

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7687964号

(P7687964)

(45)発行日 令和7年6月3日(2025.6.3)

(24)登録日 令和7年5月26日(2025.5.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

C 0 7 D 401/10

C S P

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 451/02 (2006.01)

C 0 7 D 451/02

請求項の数 37 (全274頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-569396(P2021-569396)

(86)(22)出願日 令和2年5月24日(2020.5.24)

(65)公表番号 特表2022-533436(P2022-533436  
A)

(43)公表日 令和4年7月22日(2022.7.22)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/034434

(87)国際公開番号 WO2020/243027

(87)国際公開日 令和2年12月3日(2020.12.3)

審査請求日 令和5年5月23日(2023.5.23)

(31)優先権主張番号 62/852,565

(32)優先日 令和1年5月24日(2019.5.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 514058913

セージ セラピューティクス, インコー  
ポレイテッドアメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー  
セッツ州 ケンブリッジ ケンブリッジ  
パークウェイ 5 5

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

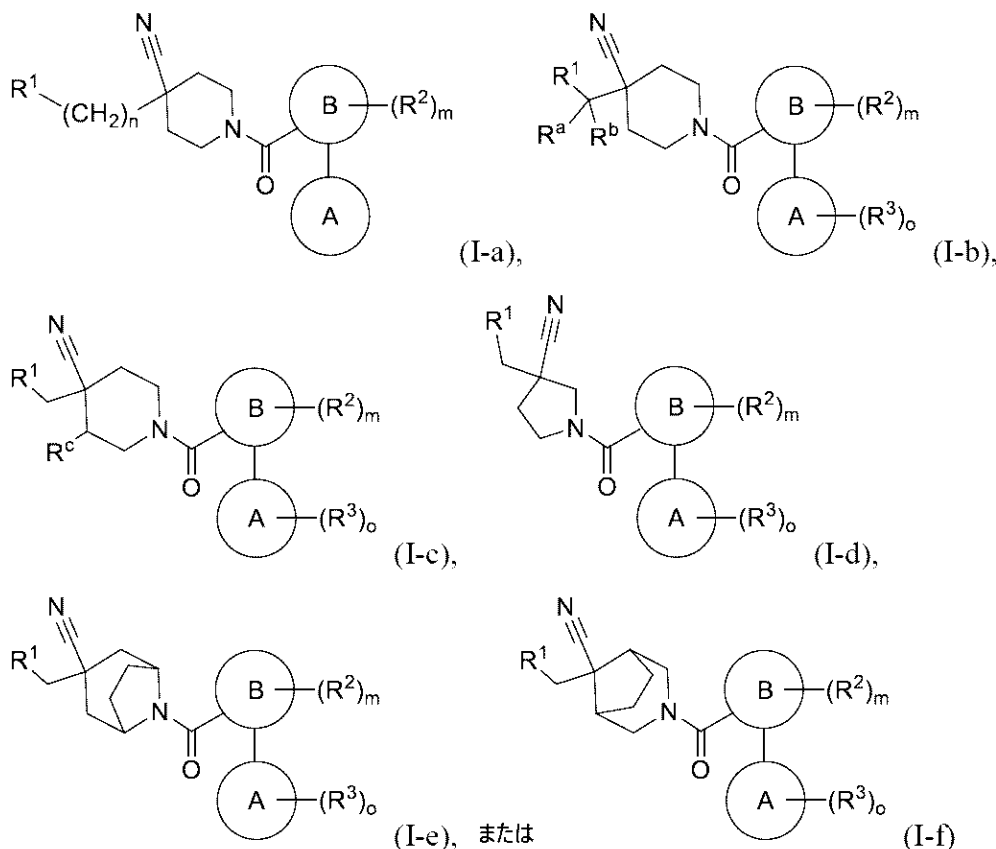
(54)【発明の名称】 化合物、組成物、および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、または式  
(I-f)の化合物:

## 【化 2 4 8】



またはその薬学的に許容される塩であって、  
式中、

$R^1$ が、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^1$ が、 $R^4$ の1、2、3、または4つの例で任意に置換され、

$R^a$ および $R^b$ の各々が、独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^a$ および $R^b$ が、それらが結合する炭素とともに、 $C_3-C_7$ シクロアルキルを形成し得、

$R^c$ が、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

各 $R^4$ が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-OH$ で任意に置換される $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、および3～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、

各 $R^5$ が、独立して、Hおよび $C_1-C_6$ アルキルから選択され、

各 $R^2$ が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

各 $R^3$ が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

Aが、5～6員窒素含有ヘテロアリールであり、

Bが、

10

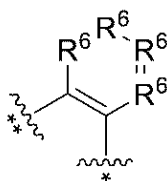
20

30

40

50

## 【化 2 5 6】



であり、式中、各  $R^6$  が、独立して、 $N$  または  $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  が、 $H$  または  $R^2$  であり、\*\* が、カルボニルへの結合点であり、\* が、 $A$  への結合点であり、

$m$  が、0、1、2、または 3 であり、

$n$  が、1、2、3、または 4 であり、そして

$o$  が、0、1、2、または 3 である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

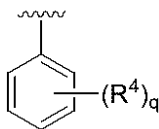
## 【請求項 2】

$R^1$  が、置換または非置換  $C_6 - C_{10}$  アリールである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

$R^1$  が、

## 【化 2 4 9】

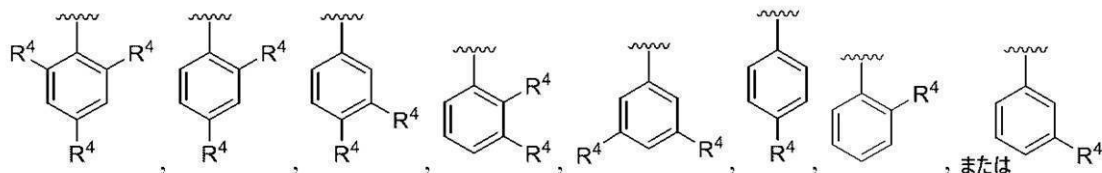


であり、式中、各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-OH$  で任意に置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  ハロアルコキシ、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または 3～7 員ヘテロシクリルであり、式中、各  $R^5$  が、独立して、 $H$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、そして  $q$  が、0、1、2、または 3 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

