.74(m、1H)、7.53-7.47(m、1H)、7.25(d, J=2.6Hz、1H)、6.88(dd, J=6.1、2.6Hz、1H)、4.79(s、1H)、4.50-4.40(m、1H)、4.25-4.06(m、2H)、3.30-3.18(m、1H)、3.15-3.06(m、1H)、1.98(s、3H)、1.96-1.87(m、1H)、1.84-1.75(m、1H)。

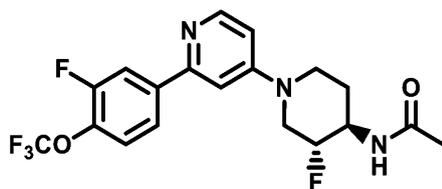
30

【0638】

実施例162: (*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0639】

【化241】



40

(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド(実施例16)を、SFCキラル分離(固定相: Welch O1 SS 5 μm 250x21mm、移動相: 0.2%のイソプロピルアミンを有する25%イソプロパノール、75%CO₂)

50

、2 mL / 分、150 パール、保持時間：254 nM で15.31分) を介して分離して、
 標題化合物 (8 mg、13%) を得た。MS (ESI) : C₁₉H₁₈F₅N₃O₂ の質
 量計算値、415.1 ; m/z 実測値、416.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 M
 Hz、クロロホルム-d) ppm 8.38 (d、J = 5.9 Hz、1H)、7.80 (d
 dd、J = 11.3、2.1 Hz、1H)、7.70 (ddd、J = 8.6、2.1、1
 .2 Hz、1H)、7.41 - 7.33 (m、1H)、7.04 (d、J = 2.5 Hz、
 1H)、6.69 (dd、J = 5.9、2.5 Hz、1H)、5.61 (d、J = 7.6
 Hz、1H)、4.55 - 4.34 (m、1H)、4.25 - 4.12 (m、2H)、3
 .87 - 3.78 (m、1H)、3.18 - 3.03 (m、2H)、2.35 - 2.24
 (m、1H)、2.04 (s、3H)、1.63 - 1.50 (m、1H)。

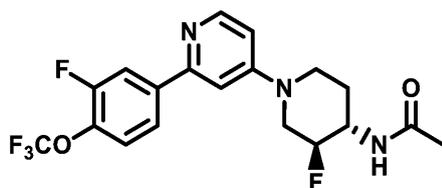
10

【0640】

実施例 163 : (*S / *S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4
 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミ
 ド。

【0641】

【化242】



20

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド (実施例 16)
 を、SFCキラル分離 (固定相: Welch O1 SS 5 μm 250 x 21mm、移
 動相: 0.2% のイソプロピルアミンを有する25% イソプロパノール、75% CO₂、
 2 mL / 分、150 パール、保持時間: 254 nM で17.91分) を介して分離して、
 標題化合物 (11 mg、17%) を得た。MS (ESI) : C₁₉H₁₈F₅N₃O₂ の質
 量計算値、415.1 ; m/z 実測値、416.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 M
 Hz、クロロホルム-d) ppm 8.37 (d、J = 5.9 Hz、1H)、7.80 (d
 dd、J = 11.3、2.2 Hz、1H)、7.72 - 7.68 (m、1H)、7.40
 - 7.34 (m、1H)、7.04 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.69 (dd、J
 = 5.9、2.5 Hz、1H)、5.63 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.54 - 4
 .35 (m、1H)、4.24 - 4.11 (m、2H)、3.87 - 3.78 (m、1H
)、3.17 - 3.04 (m、2H)、2.34 - 2.25 (m、1H)、2.03 (s
 、3H)、1.62 - 1.51 (m、1H)。

30

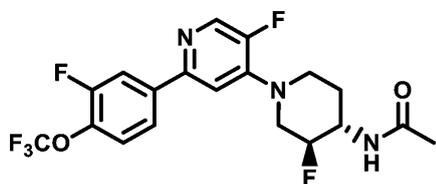
【0642】

実施例 164 : (*S / *S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3
 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジ
 ル] アセトアミド。

40

【0643】

【化243】



(ラセミ) N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (ト
 リフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド (実

50

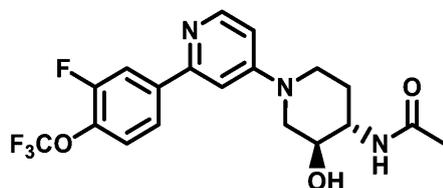
施例 17) (分離前の工程 C からの生成物) を、SFC キラル分離 (固定相: Chiralpak IF 5 μ m 250 \times 21 mm、移動相: 18% メタノール、82% CO₂、2 mL/分、150 バール、保持時間: 254 nM で 4.38 分) を介して分離して、標題化合物 (14 mg、29%) を得た。MS (ESI): C₁₉H₁₇F₆N₃O₂ の質量計算値、433.1; m/z 実測値、434.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.31 (d、J = 4.7 Hz、1H)、7.77 (dd、J = 11.2、2.1 Hz、1H)、7.66 (ddd、J = 8.6、2.2、1.2 Hz、1H)、7.40 - 7.34 (m、1H)、7.11 (d、J = 7.1 Hz、1H)、5.62 (d、J = 7.7 Hz、1H)、4.53 (dtd、J = 49.4、9.4、4.8 Hz、1H)、4.21 - 4.11 (m、1H)、4.07 - 4.00 (m、1H)、3.72 - 3.65 (m、1H)、3.11 - 3.00 (m、2H)、2.35 - 2.27 (m、1H)、2.05 (s、3H)、1.71 - 1.60 (m、1H)。

【0644】

実施例 165: (トランス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0645】

【化244】



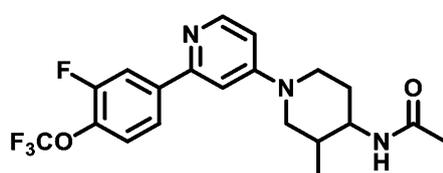
実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において tert - ブチル 2,6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート シュウ酸塩の代わりに tert - ブチル (3,4 - トランス) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) カルバメートを使用し、標題化合物を調製した。MS (ESI): C₁₉H₁₉F₄N₃O₃ の質量計算値、413.1; m/z 実測値、414.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.22 (d、J = 6.1 Hz、1H)、7.85 (dd、J = 11.6、2.1 Hz、1H)、7.77 (ddd、J = 8.6、2.2、1.2 Hz、1H)、7.55 - 7.47 (m、1H)、7.24 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.87 (dd、J = 6.2、2.6 Hz、1H)、4.18 - 4.10 (m、1H)、4.09 - 3.99 (m、1H)、3.85 (s、1H)、3.56 - 3.47 (m、1H)、3.12 - 3.02 (m、1H)、2.91 (dd、J = 13.2、10.1 Hz、1H)、2.07 - 1.99 (m、1H)、1.97 (s、3H)、1.57 - 1.44 (m、1H)。

【0646】

実施例 166: (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0647】

【化245】



実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ

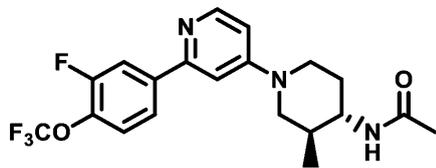
メトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3-メチルピペリジン-4-イル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI):C₂₀H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、411.2;m/z実測値、412.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、メタノール-d₄)ppm8.21-8.16(m、1H)、7.87-7.80(m、1H)、7.77-7.73(m、1H)、7.51-7.46(m、1H)、7.23-7.19(m、1H)、6.87-6.82(m、1H)、4.17-4.04(m、1.6H)、3.69-3.60(m、1H)、3.54-3.38(m、1H)、3.01(td、J=13.1、2.7Hz、0.6H)、2.69(dd、J=13.5、11.3Hz、0.6H)、2.20-2.11(m、0.4H)、2.02-1.90(m、3.6H)、1.87-1.72(m、1H)、1.68-1.57(m、0.6H)、1.53-1.43(m、0.6H)、1.03-0.92(m、3H)。

【0648】

実施例167:(トランス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0649】

【化246】



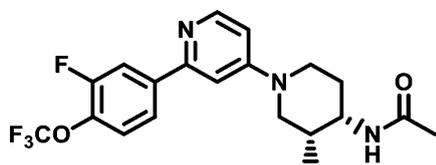
(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド(実施例166)を、SFCキラル分離(固定相:Wheilk O1 SS 5μm 250×21mm、移動相:20%イソプロパノール、80%CO₂、2mL/分、150バー、保持時間:254nmで20.09分)を介して分離して、標題化合物(7mg、11%)を得た。MS(ESI):C₂₀H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、411.2;m/z実測値、412.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)ppm8.20(d、J=6.2Hz、1H)、7.85(dd、J=11.6、2.1Hz、1H)、7.79-7.74(m、1H)、7.54-7.46(m、1H)、7.23(d、J=2.5Hz、1H)、6.87(dd、J=6.2、2.5Hz、1H)、4.18-4.05(m、2H)、3.70-3.60(m、1H)、3.09-2.99(m、1H)、2.76-2.68(m、1H)、1.99-1.91(m、4H)、1.70-1.59(m、1H)、1.55-1.42(m、1H)、1.00(d、J=6.5Hz、3H)。

【0650】

実施例168:(シス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド。

【0651】

【化247】



10

20

30

40

50

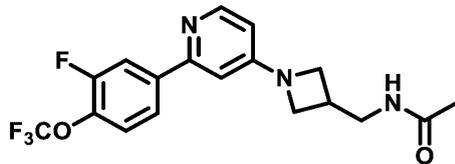
(ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド (実施例 166) を、SFCキラル分離 (固定相: W h e l k O 1 S S 5 μ m 2 5 0 × 2 1 m m、移動相: 20% イソプロパノール、80% CO₂、2 mL / 分、150 バール、保持時間: 254 nM で 26.42 分) を介して分離して、標題化合物 (12 mg、18%) を得た。MS (ESI): C₂₀H₂₁F₄N₃O₂ の質量計算値、411.2; m/z 実測値、412.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.18 (d、J = 6.2 Hz、1H)、7.84 (dd、J = 11.6、2.1 Hz、1H)、7.79 - 7.73 (m、1H)、7.54 - 7.46 (m、1H)、7.22 (d、J = 2.5 Hz、1H)、6.87 (dd、J = 6.3、2.6 Hz、1H)、4.19 - 4.11 (m、1H)、3.72 - 3.63 (m、1H)、3.57 - 3.40 (m、3H)、2.22 - 2.11 (m、1H)、2.00 (d、J = 1.6 Hz、3H)、1.88 - 1.72 (m、2H)、0.96 (d、J = 7.0 Hz、3H)。

【0652】

実施例 169: N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジル] アゼチジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド。

【0653】

【化248】



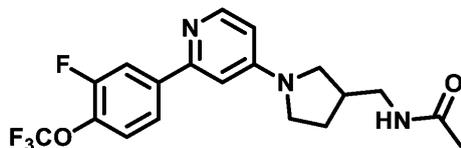
実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において tert - ブチル 2,6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート シュウ酸塩の代わりに tert - ブチル (アゼチジン - 3 - イルメチル) カルバメートを使用し、標題化合物を調製した。MS (ESI): C₁₈H₁₇F₄N₃O₂ の質量計算値、383.1; m/z 実測値、384.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.15 (d、J = 5.8 Hz、1H)、7.81 (dd、J = 11.6、2.1 Hz、1H)、7.73 (ddd、J = 8.5、2.1、1.2 Hz、1H)、7.51 - 7.46 (m、1H)、6.73 (d、J = 2.2 Hz、1H)、6.36 (dd、J = 5.8、2.3 Hz、1H)、4.09 (t、J = 8.1 Hz、2H)、3.75 (dd、J = 8.2、5.1 Hz、2H)、3.47 (d、J = 7.0 Hz、2H)、3.02 - 2.92 (m、1H)、1.95 (s、3H)。

【0654】

実施例 170: (ラセミ) - N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジン] ピロリジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド。

【0655】

【化249】



実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において tert - ブチル 2,6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート シュウ酸塩の代わりに tert - ブチル (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバ

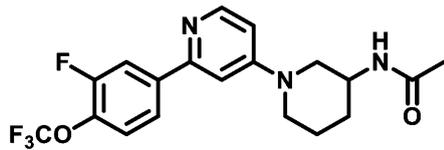
メートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{19}F_4N_3O_2$ の質量計算値、397.1 ; m/z 実測値、398.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.23 (d、J = 5.8 Hz、1H)、7.75 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1H)、7.70 - 7.64 (m、1H)、7.36 - 7.28 (m、1H)、6.65 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.32 (dd、J = 5.9、2.3 Hz、1H)、6.23 - 6.16 (m、1H)、3.50 - 3.20 (m、5H)、3.07 (dd、J = 9.8、6.8 Hz、1H)、2.62 - 2.51 (m、1H)、2.19 - 2.08 (m、1H)、1.99 (s、3H)、1.84 - 1.71 (m、1H)。

【0656】

実施例171 : (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ピペリジル] アセトアミド。

【0657】

【化250】



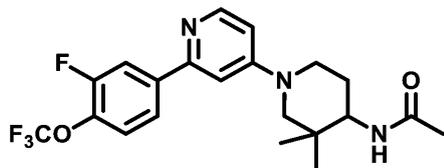
実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシウ酸塩の代わりにtert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{19}F_4N_3O_2$ の質量計算値、397.1 ; m/z 実測値、398.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.32 (d、J = 5.9 Hz、1H)、7.83 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1H)、7.73 (ddd、J = 8.6、2.2、1.2 Hz、1H)、7.39 - 7.33 (m、1H)、7.11 (d、J = 2.5 Hz、1H)、6.69 (dd、J = 6.0、2.5 Hz、1H)、5.66 (d、J = 7.4 Hz、1H)、4.08 - 3.99 (m、1H)、3.84 - 3.78 (m、1H)、3.59 - 3.51 (m、1H)、3.27 - 3.19 (m、1H)、3.08 (dd、J = 12.9、7.9 Hz、1H)、1.98 (s、3H)、1.97 - 1.92 (m、1H)、1.83 - 1.76 (m、1H)、1.75 - 1.66 (m、1H)、1.64 - 1.54 (m、1H)。