$R^1$  が、

## 【化 2 5 0】



である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

$R^1$  が、

10

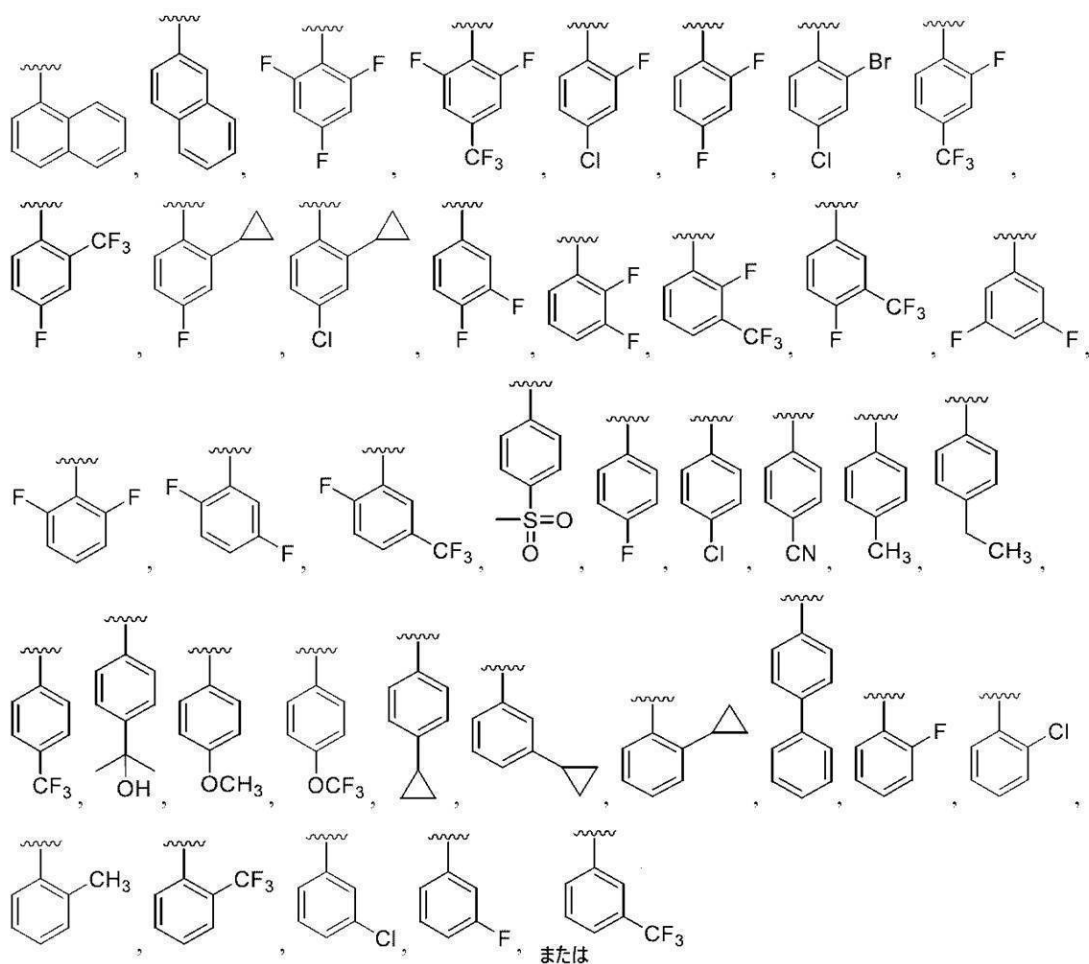
20

30

40

50

## 【化 2 5 1】



10

20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

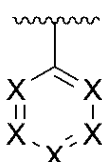
$R^1$  が、置換または非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 7】

$R^1$  が、

## 【化 2 5 2】



40

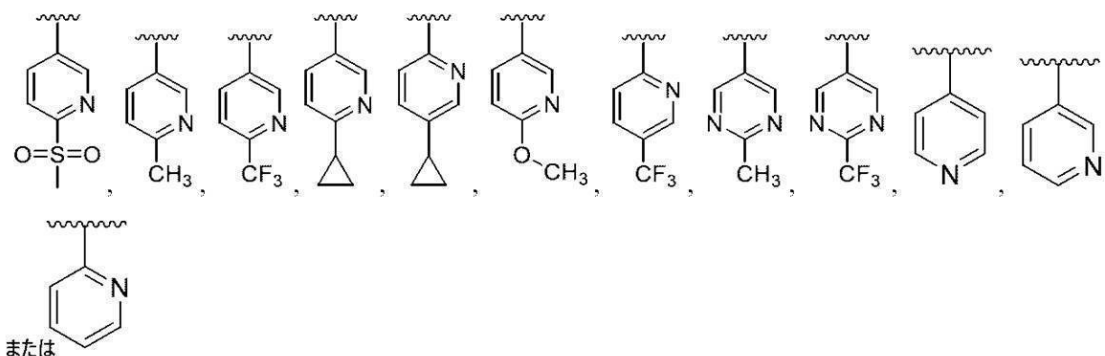
であり、式中、各 X が、独立して、CH または N であり、前記 CH の H が、 $R^4$  の 1 つ以上の例で置換され得、各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-OH$  で任意に置換される  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、または 3 ～ 7 員ヘテロシクリルであり、各  $R^5$  が、独立して、H または  $C_1-C_6$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

$R^1$  が、

50

## 【化 2 5 3】



10

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

$R^1$  が、置換または非置換  $C_3 - C_7$  シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

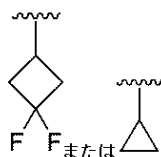
## 【請求項 10】

$R^1$  が、置換または非置換シクロプロピルあるいは置換または非置換シクロブチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 11】

$R^1$  が、

## 【化 2 5 4】



20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 12】

$R^1$  が、置換または非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

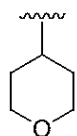
## 【請求項 13】

$R^1$  が、置換または非置換テトラヒドロフランあるいは置換または非置換テトラヒドロピランである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 14】

$R^1$  が、

## 【化 2 5 5】



40

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 15】

$R^4$  が、独立して、ハロ、 $-OH$  で任意に置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  ハロアルコキシ、または  $C_6 - C_{10}$  アリールである、請求項 1 ～ 4、6 ～ 7、9 ～ 10、および 12 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 16】

$R^4$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、

50

—OCF<sub>3</sub>、—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、または—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>である、請求項1～4、6～7、9～10、および12～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R<sup>4</sup>が、独立して、Cl、F、Br、またはIである、請求項1～4、6～7、9～10、および12～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

nが、1である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

nが、1であり、R<sup>a</sup>が、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>b</sup>が、Hである、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

R<sup>a</sup>が、メチルまたはエチルである、請求項19に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R<sup>c</sup>が、Hである、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

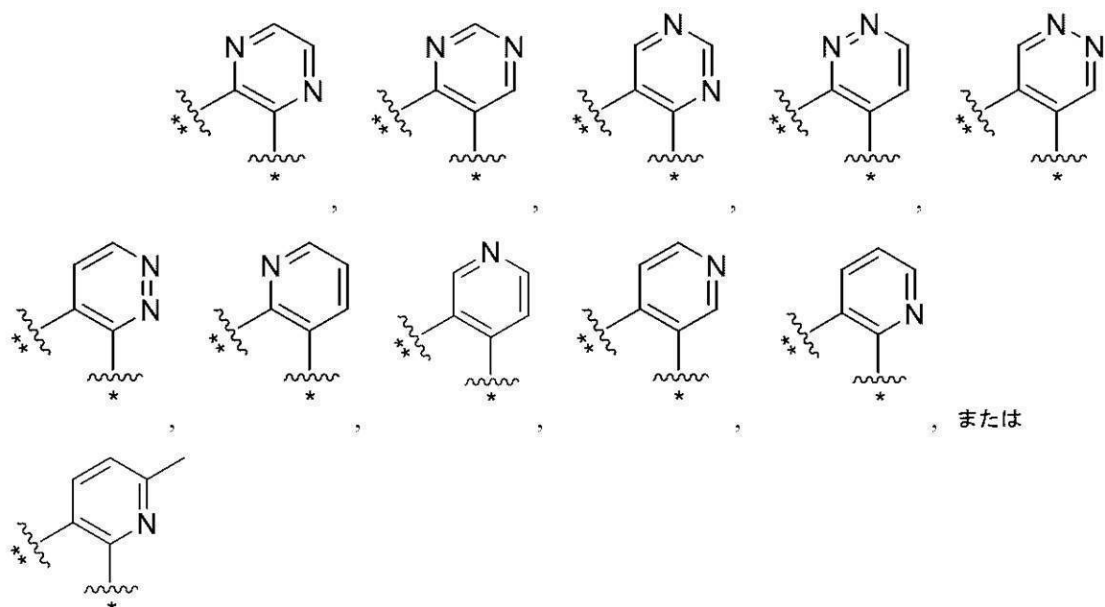
【請求項22】

R<sup>c</sup>が、メチルである、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

Bが、

【化257】



であり、式中、\*\*が、カルボニルへの結合点であり、\*が、Aへの結合点である、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

Bが、

10

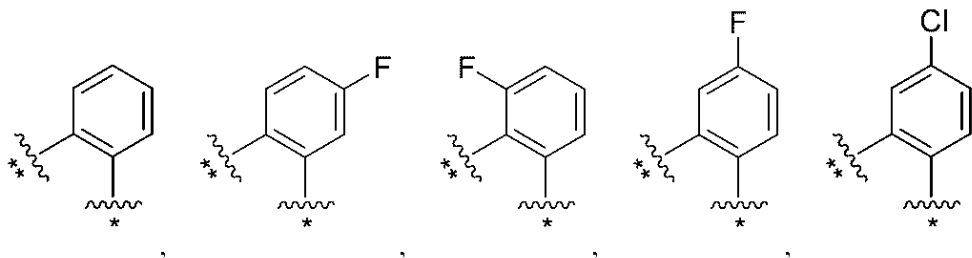
20

30

40

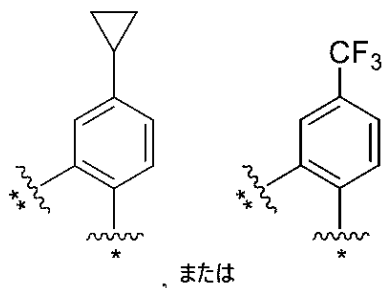
50

## 【化 2 5 8】



10

## 【化 2 5 9】



20

であり、式中、\*\*が、カルボニルへの結合点であり、\*が、Aへの結合点である、請求項 1～22のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 5】

mが、1である、請求項 1～24のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 6】

mが、0である、請求項 1～24のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 7】

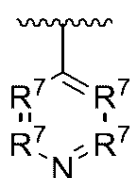
R<sup>2</sup>が、ハロ、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、シクロプロピル、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である、請求項 1～22または25のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 2 8】

Aが、

## 【化 2 6 0】



40

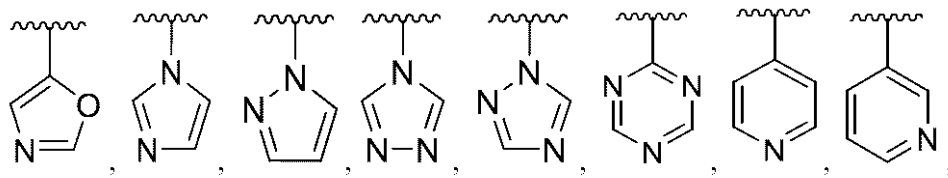
であり、式中、各 R<sup>7</sup> が、独立して、N または CH であり、最大 2 つの R<sup>7</sup> が、N であり得、R<sup>7</sup> の他の出現が、CH であり、前記 CH の水素が、R<sup>3</sup> で置換され得る、請求項 1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 9】

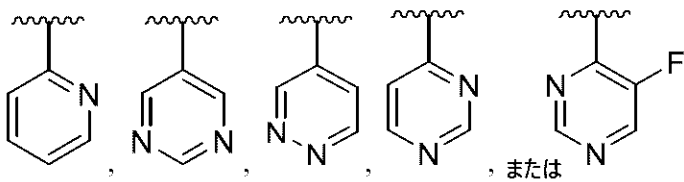
A が、

50

## 【化 2 6 1】



## 【化 2 6 2】



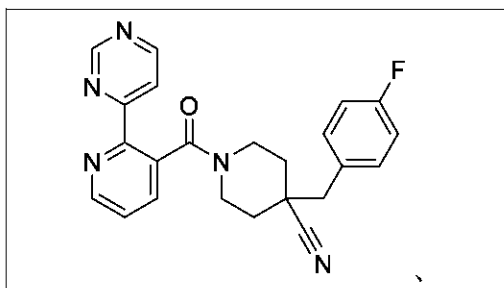
10

である、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 0】

前記化合物が、

## 【化 2 3 4】



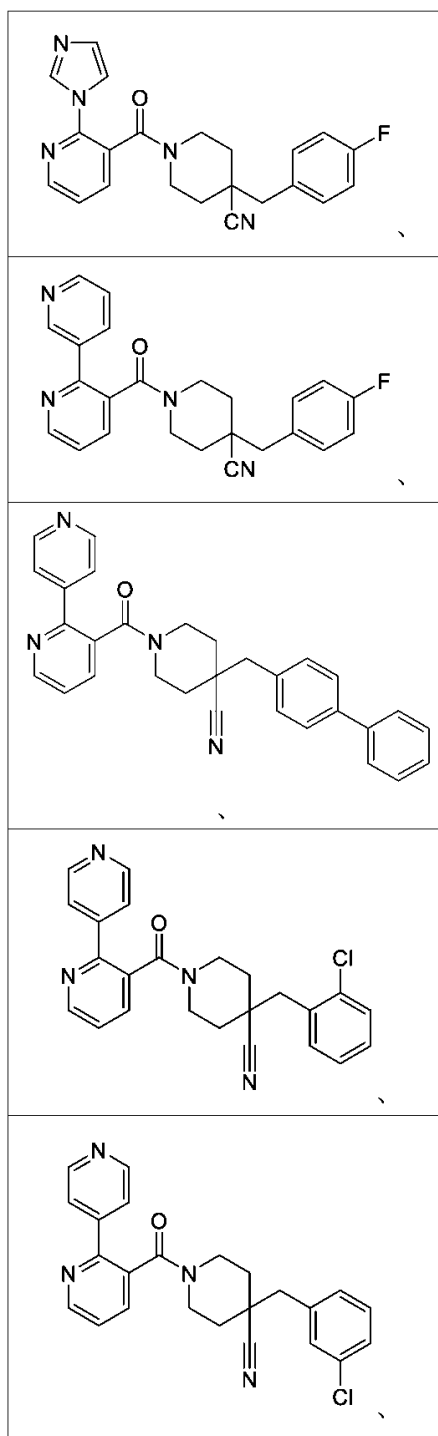
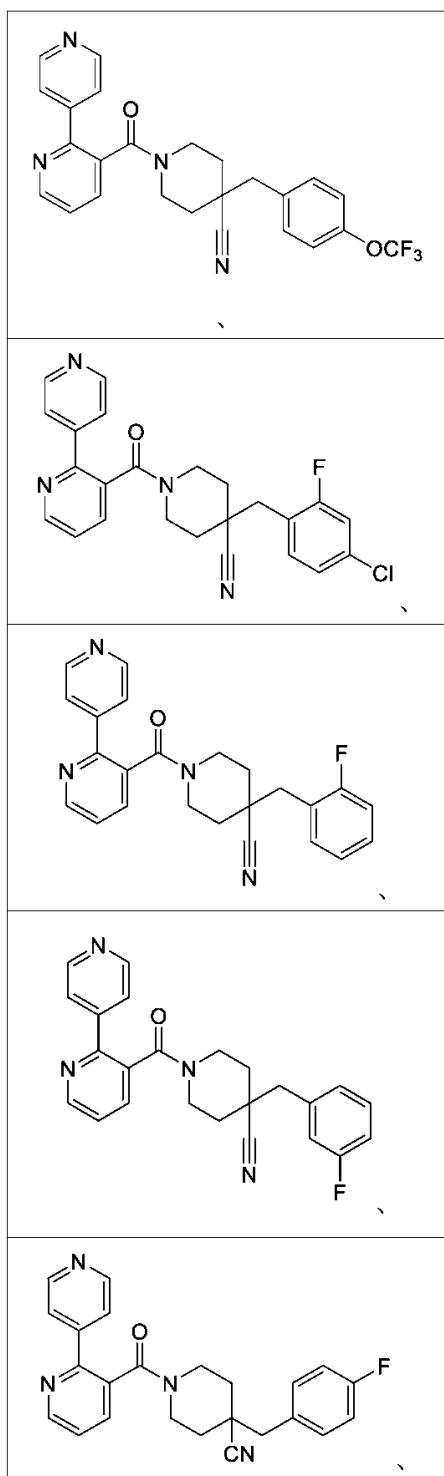
20