【0658】

実施例172 : (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド。

【0659】

【化251】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3,3-ジメチルピペリジン-4-イ

10

20

30

40

50

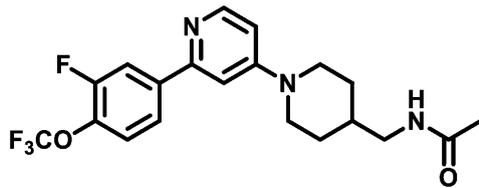
ル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{23}F_4N_3O_2$ の質量計算値、425.2 ; m/z 実測値、426.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、メタノール-*d*₄) ppm 8.16 (d、*J* = 6.2 Hz、1H)、7.83 (dd、*J* = 11.7、2.1 Hz、1H)、7.75 (ddd、*J* = 8.6、2.1、1.2 Hz、1H)、7.52 - 7.46 (m、1H)、7.19 (d、*J* = 2.6 Hz、1H)、6.84 (dd、*J* = 6.2、2.6 Hz、1H)、4.11 - 4.04 (m、1H)、3.92 - 3.86 (m、1H)、3.78 (dd、*J* = 13.5、2.4 Hz、1H)、3.10 - 3.01 (m、1H)、2.86 (d、*J* = 13.5 Hz、1H)、1.99 (s、3H)、1.77 - 1.68 (m、2H)、0.95 (d、*J* = 23.7 Hz、6H)。

【0660】

実施例 173 : N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] メチル] アセトアミド。

【0661】

【化252】



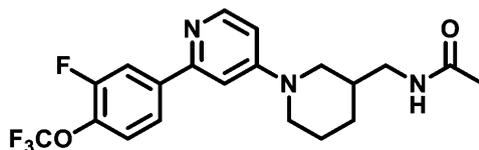
実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において *tert* - ブチル 2,6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレートシュウ酸塩の代わりに *tert* - ブチル (ピペリジン - 4 - イルメチル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{21}F_4N_3O_2$ の質量計算値、411.2 ; m/z 実測値、412.1 [M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz、クロロホルム-*d*) ppm 8.31 (d、*J* = 5.9 Hz、1H)、7.78 (dd、*J* = 11.3、2.1 Hz、1H)、7.69 (ddd、*J* = 8.5、2.1、1.2 Hz、1H)、7.38 - 7.32 (m、1H)、7.00 (d、*J* = 2.5 Hz、1H)、6.64 (dd、*J* = 6.0、2.5 Hz、1H)、5.66 (s、1H)、4.00 - 3.90 (m、2H)、3.18 (t、*J* = 6.3 Hz、2H)、2.95 - 2.83 (m、2H)、1.99 (s、3H)、1.85 - 1.75 (m、3H)、1.37 - 1.25 (m、2H)。

【0662】

実施例 174 : (ラセミ) - N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ピペリジル] メチル] アセトアミド。

【0663】

【化253】



実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において *tert* - ブチル 2,6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレートシュウ酸塩の代わりに *tert* - ブチル (ピペリジン - 3 - イルメチル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{21}F_4N_3O_2$ の質量計算値、411.2 ; m/z 実測値、412.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500

10

20

30

40

50

MHz、クロロホルム-d) ppm 8.26 (d、J = 6.0 Hz、1 H)、7.75 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1 H)、7.66 (ddd、J = 8.5、2.1、1.2 Hz、1 H)、7.36 - 7.30 (m、1 H)、6.97 (d、J = 2.5 Hz、1 H)、6.60 (dd、J = 6.0、2.5 Hz、1 H)、6.15 - 6.09 (m、1 H)、3.83 - 3.74 (m、2 H)、3.25 - 3.11 (m、2 H)、2.94 - 2.86 (m、1 H)、2.67 (dd、J = 13.0、10.2 Hz、1 H)、1.99 (s、3 H)、1.88 - 1.74 (m、3 H)、1.61 - 1.51 (m、1 H)、1.28 - 1.18 (m、1 H)。

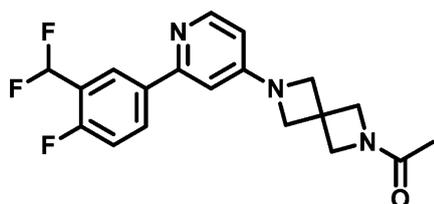
【0664】

実施例 175：1 - [2 - [2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 2、6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル]エタノン。

10

【0665】

【化254】



20

実施例 23 と同様の方法で、工程 C において、1 - (6 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2、6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル)エタン - 1 - オンを使用して、かつ 2 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4、4、5、5 - テトラメチル - 1、3、2 - ジオキサボロランの代わりに、2 - (3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) - 4、4、5、5 - テトラメチル - 1、3、2 - ジオキサボロラン (中間体 2) を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₁₈F₃N₃O の質量計算値、361.1 ; m/z 実測値、362.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) ppm 8.19 (d、J = 5.8 Hz、1 H)、8.13 - 8.07 (m、1 H)、8.07 - 8.00 (m、1 H)、7.38 - 7.31 (m、1 H)、7.06 (t、J = 54.7 Hz、1 H)、6.77 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、6.43 (dd、J = 5.8、2.3 Hz、1 H)、4.45 (s、2 H)、4.26 - 4.17 (m、6 H)、1.90 (s、3 H)。

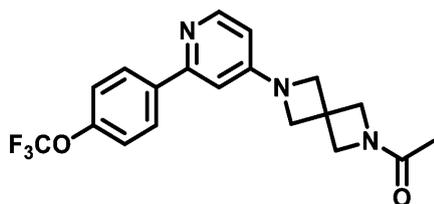
30

【0666】

実施例 176：1 - [2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2、6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル]エタノン。

【0667】

【化255】



40

実施例 23 と同様の方法で、工程 C において、1 - (6 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 2、6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル)エタン - 1 - オンを使用して、かつ 2 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4、4、5、5 - テトラメチル - 1、3、2 - ジオキサボロランの代わりに、(4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₉H₁₈F₃N₃O₂ の質量計算値、377.1 ; m/z 実測値、378.2 [M+H]⁺。¹

50

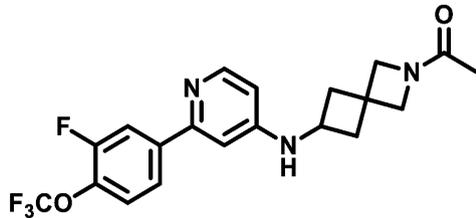
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、メタノール- d_4) ppm 8.19 (d、 $J = 5.8$ Hz、1H)、8.13 - 8.07 (m、1H)、8.07 - 8.00 (m、1H)、7.38 - 7.31 (m、1H)、7.06 (t、 $J = 54.7$ Hz、1H)、6.77 (d、 $J = 2.3$ Hz、1H)、6.43 (dd、 $J = 5.8$ 、 2.3 Hz、1H)、4.45 (s、2H)、4.26 - 4.17 (m、6H)、1.90 (s、3H)。

【0668】

実施例177：1-[2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]エタノン。

【0669】

【化256】



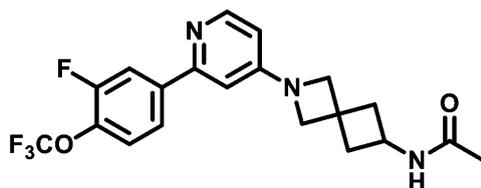
実施例23と同様の方法で、工程Aにおいて、tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシユウ酸塩の代わりに、tert-ブチル6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート塩酸塩を使用して、かつ2-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに、(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ の質量計算値、409.1 ; m/z 実測値、410.2 [M+H]⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.14 (d、 $J = 5.6$ Hz、1H)、8.05 (dt、 $J = 12.1$ 、 2.3 Hz、1H)、7.92 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.67 - 7.60 (m、1H)、7.00 - 6.91 (m、2H)、6.50 - 6.43 (m、1H)、4.20 (s、1H)、4.11 - 4.05 (m、1H)、3.99 - 3.90 (m、2H)、3.79 (s、1H)、2.73 - 2.62 (m、2H)、2.11 - 2.01 (m、2H)、1.77 - 1.71 (m、3H)。

【0670】

実施例178：N-[6-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]アセトアミド。

【0671】

【化257】



実施例23の工程A及びDと同様の方法で、工程Aにおいて、tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシユウ酸塩の代わりにN-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アセトアミドを使用して、かつ工程Dにおいて、2-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ の質量計算値、409.1 ; m/z 実測値、410.2 [M

10

20

30

40

50

+ H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (ddd, J = 8.6, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.12 (td, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H)。

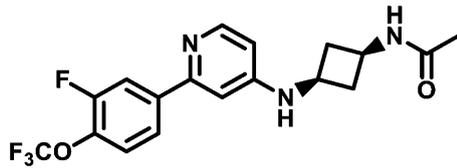
【0672】

実施例179：N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロブチル]アセトアミド。

10

【0673】

【化258】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル((1,3-シス)-3-アミノシクロブチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₇F₄N₃O₂の質量計算値、383.1; m/z実測値、384.1[M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.75 - 5.59 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 2H)。

20

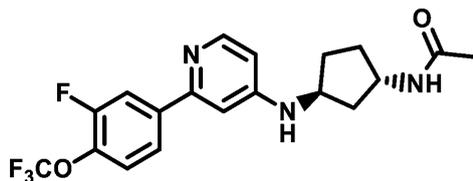
30

【0674】

実施例180：(トランス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロペンチル]アセトアミド。

【0675】

【化259】



40

実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル((1,3-トランス)-3-アミノシクロペンチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、397.1; m/z実測値、398.2[M+H]⁺. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m

50

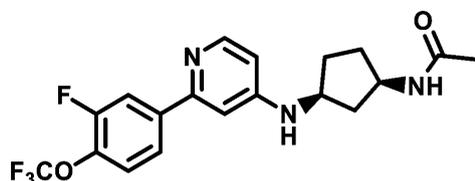
、2 H)、7.69 - 7.57 (m、1 H)、7.02 (d、 $J = 2.1$ Hz、1 H)、6.77 (d、 $J = 6.8$ Hz、1 H)、6.51 (dd、 $J = 5.8$ 、 2.1 Hz、1 H)、4.26 - 4.10 (m、1 H)、4.10 - 3.92 (m、1 H)、2.23 - 2.08 (m、1 H)、2.08 - 1.90 (m、1 H)、1.86 - 1.70 (m、2 H)、1.79 (s、3 H)、1.56 - 1.29 (m、2 H)。

【0676】

実施例181：(シス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロペンチル]アセトアミド。

【0677】

【化260】



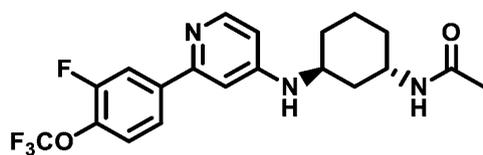
実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル((1,3-シス)-3-アミノシクロペンチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{19}H_{19}F_4N_3O_2$ の質量計算値、397.1; m/z 実測値、398.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) ppm 8.12 (d、 $J = 5.7$ Hz、1 H)、8.05 (dd、 $J = 12.2$ 、 2.1 Hz、1 H)、7.97 - 7.83 (m、2 H)、7.70 - 7.56 (m、1 H)、7.05 (d、 $J = 2.2$ Hz、1 H)、6.74 (d、 $J = 6.8$ Hz、1 H)、6.51 (dd、 $J = 5.8$ 、 2.1 Hz、1 H)、4.13 - 3.93 (m、1 H)、3.97 - 3.77 (m、1 H)、2.50 - 2.30 (m、1 H)、2.11 - 1.79 (m、2 H)、1.79 (s、3 H)、1.65 - 1.44 (m、2 H)、1.40 - 1.20 (m、1 H)。

【0678】

実施例182：(トランス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド。

【0679】

【化261】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル((1,3-トランス)-3-アミノシクロヘキシル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{21}F_4N_3O_2$ の質量計算値、411.2; m/z 実測値、412.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz、クロロホルム- d) ppm 8.26 (d、 $J = 5.7$ Hz、1 H)、7.79 (dd、 $J = 11.4$ 、 2.1 Hz、1 H)、7.72 - 7.67 (m、1 H)、7.39 - 7.32 (m、1 H)、6.79 (d、 $J = 2.3$ Hz、1 H)、6.43 (dd、 $J = 5.8$ 、 2.3 Hz、1 H)、5.41 (d、 $J = 7.7$ Hz、1 H)、4.49 (s、1 H)、4.19 - 4.09 (m、1 H)、3.81 (s、1

10

20

30

40

50

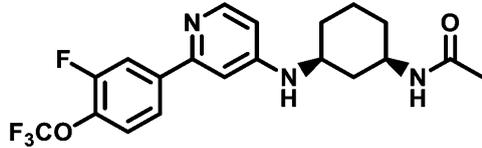
H)、2.00 (s、3H)、1.95 - 1.86 (m、2H)、1.83 - 1.62 (m、5H)、1.42 - 1.32 (m、1H)。

【0680】

実施例183：(シス)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド。

【0681】

【化262】



10

実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(1,3-シス)-3-アミノシクロヘキシル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₂₀H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、411.2; m/z実測値、412.2 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) ppm 8.10 (d、J=5.7Hz、1H)、8.06 (dd、J=12.4、2.3Hz、1H)、7.99 - 7.86 (m、1H)、7.77 (d、J=7.8Hz、1H)、7.68 - 7.57 (m、1H)、7.08 (d、J=2.1Hz、1H)、6.62 - 6.45 (m、2H)、3.79 - 3.62 (m、1H)、3.64 - 3.44 (m、1H)、2.13 - 1.97 (m、1H)、1.98 - 1.85 (m、1H)、1.85 - 1.66 (m、2H)、1.77 (s、3H)、1.53 - 1.30 (m、1H)、1.21 - 0.91 (m、3H)。

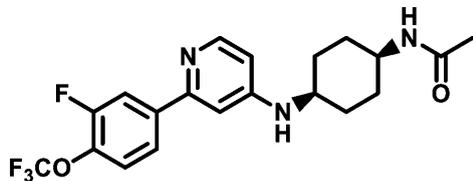
20

【0682】

実施例184：N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド。

【0683】

【化263】



30

実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(1,4-シス)-4-アミノシクロヘキシル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₂₀H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、411.2; m/z実測値、412.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.27 (d、J=5.8Hz、1H)、7.77 (dd、J=11.4、2.1Hz、1H)、7.68 (ddd、J=8.6、2.2、1.2Hz、1H)、7.38 - 7.32 (m、1H)、6.78 (d、J=2.2Hz、1H)、6.43 (dd、J=5.7、2.3Hz、1H)、5.47 (d、J=7.6Hz、1H)、4.30 (d、J=7.1Hz、1H)、4.00 - 3.91 (m、1H)、3.67 - 3.59 (m、1H)、1.99 (s、3H)、1.91 - 1.79 (m、4H)、1.76 - 1.67 (m、2H)、1.64 - 1.54 (m、2H)。

40

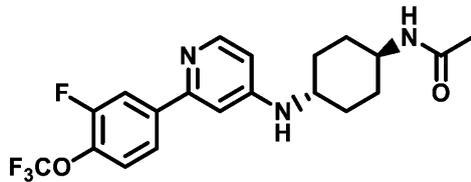
50

【0684】

実施例185：N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド。

【0685】

【化264】



10

実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(1,4-トランス)-4-アミノシクロヘキシル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₂₀H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、411.2; m/z実測値、412.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.25(d、J=5.7Hz、1H)、7.77(dd、J=11.4、2.1Hz、1H)、7.68(dd、J=8.6、2.1、1.2Hz、1H)、7.38-7.31(m、1H)、6.75(d、J=2.2Hz、1H)、6.41(dd、J=5.8、2.3Hz、1H)、5.36(d、J=8.1Hz、1H)、4.20(d、J=7.9Hz、1H)、3.88-3.76(m、1H)、3.42-3.29(m、1H)、2.22-2.05(m、4H)、1.98(s、3H)、1.42-1.21(m、4H)。

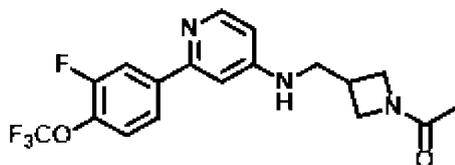
20

【0686】

実施例186：1-[3-[[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-イル]エタノン。

【0687】

【化265】



30

実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル3-(網のメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₇F₄N₃O₂の質量計算値、383.1; m/z実測値、384.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) ppm 8.24(d、J=5.7Hz、1H)、7.74(dd、J=11.4、2.1Hz、1H)、7.66(dd、J=8.6、2.2、1.2Hz、1H)、7.37-7.28(m、1H)、6.80(d、J=2.2Hz、1H)、6.43(dd、J=5.7、2.3Hz、1H)、5.05(t、J=5.7Hz、1H)、4.23(t、J=8.4Hz、1H)、4.13-4.06(m、1H)、3.84(dd、J=8.6、5.1Hz、1H)、3.73(dd、J=10.0、5.2Hz、1H)、3.44-3.39(m、2H)、2.89(ddt、J=9.9、7.9、3.8Hz、1H)、1.84(s、3H)。

40

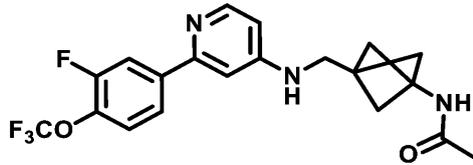
【0688】

50

実施例 187 : N - [1 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)
フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] メチル] - 3 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル
] アセトアミド。

【 0 6 8 9 】

【 化 2 6 6 】



10

1 - ブタノール (0 . 8 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフル
オロメトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A の生成物) (43 mg、0 .
15 mmol) 及び N - (3 - (アミノメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 -
イル) アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 (中間体 3) (46 mg、0 . 17 mmol) の
溶液に、DIPEA (80 μ L、0 . 47 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を
130 $^{\circ}$ C に 5 日にわたって加熱した。溶媒を蒸発させ、塩基性分取 HPLC (Agil e
nt , Waters X Bridge C18 5 μ m 50 \times 100 mm カラム、15 分
間にわたって 5 ~ 90 % MeCN / 20 mM NH₄OH、80 mL / 分) により精製し
て、標題化合物 (25 mg、64 %) を得た。MS (ESI) : C₂₀H₁₉F₄N₃O₂
の質量計算値、409 . 1 ; m/z 実測値、410 . 2 [M+H]⁺。¹H NMR (500
MHz、メタノール - d₄) ppm 6 . 79 (d、J = 6 . 0 Hz、1 H)、6 . 4
8 (dd、J = 11 . 6、2 . 1 Hz、1 H)、6 . 21 (td、J = 8 . 7、8 . 2、
1 . 3 Hz、1 H)、5 . 67 (d、J = 2 . 3 Hz、1 H)、5 . 32 - 5 . 27 (m
、1 H)、2 . 12 (s、2 H)、0 . 73 (s、6 H)、0 . 57 (s、3 H)、6 .
43 - 6 . 39 (m、1 H)。

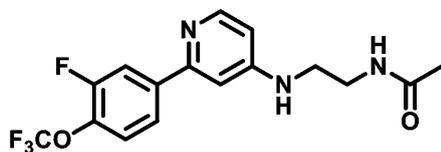
20

【 0 6 9 0 】

実施例 188 : N - [2 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フ
フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] エチル] アセトアミド。

【 0 6 9 1 】

【 化 2 6 7 】



30

実施例 22 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
メトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工
程 A において tert - ブチル 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキ
シレートシュウ酸塩の代わりに tert - ブチル (2 - アミノエチル) カルバメートを使用
して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₆H₁₅F₄N₃O₂ の質量計算値
、357 . 1 ; m/z 実測値、358 . 1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz、ク
ロロホルム - d) ppm 8 . 25 (d、J = 5 . 7 Hz、1 H)、7 . 80 (dd、J
= 11 . 4、2 . 1 Hz、1 H)、7 . 69 (ddd、J = 8 . 5、2 . 1、1 . 2 Hz
、1 H)、7 . 37 - 7 . 30 (m、1 H)、6 . 82 (d、J = 2 . 3 Hz、1 H)、
6 . 42 (dd、J = 5 . 7、2 . 3 Hz、1 H)、6 . 05 - 5 . 99 (m、1 H)、
5 . 22 - 5 . 16 (m、1 H)、3 . 54 (q、J = 5 . 9 Hz、2 H)、3 . 33 (q
、J = 5 . 5 Hz、2 H)、2 . 01 (s、3 H)。

40

【 0 6 9 2 】

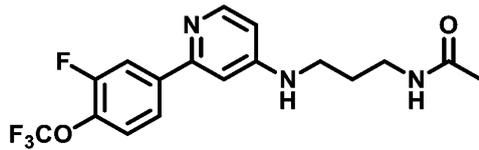
実施例 189 : N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フ

50

エニル] - 4 - ピリジル] アミノ] プロピル] アセトアミド。

【0693】

【化268】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3-アミノプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₇H₁₇F₄N₃O₂の質量計算値、371.1; m/z実測値、372.1 [M+H]⁺。¹H NMR(600 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.23(d, J=5.7 Hz, 1H)、7.78(dd, J=11.4, 2.1 Hz, 1H)、7.67(ddd, J=8.6, 2.2, 1.2 Hz, 1H)、7.36-7.31(m, 1H)、6.80(d, J=2.3 Hz, 1H)、6.43(ddd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H)、5.84(s, 1H)、5.20-5.13(m, 1H)、3.36(q, J=6.4 Hz, 2H)、3.24(q, J=6.2 Hz, 2H)、2.00(s, 3H)、1.77(p, J=6.4 Hz, 2H)。

10

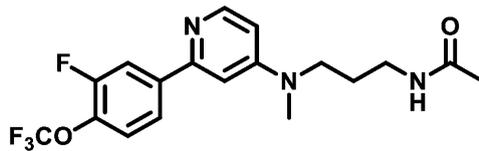
20

【0694】

実施例190: N-[3-[[2-[3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-メチル-アミノ]プロピル]アセトアミド。

【0695】

【化269】



30

実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3-(メチルアミノ)プロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、385.1; m/z実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.26(d, J=6.0 Hz, 1H)、7.77(dd, J=11.4, 2.1 Hz, 1H)、7.68(ddd, J=8.5, 2.2, 1.2 Hz, 1H)、7.41-7.30(m, 1H)、6.80(s, 1H)、6.47(dd, J=6.0, 2.5 Hz, 1H)、5.81(s, 1H)、3.44(t, J=7.4 Hz, 2H)、3.29(q, J=6.7 Hz, 2H)、3.02(s, 3H)、1.96(s, 3H)、1.89-1.76(m, 2H)。

40

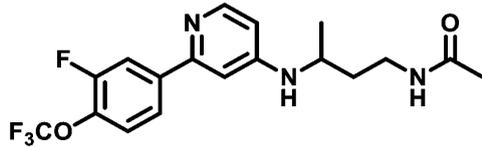
【0696】

実施例191: (ラセミ)-N-[3-[[2-[3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]ブチル]アセトアミド。

【0697】

50

【化270】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3-アミノブチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、385.1; m/z実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.24(d, J=5.5Hz, 1H)、7.77(dd, J=11.4, 2.1Hz, 1H)、7.71-7.64(m, 1H)、7.39-7.30(m, 1H)、6.78(d, J=2.3Hz, 1H)、6.41(dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H)、5.75(s, 1H)、4.48(d, J=8.2Hz, 1H)、3.72-3.60(m, 1H)、3.48-3.36(m, 1H)、3.32-3.22(m, 1H)、1.96(s, 3H)、1.83-1.70(m, 2H)、1.26(d, J=6.4Hz, 3H)。

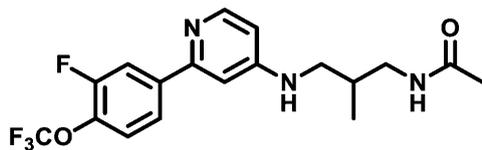
10

【0698】

実施例192:(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド。

【0699】

【化271】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3-アミノ-2-メチルプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、385.1; m/z実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.21(d, J=5.7Hz, 1H)、7.77(dd, J=11.4, 2.1Hz, 1H)、7.66(ddd, J=8.6, 2.1, 1.2Hz, 1H)、7.37-7.29(m, 1H)、6.80(d, J=2.2Hz, 1H)、6.42(dd, J=5.8, 2.3Hz, 1H)、5.99-5.92(m, 1H)、5.52-5.45(m, 1H)、3.41-3.31(m, 1H)、3.21-3.09(m, 2H)、3.03-2.94(m, 1H)、2.01(s, 3H)、1.99-1.90(m, 1H)、0.96(d, J=6.9Hz, 3H)。

30

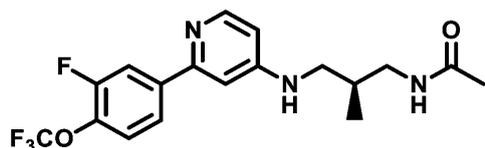
【0700】

実施例193:(*R)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド。

【0701】

40

【化272】



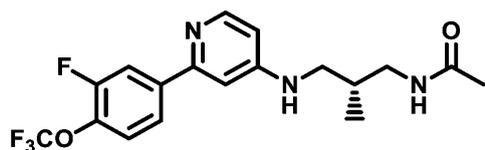
(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド (実施例 192) を SFCキラル分離 (固定相 : Chiralpak AD - H 5 μm 250 × 30 mm、移動相 : 90% CO₂、10% MeOH (0.3% iPrNH₂))、2 mL / 分、150 バール、保持時間 : 245 nM で 1.02 分) を介して分離して、標題化合物 (10 mg、21%) を得た。MS (ESI) : C₁₈H₁₉F₄N₃O₂ の質量計算値、385.1 ; m/z 実測値、386.1 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.24 (d、J = 5.7 Hz、1H)、7.78 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1H)、7.71 - 7.66 (m、1H)、7.37 - 7.32 (m、1H)、6.81 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.44 (dd、J = 5.8、2.3 Hz、1H)、5.77 - 5.70 (m、1H)、5.51 - 5.46 (m、1H)、3.43 - 3.36 (m、1H)、3.21 - 3.13 (m、2H)、3.04 - 2.97 (m、1H)、2.04 (s、3H)、2.02 - 1.93 (m、1H)、0.99 (d、J = 7.0 Hz、3H)。