30

40

50

## 【化 2 3 5】



10

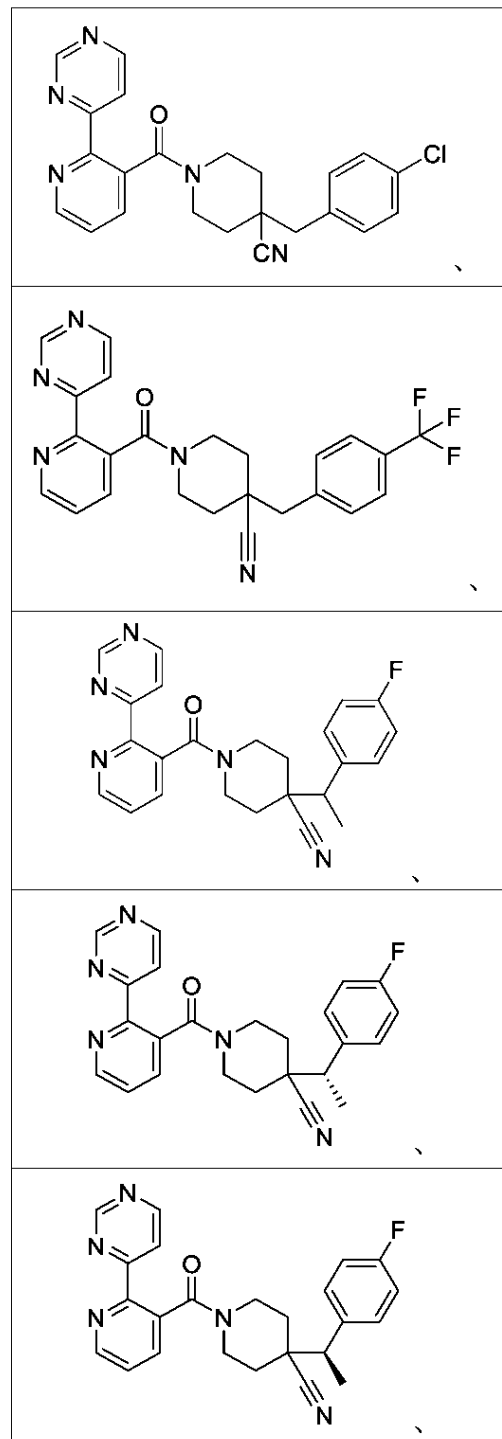
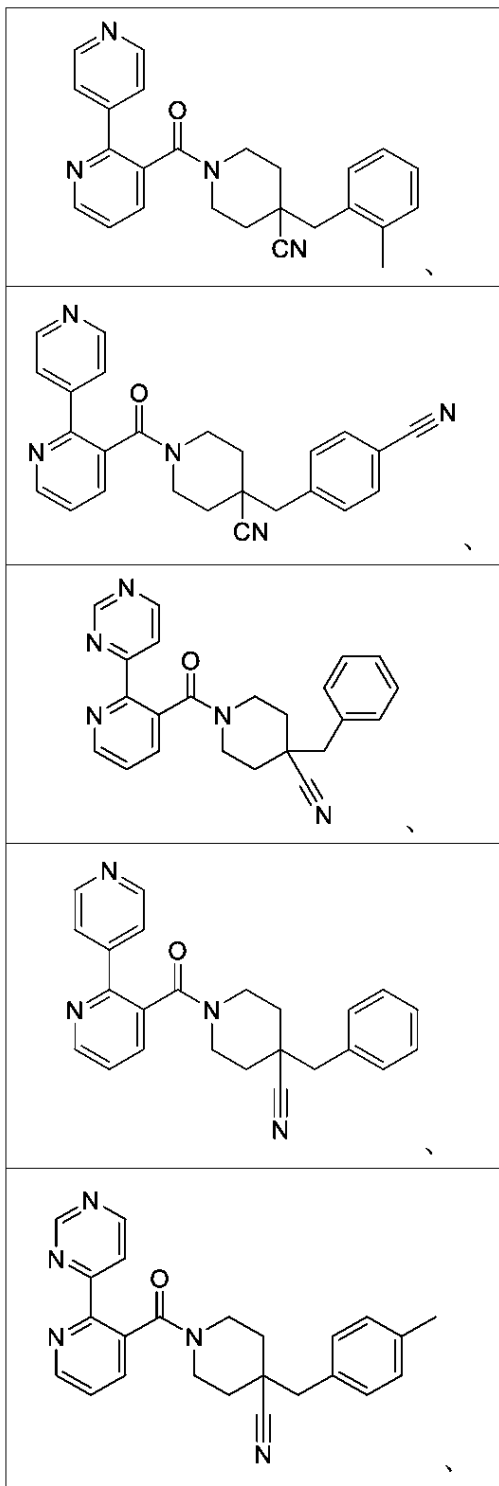
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

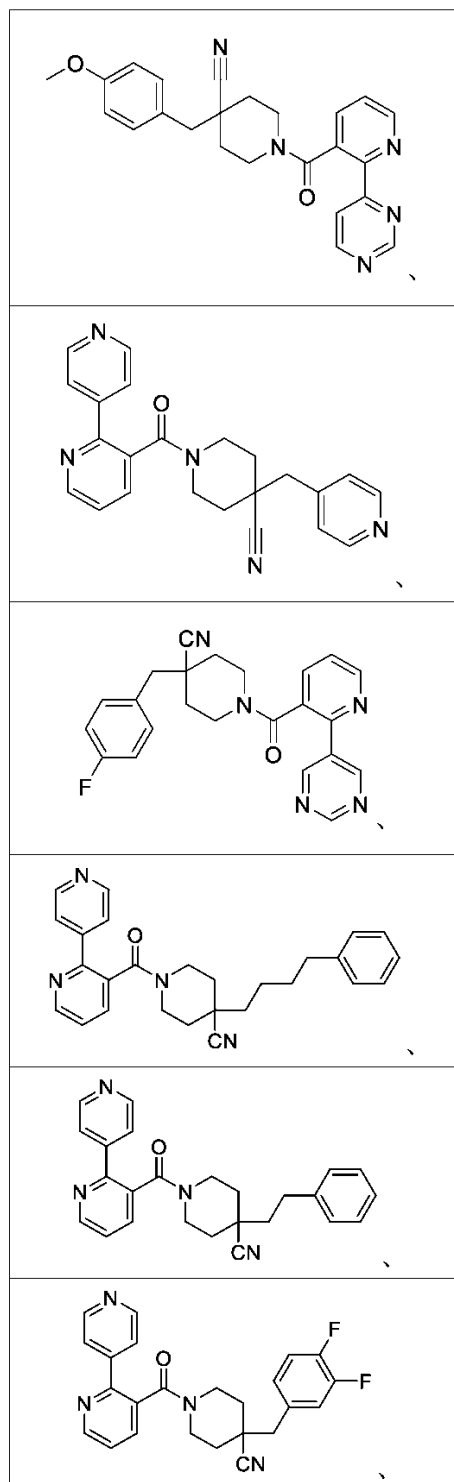
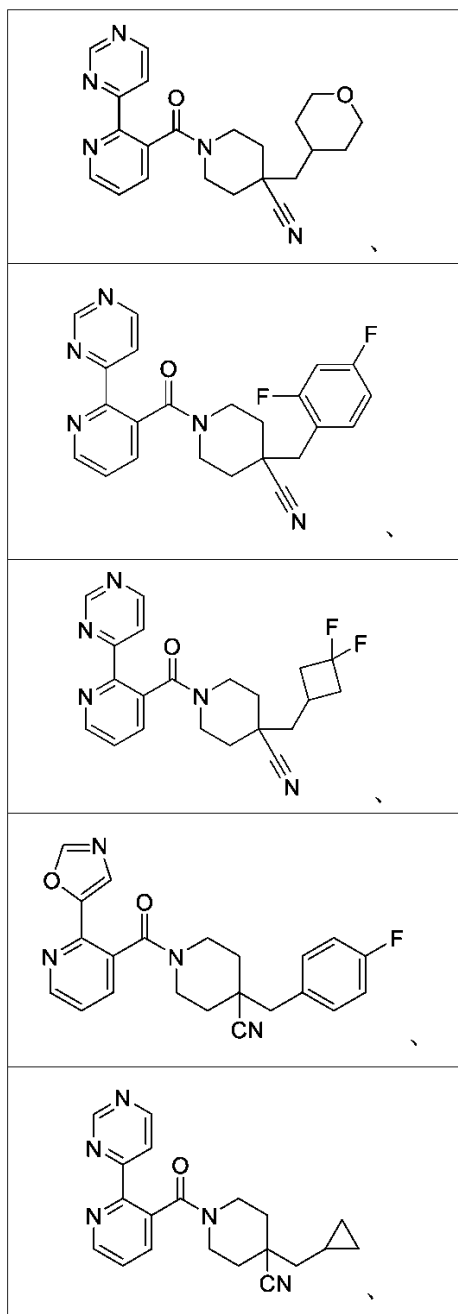
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

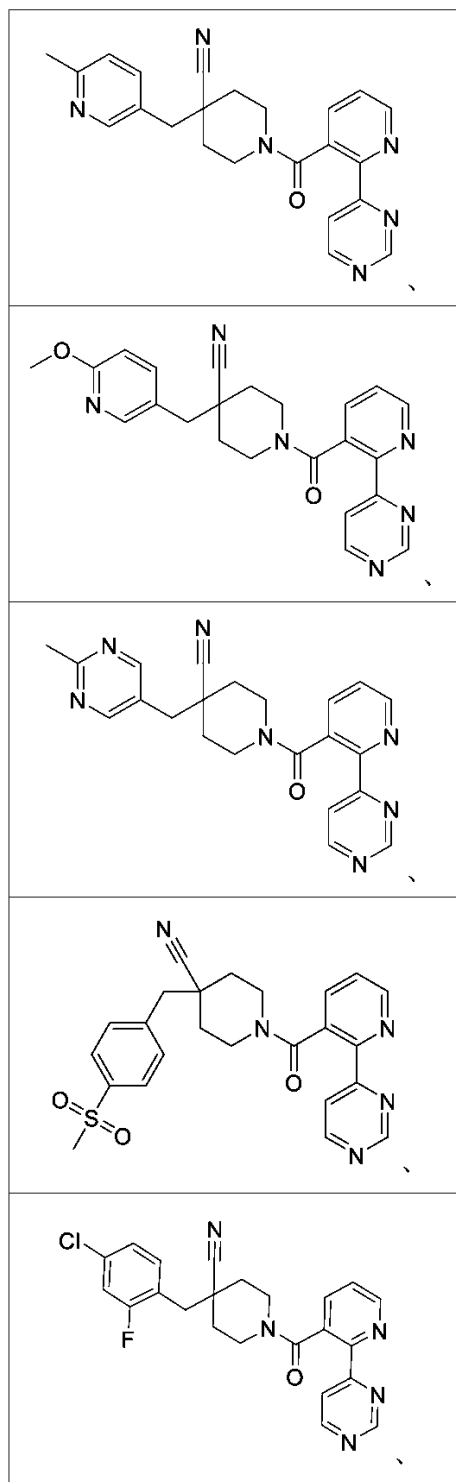
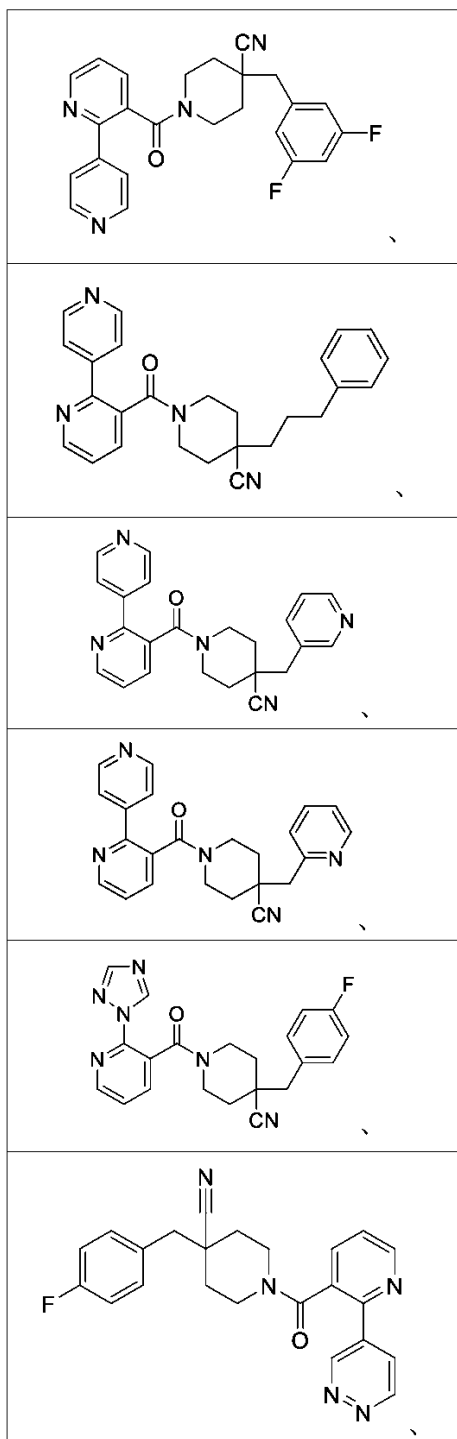
20

30

40

50

【化 2 3 8】



10

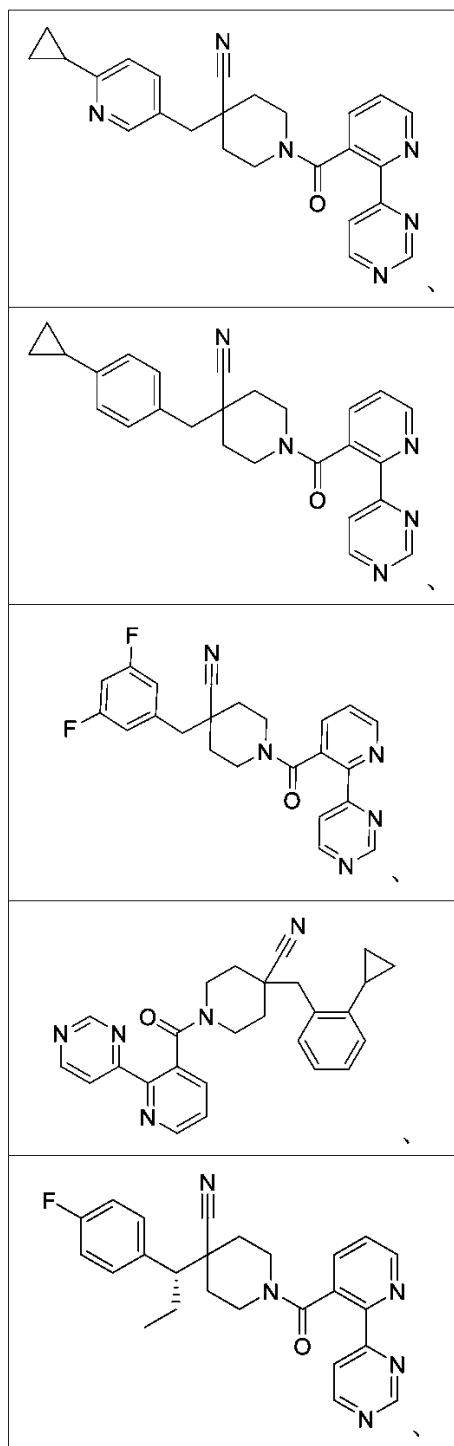
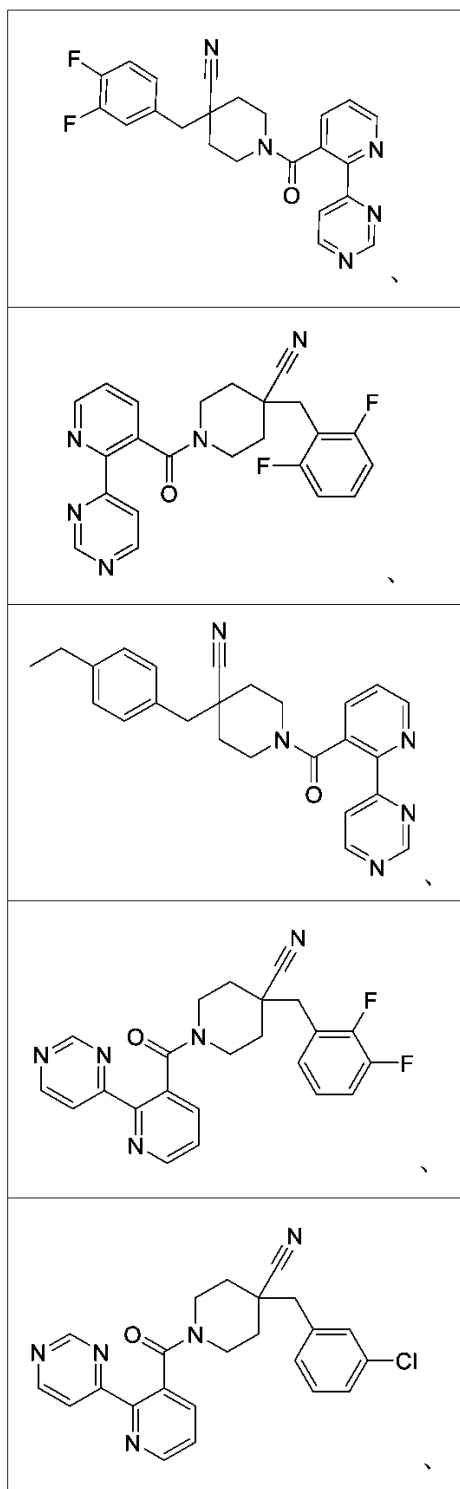
20