【0702】

実施例 194 : (* S) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド。

【0703】

【化273】



(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド (実施例 192) を SFCキラル分離 (固定相 : Chiralpak AD - H 5 μm 250 × 30 mm、移動相 : 90% CO₂、10% MeOH (0.3% iPrNH₂))、2 mL / 分、150 バール、保持時間 : 245 nM で 1.25 分) を介して分離して、標題化合物 (11 mg、23%) を得た。MS (ESI) : C₁₈H₁₉F₄N₃O₂ の質量計算値、385.1 ; m/z 実測値、386.1 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.24 (d、J = 5.7 Hz、1H)、7.79 (dd、J = 11.4、2.1 Hz、1H)、7.73 - 7.64 (m、1H)、7.39 - 7.31 (m、1H)、6.82 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.44 (dd、J = 5.7、2.3 Hz、1H)、5.77 - 5.69 (m、1H)、5.51 - 5.39 (m、1H)、3.45 - 3.34 (m、1H)、3.23 - 3.10 (m、2H)、3.05 - 2.94 (m、1H)、2.04 (s、3H)、2.00 - 1.93 (m、1H)、0.99 (d、J = 6.9 Hz、3H)。

【0704】

実施例 195 : (ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 1 - メチル - プロピル] アセトアミド。

【0705】

10

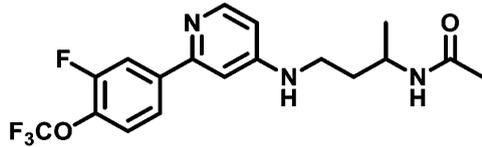
20

30

40

50

【化274】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(4-アミノブタン-2-イル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、385.1; m/z実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.23(d, J=5.7 Hz, 1H)、7.79(dd, J=11.4, 2.1 Hz, 1H)、7.68(ddd, J=8.6, 2.1, 1.2 Hz, 1H)、7.37-7.31(m, 1H)、6.81(dd, J=2.2, 0.5 Hz, 1H)、6.43(dd, J=5.7, 2.3 Hz, 1H)、5.45(d, J=8.6 Hz, 1H)、5.41-5.36(m, 1H)、4.18-4.07(m, 1H)、3.39-3.31(m, 1H)、3.18-3.08(m, 1H)、2.01(s, 3H)、1.88-1.79(m, 1H)、1.55-1.45(m, 1H)、1.19(d, J=6.7 Hz, 3H)。

10

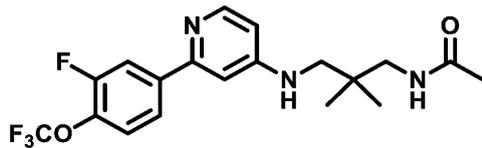
20

【0706】

実施例196: N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2,2-ジメチルプロピル]アセトアミド。

【0707】

【化275】



実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシュウ酸塩の代わりにtert-ブチル(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₉H₂₁F₄N₃O₂の質量計算値、399.2; m/z実測値、400.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.20(d, J=5.8 Hz, 1H)、7.78(dd, J=11.4, 2.1 Hz, 1H)、7.68(ddd, J=8.6, 2.2, 1.2 Hz, 1H)、7.36-7.30(m, 1H)、6.83(d, J=2.3 Hz, 1H)、6.45(dd, J=5.8, 2.3 Hz, 1H)、5.93-5.81(m, 2H)、3.14(d, J=7.0 Hz, 2H)、2.95(d, J=6.9 Hz, 2H)、2.05(s, 3H)、0.94(s, 6H)。

30

40

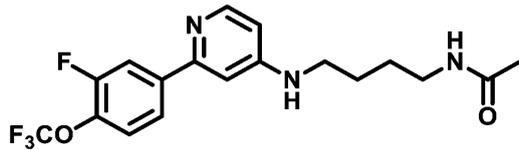
【0708】

実施例197: N-[4-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]ブチル]アセトアミド。

【0709】

50

【化276】



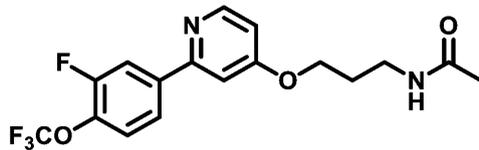
実施例22と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートシウ酸塩の代わりにtert-ブチル(4-アミノブチル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₈H₁₉F₄N₃O₂の質量計算値、385.1; m/z実測値、386.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.24(d, J=5.7Hz, 1H)、7.78(dd, J=11.4, 2.1Hz, 1H)、7.69(ddd, J=8.6, 2.2, 1.2Hz, 1H)、7.38-7.30(m, 1H)、6.79(d, J=2.2Hz, 1H)、6.42(dd, J=5.8, 2.3Hz, 1H)、5.68(s, 1H)、4.66(t, J=5.5Hz, 1H)、3.30(q, J=6.6Hz, 2H)、3.23(q, J=6.4Hz, 2H)、1.98(s, 3H)、1.72-1.57(m, 4H)。

【0710】

実施例198: N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]プロピル]アセトアミド。

【0711】

【化277】



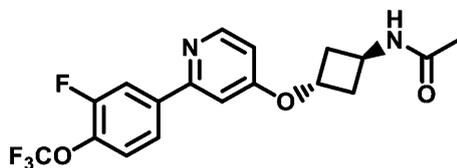
実施例24と同様の方法で、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン(実施例11、工程Aからの生成物)を使用して、かつ工程Aにおいてtert-ブチル((1,4-シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(3-ヒドロキシプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS(ESI): C₁₇H₁₆F₄N₂O₃の質量計算値、372.1; m/z実測値、373.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) ppm 8.47(d, J=5.7Hz, 1H)、7.82(dd, J=11.3, 2.1Hz, 1H)、7.71(ddd, J=8.6, 2.2, 1.3Hz, 1H)、7.40-7.32(m, 1H)、7.15(d, J=2.4Hz, 1H)、6.76(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H)、6.02-5.94(m, 1H)、4.11(t, J=6.0Hz, 2H)、3.44(q, J=6.5Hz, 2H)、2.08-2.00(m, 2H)、1.97(s, 3H)。

【0712】

実施例199: N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロブチル]アセトアミド。

【0713】

【化278】



10

20

30

40

50

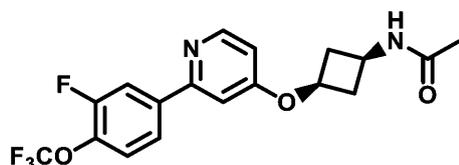
実施例 24 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において ((1, 4 - シス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメートの代わりに tert - ブチル ((1, 3 - トランス) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₆F₄N₂O₃ の質量計算値、384.1 ; m/z 実測値、385.1 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.47 (d、J = 5.6 Hz、1 H)、7.82 (dd、J = 11.3、2.1 Hz、1 H)、7.71 (ddd、J = 8.6、2.2、1.2 Hz、1 H)、7.42 - 7.32 (m、1 H)、7.07 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、6.64 (dd、J = 5.7、2.4 Hz、1 H)、5.94 (d、J = 6.7 Hz、1 H)、4.96 - 4.85 (m、1 H)、4.63 - 4.48 (m、1 H)、2.72 - 2.58 (m、2 H)、2.55 - 2.43 (m、2 H)、1.99 (s、3 H)。

【 0714 】

実施例 200 : N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] オキシ] シクロブチル] アセトアミド。

【 0715 】

【 化 279 】



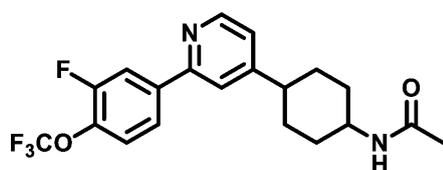
実施例 24 と同様の方法で、4 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン (実施例 11、工程 A からの生成物) を使用して、かつ工程 A において ((1, 4 - シス) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメートの代わりに tert - ブチル ((1, 3 - シス) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。MS (ESI) : C₁₈H₁₆F₄N₂O₃ の質量計算値、384.1 ; m/z 実測値、385.1 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 8.50 (d、J = 5.6 Hz、1 H)、7.83 (dd、J = 11.3、2.2 Hz、1 H)、7.72 (ddd、J = 8.5、2.1、1.2 Hz、1 H)、7.44 - 7.32 (m、1 H)、7.10 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、6.69 (dd、J = 5.7、2.4 Hz、1 H)、5.67 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、4.59 - 4.47 (m、1 H)、4.32 - 4.16 (m、1 H)、3.11 - 2.98 (m、2 H)、2.16 - 2.03 (m、2 H)、1.98 (s、3 H)。

【 0716 】

実施例 201 : N - (4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド。

【 0717 】

【 化 280 】



工程 A : 4 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン。MeCN (30 mL) 中の 2, 4 - ジブromoピリジン (700 mg、2.96 mmol)、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸 (742 m

g、3.25 mmol)、KOH (331 mg、5.91 mmol)、トリフェニルホスフィン (155 mg、0.59 mmol)、及びPd(OAc)₂ (33 mg、0.15 mmol)の溶液を脱気し、窒素雰囲気下に置いた。反応混合物を70 °Cで18時間加熱した後、Celite (登録商標)を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~15%のEtOAc)により精製して、標題化合物(390 mg、39%)を得た。MS(ESI): C₁₂H₆BrF₄NOの質量計算値、335.0; m/z実測値、335.9 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.53 (dd、J = 5.3、0.6 Hz、1H)、7.93 - 7.88 (m、2H)、7.78 (ddd、J = 8.6、2.1、1.3 Hz、1H)、7.48 (dd、J = 5.2、1.8 Hz、1H)、7.46 - 7.40 (m、1H)。

10

【0718】

工程B: 4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキセン-1-オン。攪拌棒を備えた20 mLバイアルに、[4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1']ビス[3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート((Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆) (1.7 mg、0.0015 mmol)、4-ブromo-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン (50 mg、0.15 mmol)、4-ブromoシクロヘキサン-1-オン (53 mg、0.30 mmol)、トリス(トリメチルシリル)シラン (37 mg、0.15 mmol)、2,6-ジメチルピリジン (87 µL、0.74 mmol)を添加し、攪拌棒を備えた別個の20 mLバイアルに、NiCl₂グリム (3.3 mg、0.015 mmol)及び4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン (4.0 mg、0.015 mmol)を添加した。触媒バイアルを窒素でパージした後、10 mLの1,4-ジオキサンを添加した。得られた懸濁液を攪拌し、10分間超音波処理した後、1 mL (1 mol%の触媒、1.5 µmol、0.01当量)を反応バイアルに注射した。反応物を窒素流で5分間脱気した後、一晚攪拌しながら光反応器に置いた。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中、0~60% EtOAc)により精製して標題化合物を得た(17 mg、33%)。同じ触媒溶液を用いて同じスケールで手順を繰り返して、合計55 mgの標題化合物を得て、次に繰り返した。MS(ESI)、C₁₈H₁₅F₄NO₂の質量計算値、353.1; m/z実測値、345.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.57 - 8.51 (m、1H)、7.80 - 7.69 (m、2H)、7.50 (s、1H)、7.30 (t、J = 8.2 Hz、1H)、7.16 (s、1H)、3.08 - 2.96 (m、1H)、2.46 - 2.36 (m、4H)、2.20 - 2.11 (m、2H)、1.94 - 1.80 (m、2H)。

20

30

【0719】

工程C: 4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキサン-1-アミン。MeOH (1.6 mL)中の4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキサン-1-オン (55 mg、0.16 mmol)の溶液に、NH₄OAc (36 mg、0.47 mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (29 mg、0.47 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣にDCM及び1 NのNaOH水溶液を添加した。水相をDCMで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標題化合物を得た(55 mg、99%)。MS(ESI): C₁₈H₁₈F₄N₂Oの質量計算値、354.1。m/z実測値、355.1 [M+H]⁺。

40

【0720】

工程D: N-(4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)アセトアミド。

4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-

50

イル)シクロヘキサン - 1 - アミン (5 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) をピリジン (1 . 5 m L) 中に取り込み、無水酢酸 (2 9 μ L 、 0 . 3 1 m m o l) を添加し、続いて 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) (1 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣に E t O A C 及び N a H C O ₃ の飽和溶液を添加した。水相を E t O A c で 2 回抽出し、合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) により精製して、標題化合物 (2 0 m g 、 3 2 %) を得た。M S (E S I) : C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂ の質量計算値、396.1 ; m / z 実測値、397.2 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (6 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) p p m 8 . 5 1 (d 、 J = 5 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 8 3 - 7 . 7 8 (m 、 1 H) 、 7 . 7 1 - 7 . 6 6 (m 、 1 H) 、 7 . 4 4 (d 、 J = 1 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 8 (m 、 1 H) 、 7 . 0 4 (d d 、 J = 5 . 1 、 1 . 7 H z 、 1 H) 、 5 . 3 1 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 3 . 8 0 (t d t 、 J = 1 2 . 0 、 8 . 1 、 4 . 0 H z 、 1 H) 、 2 . 4 9 (t t 、 J = 1 2 . 3 、 3 . 5 H z 、 1 H) 、 2 . 1 3 - 2 . 0 6 (m 、 2 H) 、 1 . 9 2 (s 、 3 H) 、 1 . 8 5 - 1 . 7 9 (m 、 1 H) 、 1 . 6 2 - 1 . 5 3 (m 、 2 H) 1 . 2 4 (q d 、 J = 1 2 . 8 、 3 . 5 H z 、 2 H) 。

10

【 0 7 2 1 】

実施例 2 0 2 : (R / S) - N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - メチルプロピル)アセトアミド。

20

【 0 7 2 2 】

【 化 2 8 1 】



実施例 1 7 と同様の方法で、工程 A において、tert - ブチル ((3 , 4 - トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル)カルバメートの代わりに tert - ブチル (3 - アミノ - 2 - メトキシプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。M S (E S I) : C ₁₈ H ₁₈ F ₅ N ₃ O ₂ の質量計算値、403.1 ; m / z 実測値、404.1 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) 8 . 1 5 (d 、 J = 3 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 7 3 (d d 、 J = 1 1 . 3 、 2 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 6 4 (d 、 J = 8 . 6 、 1 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 3 7 - 7 . 3 0 (m 、 1 H) 、 6 . 8 7 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 1 H) 、 5 . 9 1 - 5 . 8 4 (m 、 1 H) 、 5 . 5 5 - 5 . 4 7 (m 、 1 H) 、 3 . 4 1 - 3 . 3 2 (m 、 1 H) 、 3 . 2 5 - 3 . 0 7 (m 、 3 H) 、 2 . 1 2 - 1 . 9 4 (m 、 4 H) 、 1 . 0 1 (d 、 J = 6 . 9 H z 、 3 H) 。