30

40

50

## 【化 2 3 9】



10

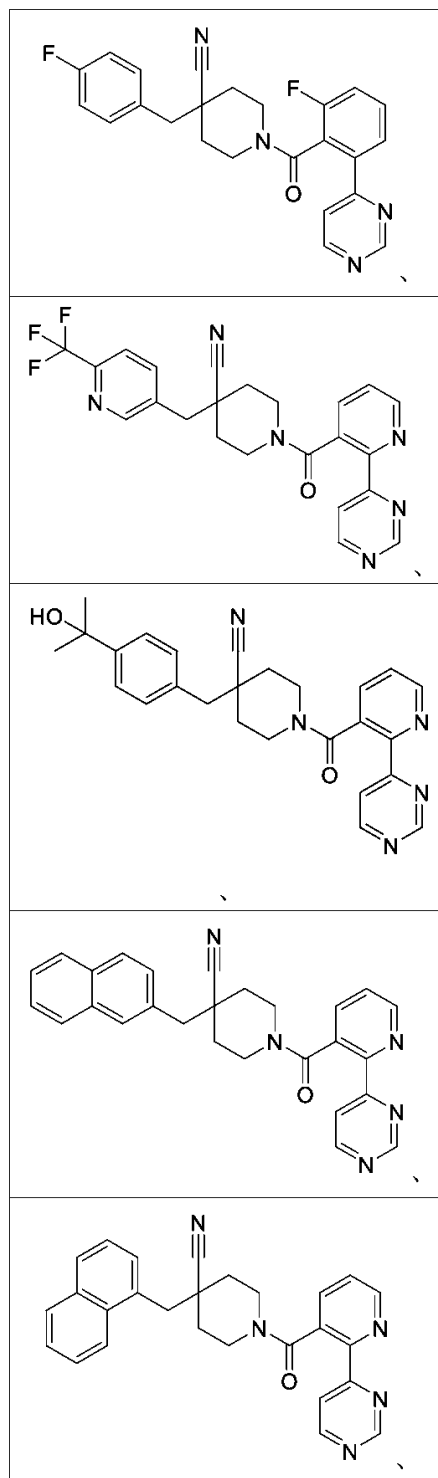
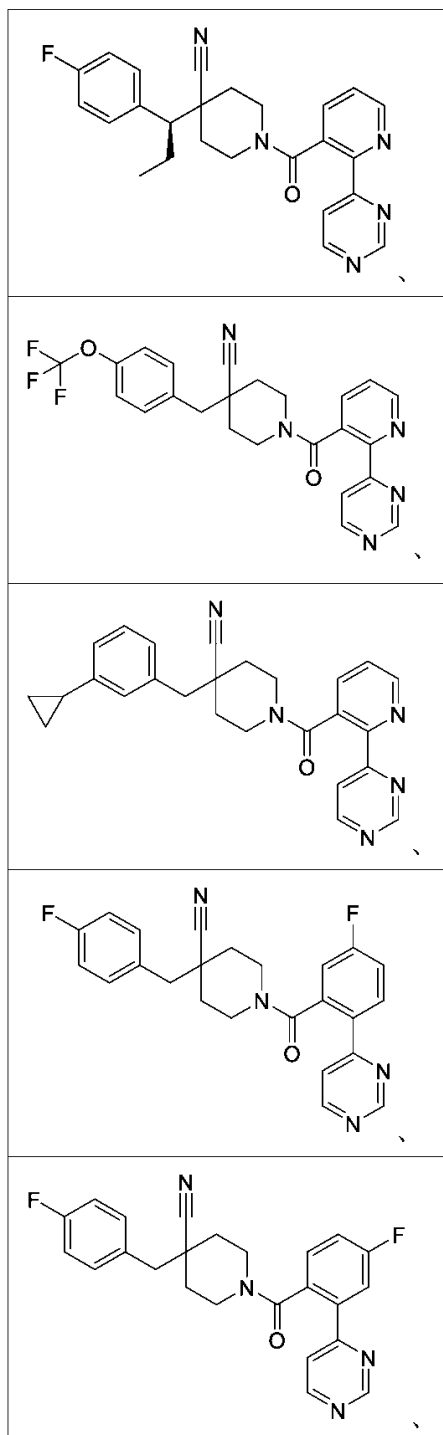
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

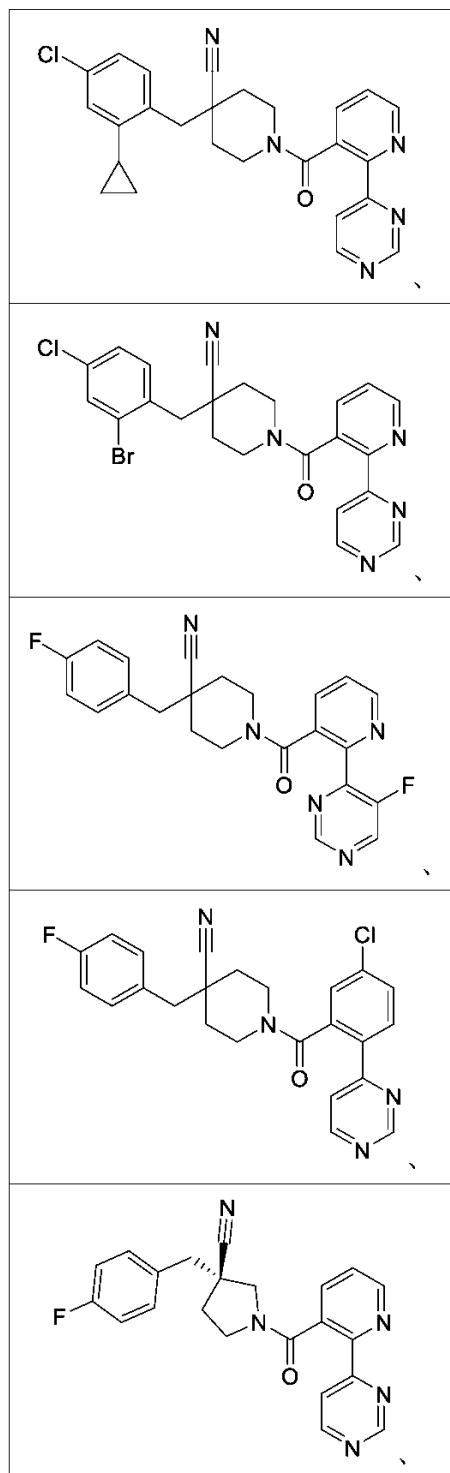
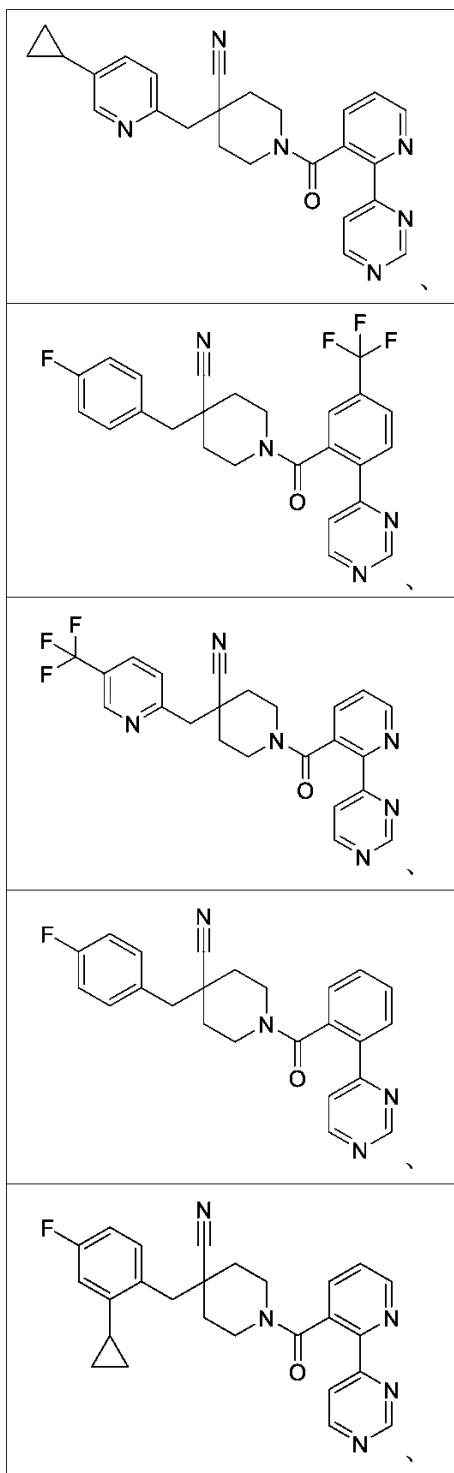
20