30

【 0 7 2 3 】

実施例 2 0 3 : N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン - 4 - イル)アミノ)プロピル)アセトアミド。

40

【 0 7 2 4 】

【 化 2 8 2 】



実施例 1 7 と同様の方法で、工程 A において、tert - ブチル ((3 , 4 - トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル)カルバメートの代わりに tert - ブチル (3 - アミノプロピル)カルバメートを使用して、標題化合物を調製した。M S (E S I) :

50

$C_{17}H_{16}F_5N_3O_2$ の質量計算値、389.1; m/z 実測値、390.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 8.18 (d、J = 3.1 Hz、1H)、7.75 (dd、J = 11.3、2.2 Hz、1H)、7.69 - 7.62 (m、1H)、7.38 - 7.31 (m、1H)、6.89 (d、J = 6.8 Hz、1H)、5.70 (s、1H)、5.18 (s、1H)、3.40 (q、J = 6.4 Hz、2H)、3.33 (q、J = 6.3 Hz、2H)、2.02 (s、3H)、1.89 - 1.79 (m、2H)。

【0725】

哺乳類細胞において発現したクローン化ヒトNR1/NR2Bイオンチャネルに対する試験物品の効果

10

NMDA受容体は、 Ca^{2+} イオンの透過性が高く、細胞ベースのカルシウム流アッセイを使用してNMDA受容体機能を監視することを可能にする、イオンチャネルである。このアッセイでは、ヒトGluN1/GluN2B NMDA受容体を異種性に発現する細胞に、コアゴニストであるグルタミン酸塩及びグリシンを添加して、細胞内 Ca^{2+} 流入を開始させる。蛍光染料及びFLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader、蛍光定量撮影プレートリーダー) デバイスを使用し、細胞内カルシウムの変化の時間経過を測定する。

【0726】

測定の前24時間前に、非選択的NMDA受容体遮断剤の存在下でTet-On誘導系を用い、安定細胞株においてNMDA受容体の発現を誘発する。実験当日、細胞培養培地を慎重に洗浄し、Calcium 5 Dye Kit (Molecular Devices) を用いて、137 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $CaCl_2$ 、0.5 mM $MgCl_2$ (標準アッセイ)、又は1.5 mM $MgCl_2$ (HTSアッセイ)、10 mM HEPES、及び5 mM D-グルコースを含有する染料にロードする; pH 7.4に細胞をロードする。室温で1時間インキュベートした後、アッセイバッファ (137 mM NaCl (標準アッセイ)、又は150 mM (HTSアッセイ)、4 mM KCl (標準アッセイ)、又は3 mM (HTSアッセイ)、2 mM $CaCl_2$ 、0.01 mM EDTA、10 mM HEPES、及び5 mM D-グルコース; pH 7.4) で、染料を洗い流す。FLIPR TETRAリーダーでは、蛍光を観察して潜在的なアゴニスト活性を検出しながら、様々な濃度の試験化合物を細胞に5分間添加する。次に、コアゴニストであるグルタミン酸塩及びグリシンを、更に5分間添加する。アッセイのシグナル域並びにNMDA受容体アンタゴニスト及び負のアロステリック調節因子を検出する能力を最大化するために、約EC₄₀ (標準アッセイ) 又はEC₄₀ (HTSアッセイ) に対応するグルタミン酸塩濃度を使用する。このアッセイでは、飽和濃度 (10 μ M) のグリシンも存在する。非選択的NMDA受容体アンタゴニストである (+)MK-801は、アンタゴニスト活性の陽性対照として使用する。試験化合物の存在下における蛍光シグナルを定量化し、適切な対照ウェルによって定義されるシグナルに正規化する。

20

30

【0727】

40

50

【表 4 - 1】

表 5.

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
1	1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	1. 446
2	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 063
3	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 284
4	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 293
5	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 157
6	(ラセミ)-N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-カルボキサミド、	>3
7	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 168
8	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]シクロプロパンカルボキサミド、	0. 497
9	3-アミノ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド、	0. 073
10	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]アセトアミド、	0. 654
11	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 021
12	N-[1-[2-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	>3
13	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 310
14	N-[1-[2-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 102
15	N-[1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 106
16	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 051
17	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 255
18	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	3. 115
19	N-[1-[5-シアノ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 257
20	N-[1-[2-シアノ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 647
21	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 075
22	1-[2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2, 6-ジアザスピロ[3:3]ヘプタン-6-イル]エタノン、	0. 220
23	1-[2-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-2, 6-ジアザスピロ[3:3]ヘプタン-6-イル]エタノン、	0. 487
24	N-[4-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロヘキシル]アセトアミド、	0. 244
25	(ラセミ)-N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	0. 233
26	1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド、	>3
27	1-[6-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	2. 640
28	1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0. 820

10

20

30

40

【 0 7 2 8 】

【表 4 - 2】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
29	1-[6-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	>3
30	1-[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	2.150
31	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.488
32	1-[5-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	>3
33	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.421
34	1-[6-[3-フルオロ-4-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	>3
35	1-[2-シクロプロピル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	1.450
36	1-[2,5-ジメチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	4.510
37	1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.327
38	1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.296
39	1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.874
40	1-[2-エチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.860
41	1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	1.720
42	N-[1-[6-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	2.420
43	N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.412
44	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.155
45	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.071
46	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.420
47	1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.266
48	1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.474
49	N-[1-[2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.144
50	N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.074
51	N-メチル-N-[1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	3.050
52	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-メチル-6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.166
53	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0.162
54	N-[1-[6-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.200
55	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0.379
56	N-[1-[6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	2.440

10

20

30

40

【0729】

50

【表 4 - 3】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
57	N-[1-[6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	1. 260
58	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4- イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 252
59	N-[1-[6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 883
60	N-[1-[6-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 649
61	N-[1-[6-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 524
62	N-[1-[6-[3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	>3
63	N-[1-[6-(3, 4-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル] アセトアミド、	0. 615
64	N-[1-[6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	>3
65	N-[1-[6-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-4- イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 264
66	N-[1-[6-[3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	3. 740
67	N-[1-[6-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4- イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 192
68	N-[1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4- イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 209
69	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[2-メチル-6-[3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 334
70	N-[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル] ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	1. 080
71	N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4- イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	1. 060
72	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0. 660
73	4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]-6-[4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン、	0. 374
74	N-(2-ヒドロキシエチル)-1-[2-メチル-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0. 459
75	4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]-2-メチル-6-[4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン、	0. 315
76	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4- イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド、	0. 230
77	4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-[4-(1H- イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリミジン、	0. 246
78	2-[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	1. 350
79	N-[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 152
80	4-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジル]-6-[4- (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン、	0. 224
81	N-[[1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4- ピペリジル]メチル]アセトアミド、	4. 220
82	8-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4- イル]-4, 8-ジアザスピロ[4;5]デカン-3-オン、	2. 540
83	1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル- ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オール、	1. 380
84	N-メチル-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4- イル]アゼチジン-3-カルボキサミド、	1. 890

10

20

30

40

【 0 7 3 0 】

50

【表 4 - 4】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
85	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 121
86	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 189
87	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 167
88	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 415
89	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 127
90	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 253
91	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 385
92	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 286
93	(トランス)-N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 205
94	(*S/*S)-N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 116
95	(*R/*R)-N-[1-[6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-フルオロ-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 307
96	(シス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 148
97	(*R/*S)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 101
98	(*S/*R)-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	1. 260
99	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	>3
100	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]メタンスルホンアミド、	>3
101	4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチル-6-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)-1-ピペリジル]ピリミジン、	0. 568
102	1-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]エタノン、	>3
103	1-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパン-2-オン、	>3
104	N-[[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-4-イル]アゼチジン-3-イル]メチル]アセトアミド、	0. 425
105	(ラセミ)-N-[[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]メチル]アセトアミド、	0. 652
106	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド、	3. 360
107	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-ピペリジル]アセトアミド、	>3
108	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-イル]アセトアミド、	0. 845
109	(トランス)-N-[3-フルオロ-1-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 375
110	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 217
111	(ラセミ)-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-2-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	>3
112	2, 2-ジフルオロ-N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 827

【 0 7 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
113	1-[2-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-2, 6-ジアザスピロ[3:3]ヘプタン-6-イル]エタノン、	0. 396
114	N-[4-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、	0. 286
115	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド、	0. 603
116	N-[1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-3-ヒドロキシ-プロパンアミド、	0. 393
117	(トランス)-3-アミノ-N-[3-フルオロ-1-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]プロパンアミド、	0. 128
118	N-[3-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]アセトアミド、	0. 377
119	(ラセム)-N-[3-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	0. 152
120	(*R)-N-[3-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	2. 090
121	(*S)-N-[3-[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	0. 141
122	1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]ピペリジン-4-オール、	0. 510
123	N-[1-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 023
124	N-[1-[2-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 032
125	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)-3-メチル-フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 032
126	1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]ピペリジン-4-カルボキサミド、	0. 080
127	1-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]プロパン-2-オン、	0. 277
128	2-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 058
129	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、	0. 374
130	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、	0. 161
131	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、	0. 056
132	2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリジン、	0. 067
133	8-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4, 8-ジアザスピロ[4:5]デカン-3-オン、	0. 541
134	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]メタンスルホンアミド、	0. 450
135	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 078
136	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 038
137	N-[1-[2-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	> 3
138	N-[1-[2-(p-トリル)-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 689
139	N-[1-[2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 043
140	N-[1-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 071
141	N-[1-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 053

10

20

30

40

【 0 7 3 2 】

50

【表 4 - 6】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
142	N-[1-[2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 790
143	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 428
144	N-[1-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 293
145	N-[1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 132
146	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 166
147	N-[1-[2-(4-アセチル-3-フルオロフェニル)-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 855
148	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 978
149	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メトキシ-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 257
150	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-4-ピリジル]-4- ピペリジル]アセトアミド、	0. 185
151	N-[1-[2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-6-メチル-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 238
152	N-[1-[2-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロフェニル]-6-メチル-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 154
153	N-[1-[2-(フルオロメチル)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 105
154	N-[1-[2-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 678
155	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6- (ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 032
156	N-[1-[2-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-6- (ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 197
157	N-[1-[2-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 179
158	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メトキシ-4- ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 749
159	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6- ヒドロキシ-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 248
160	N-[1-[2-(ジフルオロメチル)-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	1. 950
161	(シス)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 065
162	(*R/*R)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 025
163	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 175
164	(*S/*S)-N-[3-フルオロ-1-[5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 550
165	(トランス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4- ピリジル]-3-ヒドロキシ-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 697
166	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4- ピリジル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 132
167	(トランス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4- ピリジル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 767
168	(シス)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4- ピリジル]-3-メチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	0. 173
169	N-[[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4- ピリジル]アゼチジン-3-イル]メチル]アセトアミド、	0. 135

10

20

30

40

【 0 7 3 3 】

50

【表 4 - 7】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
170	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]ピロリジン-3-イル]メチル]アセトアミド、	0.392
171	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-ピペリジル]アセトアミド、	3.840
172	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3,3-ジメチル-4-ピペリジル]アセトアミド、	3.390
173	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-4-ピペリジル]メチル]アセトアミド、	0.410
174	(ラセミ)-N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-3-ピペリジル]メチル]アセトアミド、	2.050
175	1-[2-[2-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル]エタノン、	>3
176	1-[2-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル]エタノン、	0.605
177	1-[2-[2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-6-アザスピロ[3;3]ヘプタン-6-イル]エタノン、	0.869
178	N-[6-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-6-アザスピロ[3;3]ヘプタン-2-イル]アセトアミド、	0.365
179	N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロブチル]アセトアミド、	0.269
180	(トランス)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロペンチル]アセトアミド、	0.550
181	(シス)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロペンチル]アセトアミド、	0.273
182	(トランス)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、	>3
183	(シス)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、	2.040
184	N-[4-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、	0.156
185	N-[4-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、	2.130
186	1-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-イル]エタノン、	0.916
187	N-[1-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]メチル]-3-ピシクロ[1;1;1]ペンタニル]アセトアミド、	0.639
188	N-[2-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]エチル]アセトアミド、	1.810
189	N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]プロピル]アセトアミド、	0.160
190	N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	2.660
191	(ラセミ)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]ブチル]アセトアミド、	3.410
192	(ラセミ)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	0.128
193	(*R)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	0.994
194	(*S)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2-メチル-プロピル]アセトアミド、	0.062
195	(ラセミ)-N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-1-メチル-プロピル]アセトアミド、	1.150
196	N-[3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]-2,2-ジメチル-プロピル]アセトアミド、	1.290
197	N-[4-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]アミノ]ブチル]アセトアミド、	0.366

10

20

30

40

【0734】

【表 4 - 8】

(表 5 の続き)

実施例 番号	化合物名	NR2B IC ₅₀ (mM) 標準 アッセイ
198	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]プロピル]アセトアミド、	0.137
199	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロブチル]アセトアミド、	1.370
200	N-[3-[[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]オキシ]シクロブチル]アセトアミド、	0.209
201	N-(4-(2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)アセトアミド、	2.425
202	(R/S)-N-(3-((5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルプロピル)アセトアミド、及び	0.382
203	N-(3-((5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド。	0.139