30

40

50

【化 2 4 1】



10

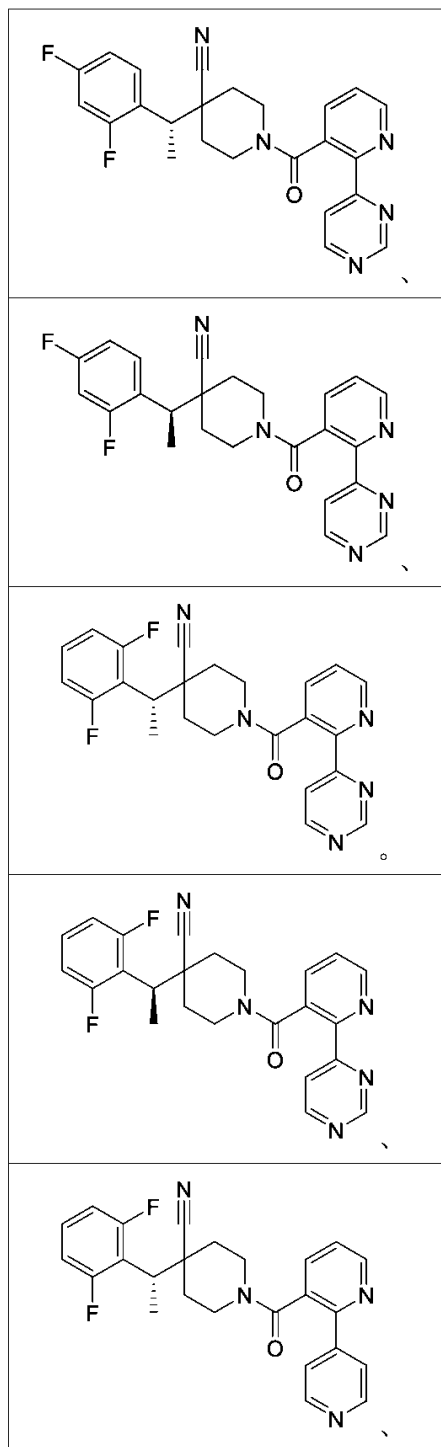
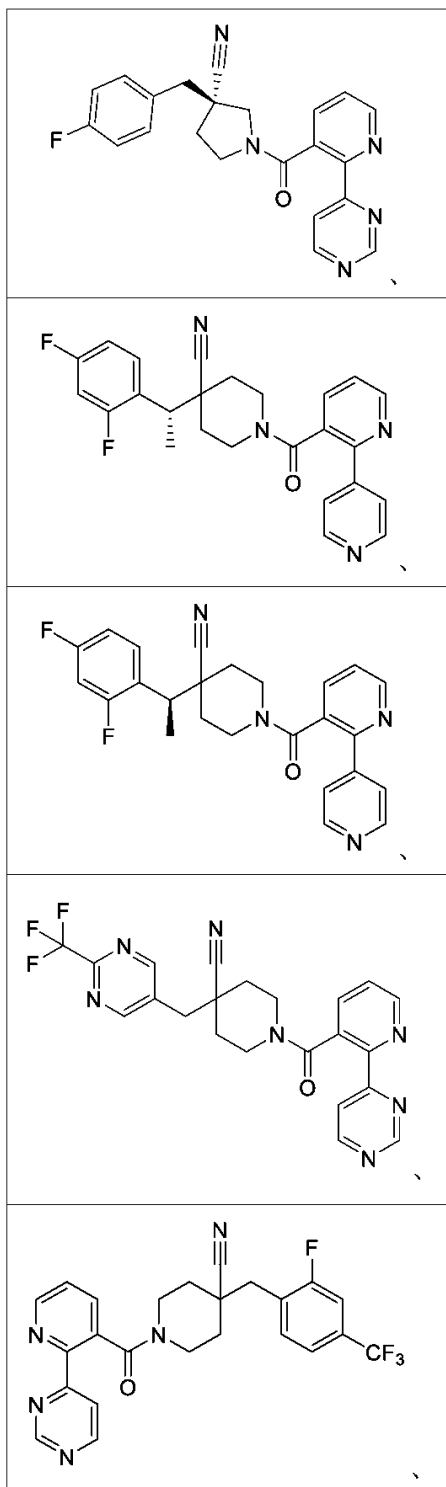
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

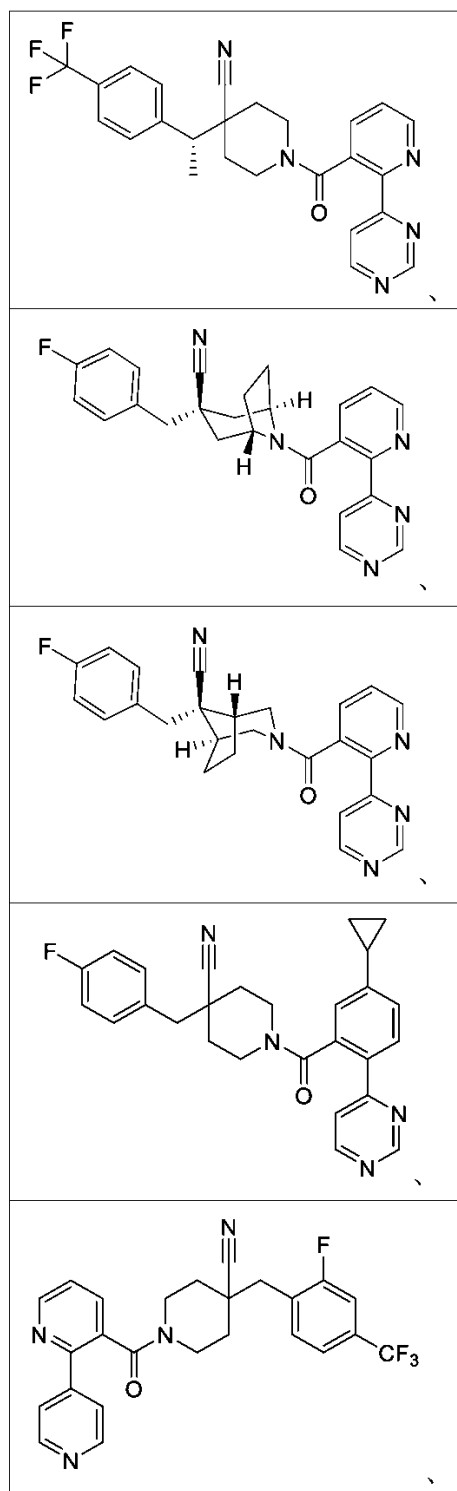
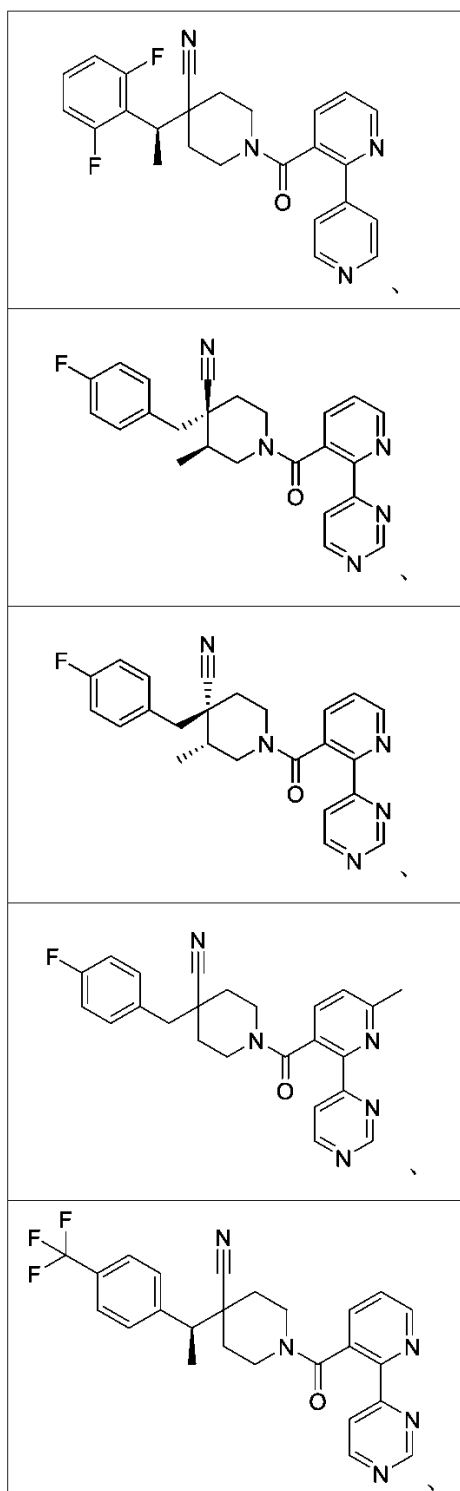
20