10

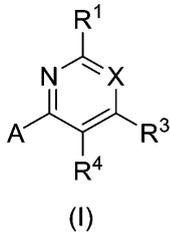
【0735】

本開示は、以下の特定の実施形態によって例示される。

1. 式(I)の構造:

【0736】

【化283】



20

(式中、

R¹が、H、OH、C₁~4アルキル、CH₂OH、CH₂F、CHF₂、OC₁~4アルキル、OCHF₂、CN、及びシクロプロピルからなる群から選択され;

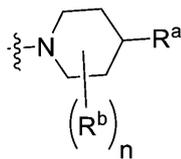
30

Xが、C-R²又はNであり; R²が、H、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル、及びCNからなる群から選択され;R³が、

(a)

【0737】

【化284】



40

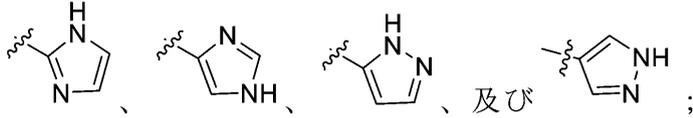
(式中、

R^aは、OH、(C=O)NH₂、(C=O)NHCH₃、(C=O)NHCH₂CH₂OH、CH₂(C=O)NH₂、CH₂C(=O)CH₃、(C=O)CH₃、CH₂NH(C=O)CH₃、NH(C=O)C₁~4アルキル、NCH₃(C=O)C₁~4アルキル、NH(C=O)CH₂CH₂NH₂、NH(C=O)CH₂CH₂OH、NH(C=O)ハロC₁~4アルキル、NH(C=O)シクロプロピル、NH(SO₂)CH₃、

【0738】

50

【化 2 8 5】



各 R^b は、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され；

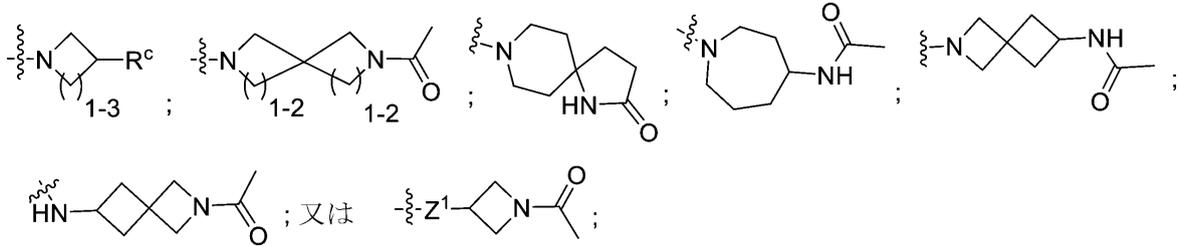
n は、0、1、又は2である）、

(b)

【0 7 3 9】

10

【化 2 8 6】



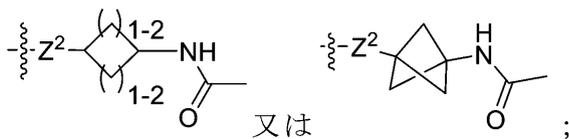
R^c は、 $NH(C=O)CH_3$ 、 $CH_2NH(C=O)CH_3$ 、 $(C=O)CH_3$ 、及び
($C=O$) $NHCH_3$ からなる群から選択され；

Z^1 は、 $NHCH_2$ である)；

(c)

【0 7 4 0】

【化 2 8 7】



式中、

Z^2 は、NH又は CH_2NH である)；あるいは

(d) $Z^3 - C_{1-6}$ アルキル - $NH - (C=O)CH_3$ 又は $Z^3 - C_{4-6}$ シクロアル
キル - $NH(C=O)CH_3$ ；

(式中、

(Z^3 は、NH、 NCH_3 、又はOである)であり；

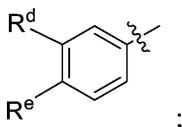
R^4 が、H又は CH_3 であり、

Aが、

(a)

【0 7 4 1】

【化 2 8 8】



(式中、

R^d は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキ
ル、及び OC_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され、

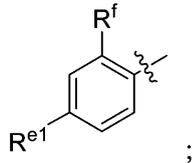
50

R^e は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、及び $(C=O)CH_3$ からなる群から選択される) ;

(b)

【 0 7 4 2 】

【 化 2 8 9 】



10

(式中、

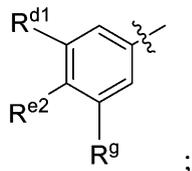
R^f は、H、又はFであり ;

R^{e1} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} シクロアルキルからなる群から選択される) ; 及び

(c)

【 0 7 4 3 】

【 化 2 9 0 】



20

式中、

R^{d1} 及び R^{e2} は、ハロであり、

R^g は、 OC_{1-4} ハロアルキルである)

からなる群から選択される)

を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

30

2 . R^1 が、H、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2OH 、 OCH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、CN、又はシクロプロピルである、実施形態1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

3 . R^1 が、Hである、実施形態1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

4 . X が、 $C - R^2$ であり、 R^2 が、H、F、 CH_3 、 OCH_3 、又はCNである、実施形態1 ~ 3のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

5 . X が、 $C - R^2$ であり、 R^2 が、Hである、実施形態1 ~ 3のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

40

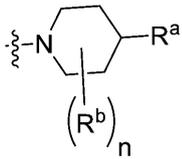
6 . X が、Nである、実施形態1 ~ 3のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

7 . R^3 が、

【 0 7 4 4 】

50

【化291】

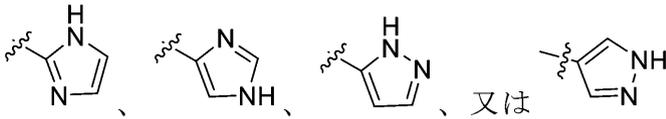


であり、 R^a が、 OH 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{NCH}_3(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ ハロ C_{1-4} アルキル、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ シクロプロピル、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、

10

【0745】

【化292】



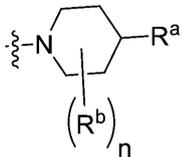
であり、 n が、0である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

8. R^3 が、

20

【0746】

【化293】



であり、

R^a が、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、又は $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ であり、

30

R^b が、 F 、 OH 、又は CH_3 であり、

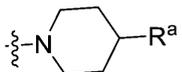
n が、1又は2である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

9. R^b が、 F であり、 n が、1である、実施形態8に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

10. R^3 が、

【0747】

【化294】



40

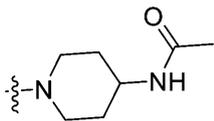
であり、 R^a が、 $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、又は $\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

11. R^3 が、

【0748】

50

【化295】

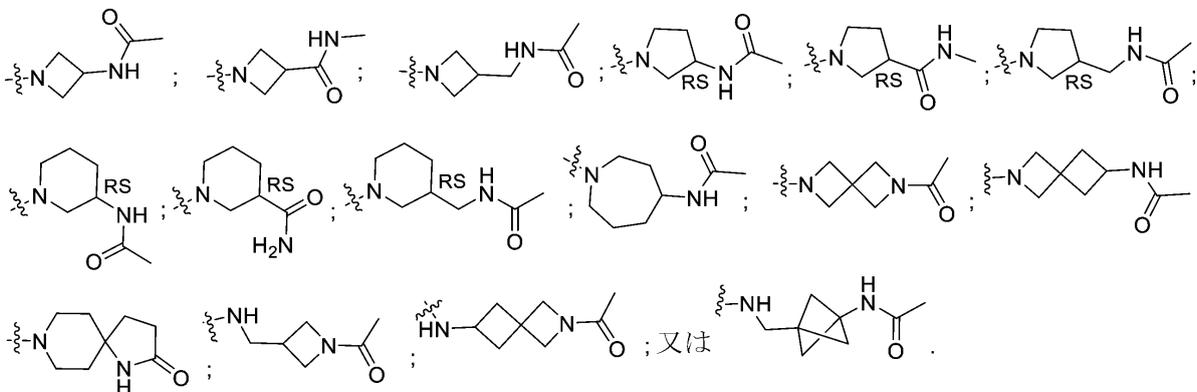


である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

12. R³が、

【0749】

【化296】



10

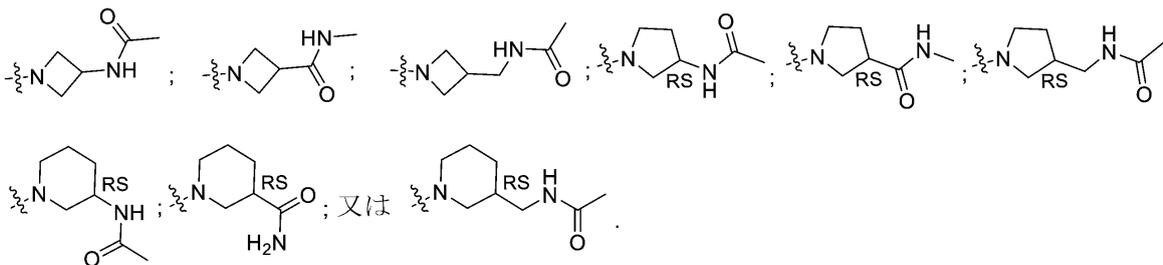
20

である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

13. R³が、

【0750】

【化297】



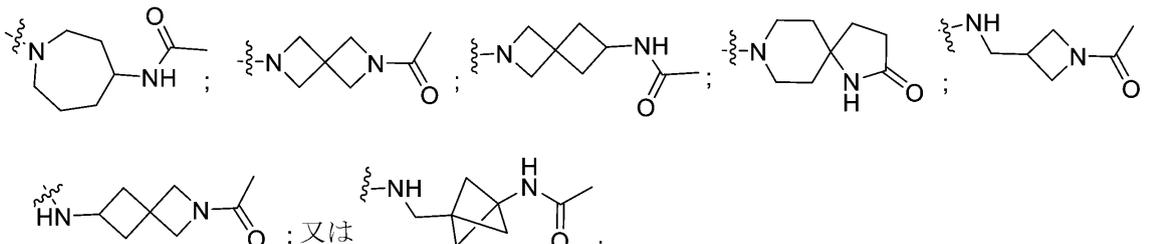
30

である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

14. R³が、

【0751】

【化298】



40

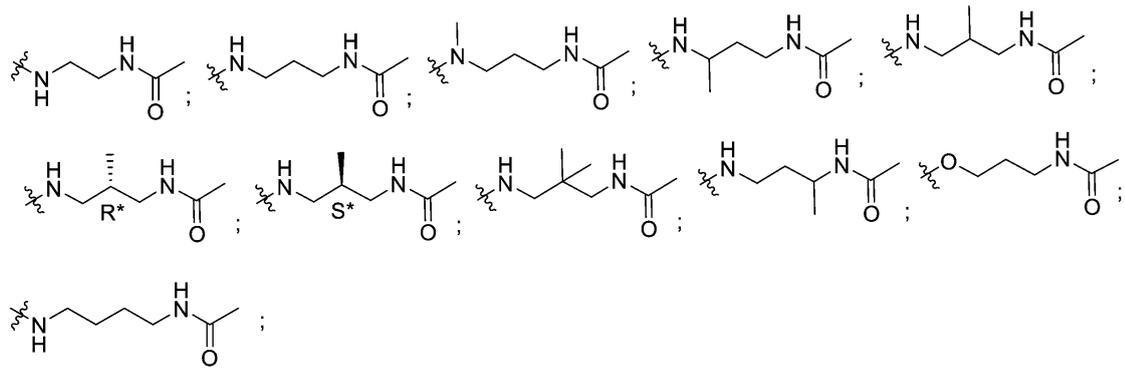
である、実施形態1~6のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

15. R³が、

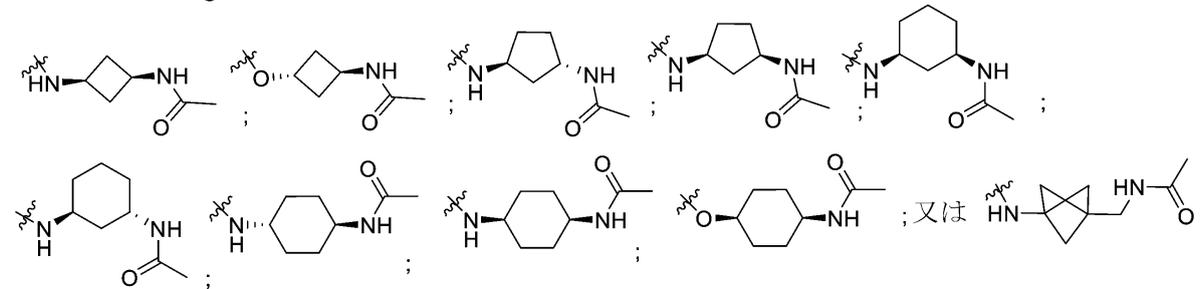
50

【 0 7 5 2 】

【 化 2 9 9 】



10



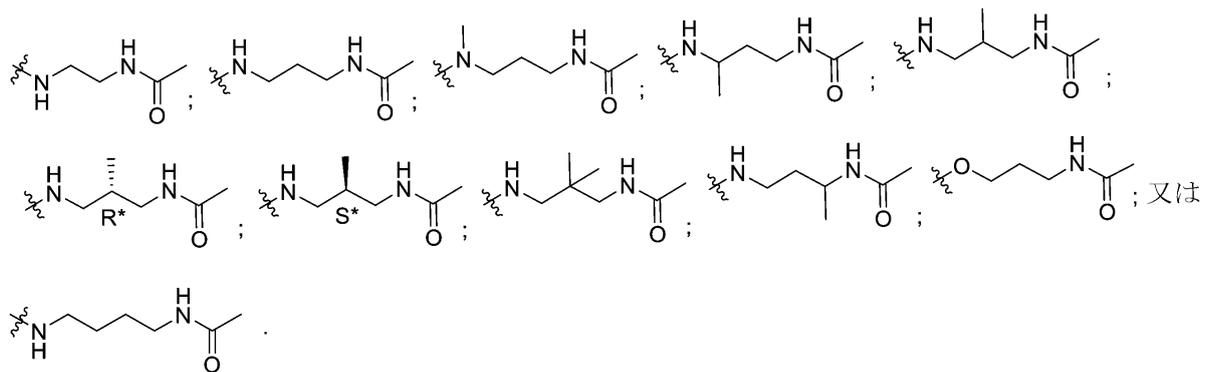
20

である、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

16. R³が、

【 0 7 5 3 】

【 化 3 0 0 】



30

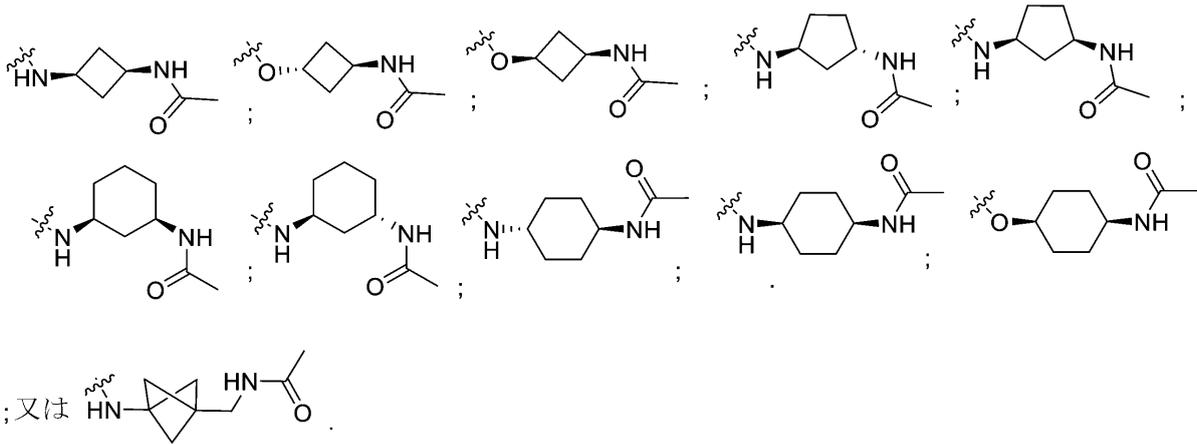
である、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

17. R³が、

【 0 7 5 4 】

40

【化 3 0 1】



10

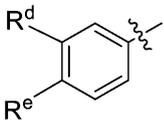
である、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

18 . R^4 が、H である、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

19 . A が、

【0 7 5 5】

【化 3 0 2】



20

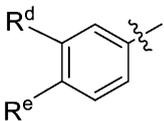
であり、 R^d が、C1、F、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 CH_2OH 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $OC_1 \sim 4$ アルキル、又は $OC_1 \sim 4$ ハロアルキルであり、 R^e が、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 CH_2OH 、 $OC_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $OC_1 \sim 4$ ハロアルキル、又は $(C=O)CH_3$ である、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

30

20 . A が、

【0 7 5 6】

【化 3 0 3】



であり、 R^d が、C1、 CH_3 、又は F であり、 R^e が、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル又は $OC_1 \sim 4$ ハロアルキルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

40

21 . A が、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 -

50

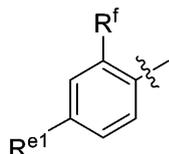
クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル、3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル、3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル、3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル、又は 4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

22. A が、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

23. A が、

【0757】

【化304】



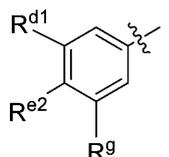
であり、R^f が、H 又は F であり、R^{e1} が、CH₃、C₁ ~ 4 ハロアルキル、又は OC₁ ~ 4 ハロアルキルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

24. A が、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

25. A が、

【0758】

【化305】



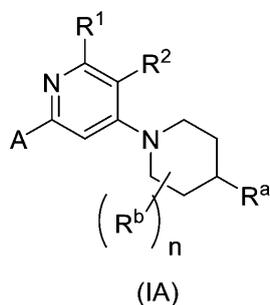
であり、R^{d1} 及び R^{e2} が、F であり、R^g が、OC₁ ~ 4 アロアルキルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

26. A が、3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

27. 式 (IA) :

【0759】

【化306】



(IA)

10

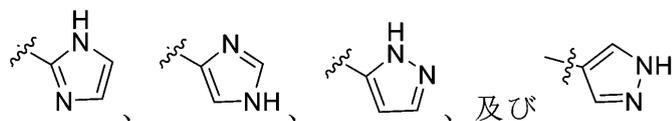
20

30

40

50

(式中、
 R^1 が、H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、OH、 OCH_3 、
 及びCNからなる群から選択され、
 R^2 が、H、F、 CH_3 、CN、及び OCH_3 からなる群から選択され、
 R^a が、OH、 $(C=O)NH_2$ 、 $CH_2(C=O)NH_2$ 、 $CH_2C(=O)CH_3$ 、
 $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $NHSO_2CH_3$ 、
 【0760】
 【化307】



10

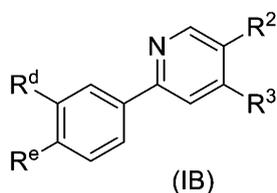
からなる群から選択され、
 各 R^b が、H、F、 CH_3 、及びOHからなる群から独立して選択され；
 n が、0、1、又は2であり、
 A が、4-(メチル)フェニル、4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル、4-(ジフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、4-アセチル-3-フルオロ-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル、3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル、4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-フェニル、4-エトキシ-3-フルオロ-フェニル、3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-フルオロ-4-イソプロポキシ-フェニル、3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、及び3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニルからなる群から選択される)

20

の構造を有する、実施形態1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキッド。

30

28. 式(IB)：
 【0761】
 【化308】



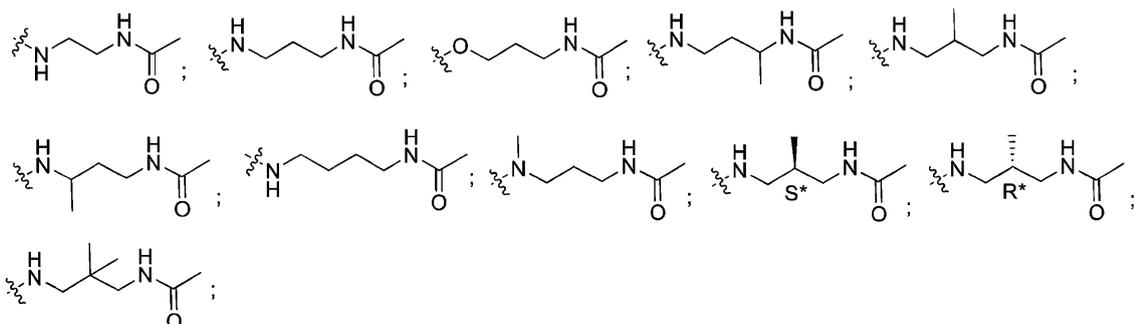
(IB)

(式中、
 R^2 が、H又はFであり、
 R^3 が、
 【0762】

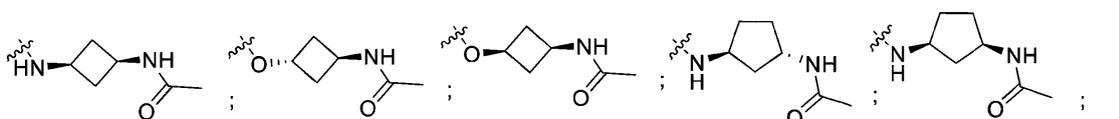
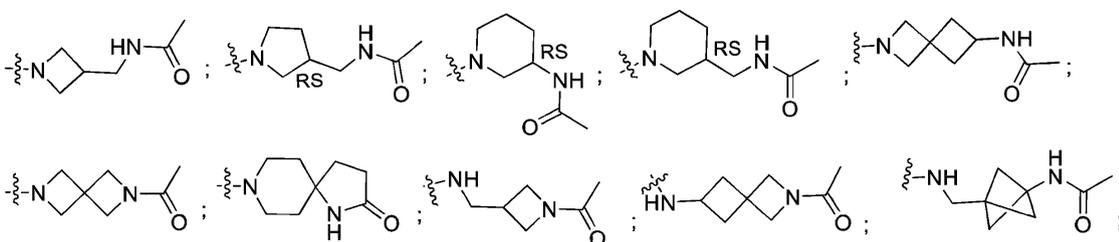
40

50

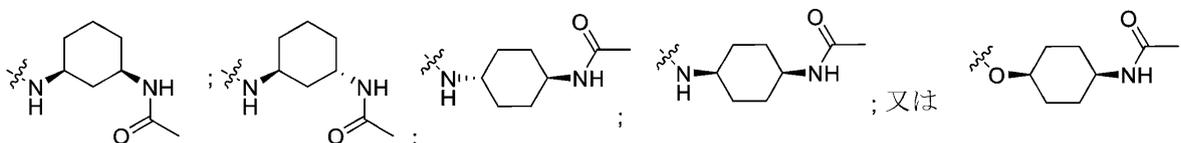
【化309】



10



20



であり、

R^d が、ハロ、又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

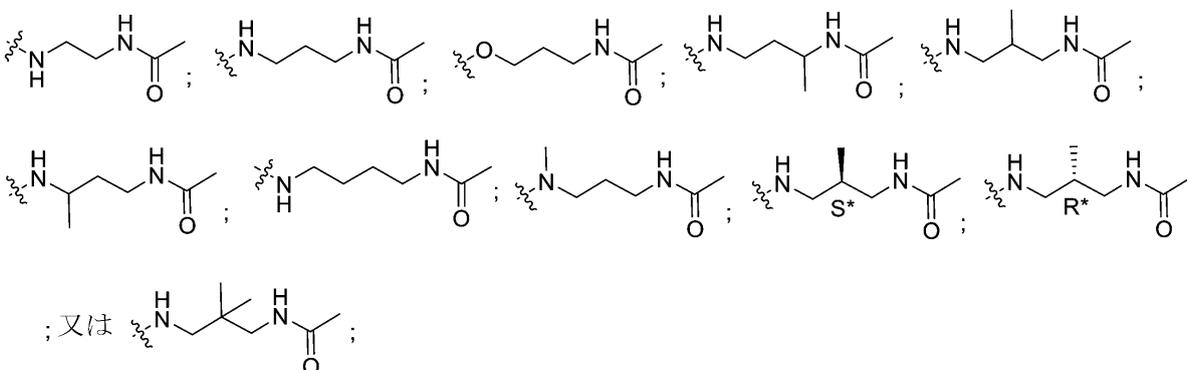
R^e が、ハロ、又は OC_{1-4} ハロアルキルである) の構造を有する、実施形態 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

30

29. R^3 が、

【0763】

【化310】



40

であり、

R^d が、F、又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

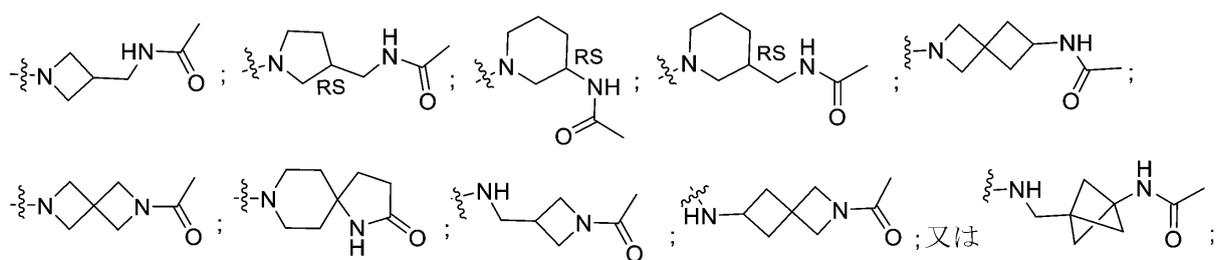
R^e が、F、又は OC_{1-4} ハロアルキルである、実施形態 28 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくは N - オキシド。

30. R^3 が、

50

【 0 7 6 4 】

【 化 3 1 1 】



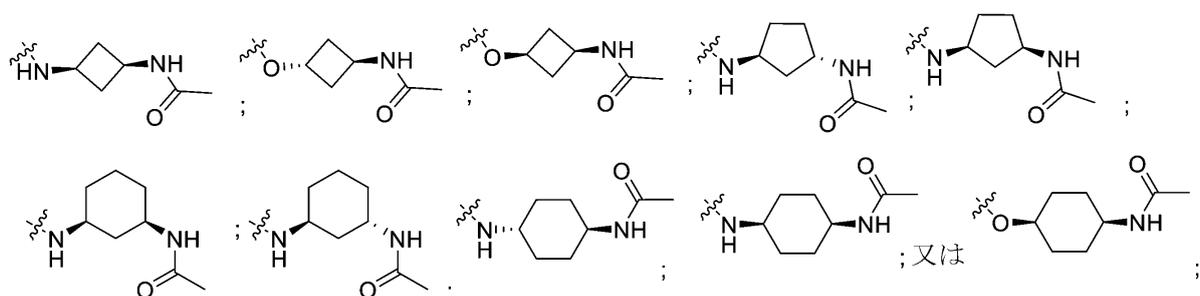
10

であり、

R^dが、F、又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eが、F、又はOC₁~4ハロアルキルである、実施形態28に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキッド。31. R³が、

【 0 7 6 5 】

【 化 3 1 2 】



20

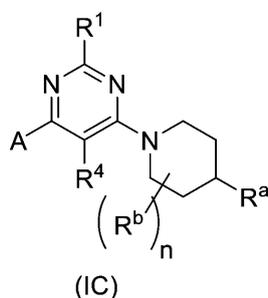
であり、

R^dが、F、又はC₁~4ハロアルキルであり、R^eが、F、又はOC₁~4ハロアルキルである、実施形態28に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキッド。

32. 式 (IC) :

【 0 7 6 6 】

【 化 3 1 3 】



(IC)

40

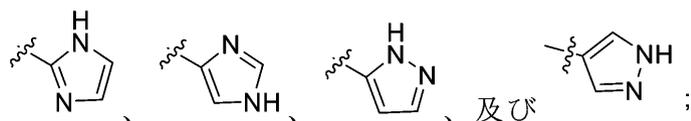
(式中、

R¹が、H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂OH、OCH₃、及びシクロプロピルからなる群から選択され、R^aが、OH、(C=O)NH₂、(C=O)NHCH₃、(C=O)NHCH₂CH₂OH、CH₂(C=O)NH₂、CH₂C(=O)CH₃、(C=O)CH₃、CH₂NH(C=O)CH₃、NH(C=O)C₁~4アルキル、NCH₃(C=O)C₁~4アルキル、NH(C=O)CH₂CH₂NH₂、NH(C=O)CH₂CH₂OH、NH(C=O)CHF₂、NH(C=O)シクロプロピル、NH(SO₂)CH₃、

50

【 0 7 6 7 】

【 化 3 1 4 】



からなる群から選択され、

各 R^b が、H、F、及び CH_3 からなる群から独立して選択され、

n が、0、1、又は2であり、

R^4 が、H又は CH_3 であり、

A が、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (1, 1 - ジフルオロエチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、4 - (ジフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル、又は3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである)

の構造を有する、実施形態1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

33. R^1 が、

Hであり、

R^a が、 $(C=O)NH_2$ 、 $(C=O)NHCH_3$ 、又は $NH(C=O)C_{1-4}$ アルキルであり、

各 R^b が、H、F、及び CH_3 からなる群から独立して選択され、

n が、0又は1であり；

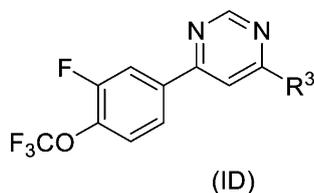
R^4 が、Hであり、

A が、3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、又は3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルである、実施形態32に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

34. 式 (ID) :

【 0 7 6 8 】

【 化 3 1 5 】



(ID)

(式中、 R^3 が、

【 0 7 6 9 】

10

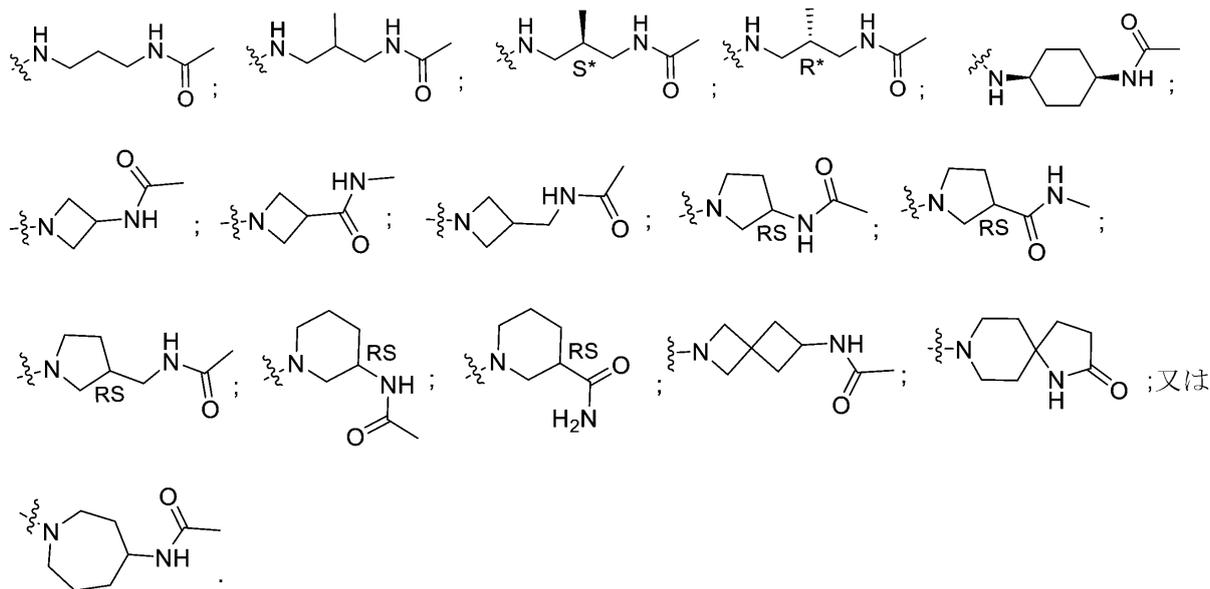
20

30

40

50

【化 3 1 6】



10

である)の構造を有する、実施形態1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN-オキシド。

20

35.

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

30

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [5 - シアノ - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

40

N - [1 - [2 - シアノ - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

1 - [2 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3]ヘプタン - 6 - イル)エタノン、

1 - [2 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3]ヘプタン - 6 - イル)エタノン、

N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] オキシ]シクロヘキシル]アセトアミド、

50

(ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、

1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] ピペリジン - 4 - オール、

N - [1 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

10

1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] プロパン - 2 - オン、

2 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

20

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリジン、

8 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4, 8 - ジアザスピロ [4 ; 5] デカン - 3 - オン、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

30

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (p - トリル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

40

N - [1 - [2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

50

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - (4 - アセチル - 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

10

N - [1 - [2 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロエチル)フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 6 - メチル - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - (ジフルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

20

N - [1 - [2 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - (4 - エトキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - メトキシ - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - ヒドロキシ - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

30

(シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [5 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(トランス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

40

(ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(トランス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(シス) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル]アゼチジン - 3 - イル]メチル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェ

50

- ニル] - 4 - ピリジル] ピロリジン - 3 - イル] メチル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] - 4 - ピリジル] - 3 - ピペリジル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] - 4 - ピリジル] - 3 , 3 - ジメチル - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] - 4 - ピペリジル] メチル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [[1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] - 3 - ピペリジル] メチル] アセトアミド、
 1 - [2 - [2 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 - ピリ
 ジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、
 1 - [2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] - 2 ,
 6 - ジアザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、
 1 - [2 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] - 6 - アザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 6 - イル) エタノン、
 N - [6 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピ
 リジル] - 6 - アザスピロ [3 ; 3] ヘプタン - 2 - イル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] シクロブチル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フ
 ェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロペンチル] アセトアミド、
 (シス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロペンチル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フ
 ェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、
 (シス) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] - 4 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、
 N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、
 N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アセトアミド、
 1 - [3 - [[[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4
 - ピリジル] アミノ] メチル] アゼチジン - 1 - イル] エタノン、
 N - [1 - [[[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4
 - ピリジル] アミノ] メチル] - 3 - ビシクロ [1 ; 1 ; 1] ペンタニル] アセトアミド、
 N - [2 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] エチル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] プロピル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] - メチル - アミノ] プロピル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] アミノ] ブチル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、
 (* R) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、
 (* S) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェ

- ニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 1 - メチル - プロピル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アセトアミド、
 N - [4 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] アミノ] ブチル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] オキシ] プロピル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 -
 ピリジル] オキシ] シクロブチル] アセトアミド、
 N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - 10
 ピリジル] オキシ] シクロブチル] アセトアミド、
 N - (4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン
 - 4 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド、
 (R / S) - N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロピル) アセトアミ
 ド、及び
 N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フ
 ェニル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アセトアミド
 からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異
 性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。 20
 36 .
 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリ
 ジン - 4 - カルボキサミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジ
 ン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチ
 ル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメ
 トキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - (30
 ヒドロキシメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (ラセミ) - N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリ
 ミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセト
 アミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジ
 ン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] シクロプロパンカルボキサミド、
 3 - アミノ - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] プロパンアミド、 40
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピペラジ
 ン - 4 - イル] アゼチジン - 3 - イル] アセトアミド、
 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリ
 ジン - 3 - カルボキサミド、
 1 - [6 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジ
 ン - 4 - カルボキサミド、
 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 -
 イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - [6 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] ピリミジン - 4
 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、 50

1 - [6 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [5 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

10

1 - [2 - シクロプロピル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 , 5 - ジメチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

20

1 - [2 - エチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [2 - メトキシ - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [6 - [4 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

30

N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

40

N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - メチル - N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、

N - [1 - [6 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イ

50

- ル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン
 - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル]
 - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] -
 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン -
 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 10
 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4
 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4
 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリミジン - 4
 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリ
 ジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 20
 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] ピリミジ
 ン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
 ル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピ
 リミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - [1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン
 - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (ト
 リフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミ
 ド、
 N - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、
 N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 -
 イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル
] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] - 6 - [4 - (トリ
 フルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - [2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ
) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] - 2 - メチル - 6 -
 [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン、
 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 -
 イル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 6 - [4 - (1H -
 イミダゾール - 4 - イル) - 1 - ピペリジル] ピリミジン、
 2 - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル]
 - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

10

20

30

40

50

N - [1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]
 - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 4 - [4 - (1H-イミダゾール - 2 - イル) - 1 - ピペリジル] - 6 - [4 - (トリ
 フルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン、
 N - [[1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル
] - 4 - ピペリジル]メチル]アセトアミド、
 8 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 4
 - イル] - 4 , 8 - ジアザスピロ [4 ; 5] デカン - 3 - オン、
 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル -
 ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - オール、
 N - メチル - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 -
 イル] アゼチジン - 3 - カルボキサミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセ
 トアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセ
 トアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメ
 トキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロ
 メトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (トランス) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニ
 ル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* S / * S) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェ
 ニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* R / * R) - N - [1 - [6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェ
 ニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フルオロ - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (シス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメト
 キシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* R / * S) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 (* S / * R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオ
 ロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メ
 チル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、
 N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メ
 チル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]メタンスルホンアミド、
 4 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 2 - メチル - 6 - [
 4 - (1H-ピラゾール - 5 - イル) - 1 - ピペリジル]ピリミジン、
 1 - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジ
 ン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]エタノン、

10

20

30

40

50

1 - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]プロパン - 2 - オン、

N - [[1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン - 4 - イル]アゼチジン - 3 - イル]メチル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [[1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピロリジン - 3 - イル]メチル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]ピロリジン - 3 - イル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピペリジル]アセトアミド、

10

(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アゼパン - 4 - イル]アセトアミド、

(トランス) - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチル - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

2, 2 - ジフルオロ - N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

20

1 - [2 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3 ; 3]ヘプタン - 6 - イル)エタノン、

N - [4 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アミノ]シクロヘキシル]アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]プロパンアミド、

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] - 3 - ヒドロキシ - プロパンアミド、

(トランス) - 3 - アミノ - N - [3 - フルオロ - 1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]プロパンアミド、

30

N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アミノ]プロピル]アセトアミド、

(ラセミ) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 2 - メチル - プロピル]アセトアミド、

(* R) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 2 - メチル - プロピル]アセトアミド、及び

(* S) - N - [3 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - 2 - メチル - プロピル]アセトアミド

からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

40

37 .

N - [1 - [6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジン] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジン] - 4 - ピペリジル]アセトアミド、

50

N - [1 - [2 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

2 - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - (フルオロメチル) - 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

N - [1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、

(^{*}R / ^{*}R) - N - [3 - フルオロ - 1 - [2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] - 4 - ピペリジル] アセトアミド、及び

(^{*}S) - N - [3 - [[2 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジル] アミノ] - 2 - メチル - プロピル] アセトアミド

からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド。

38 . 実施形態 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

39 . 実施形態 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシドと、医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

40 . 実施形態 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

41 . NR2B 受容体活性によって媒介される疾患、障害、又は医学的状態に罹患しているか又はそれと診断された対象を治療する方法であって、有効量の、実施形態 1 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはN - オキシド、又は実施形態 39 若しくは実施形態 40 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

42 . NR2B 受容体によって媒介される疾患、障害、又は医学的状態が、双極性障害、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、産後うつ病、季節性感情障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多発性硬化症、認知障害、頭部外傷、脊髄損傷、卒中、てんかん、ジスキネジア、筋萎縮性側索硬化症、細菌性又は慢性の感染症に関連する神経変性、疼痛、糖尿病性神経障害、片頭痛、脳虚血、統合失調症、脳炎、自閉症及び自閉症スペクトラム障害、記憶障害及び学習障害、強迫性障害、注意欠陥多動障害 (ADHD)、並びに依存性疾患からなる群から選択される、実施形態 41 に記載の方法。

43 . 疾患、障害、又は医学的状態が、治療抵抗性うつ病、大うつ病性障害、及び双極性障害からなる群から選択される、実施形態 42 に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 239/42 (2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 213/68 (2006.01)	C 0 7 D 213/68	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4427(2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4418(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/505(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ジフ, ジェニー エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 - 1 1 2 6, サン ディエゴ, メリーフィールド
ロー 3 2 1 0

(72)発明者 プレビル, キャシー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 - 1 1 2 6, サン ディエゴ, メリーフィールド
ロー 3 2 1 0

(72)発明者 シャーマン, ブロック ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 - 1 1 2 6, サン ディエゴ, メリーフィールド
ロー 3 2 1 0

審査官 柴田 昌弘

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 2 1 6 5 1 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 3 8 2 2 7 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 0 5 1 5 (W O , A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 2 8 5 0 6 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 1 3 9 5 6 1 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)