30

40

50

## 【化 2 4 3】



10

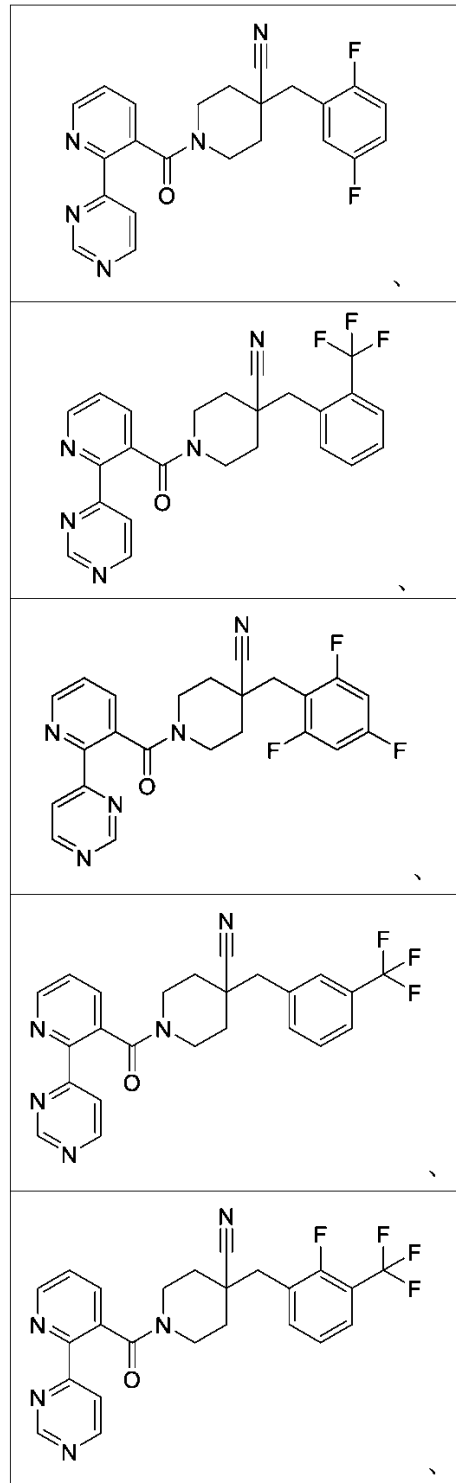
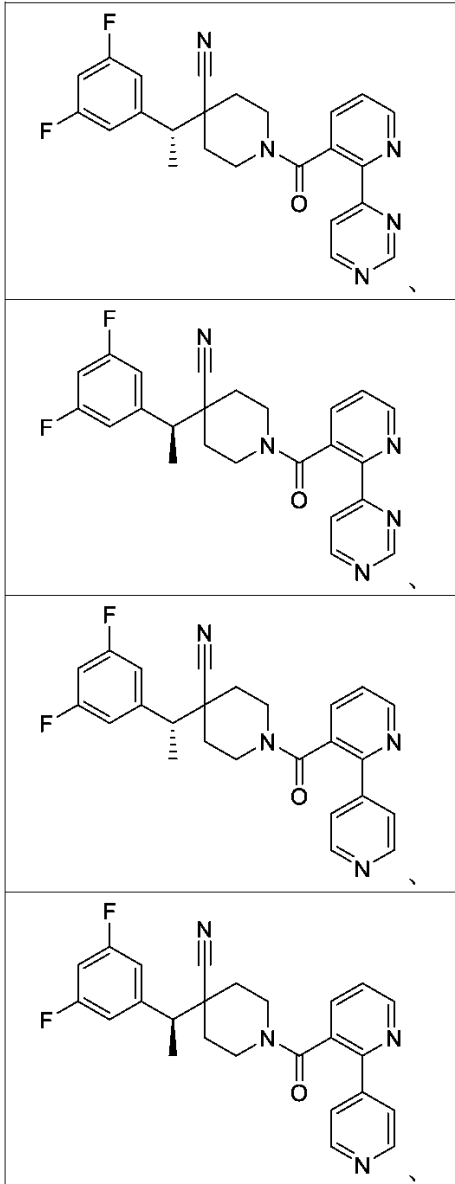
20

30

40

50

【化 2 4 4】



10

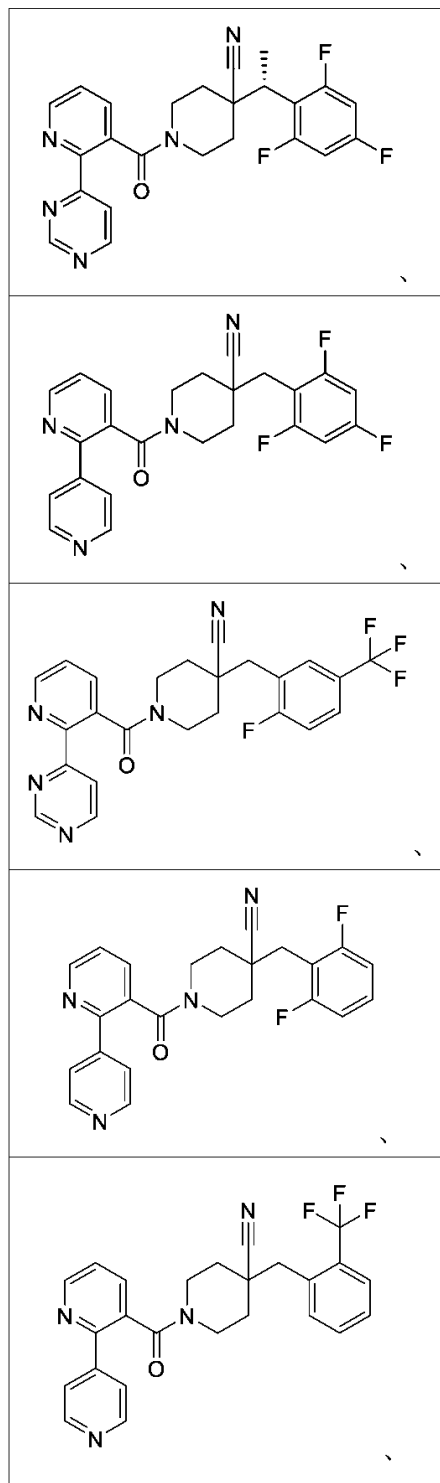
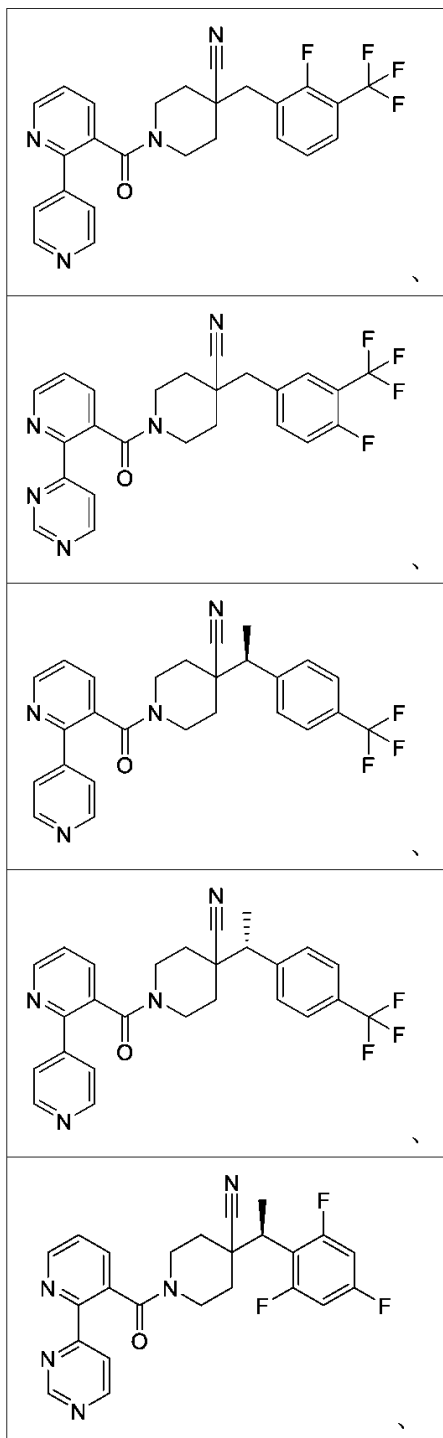
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

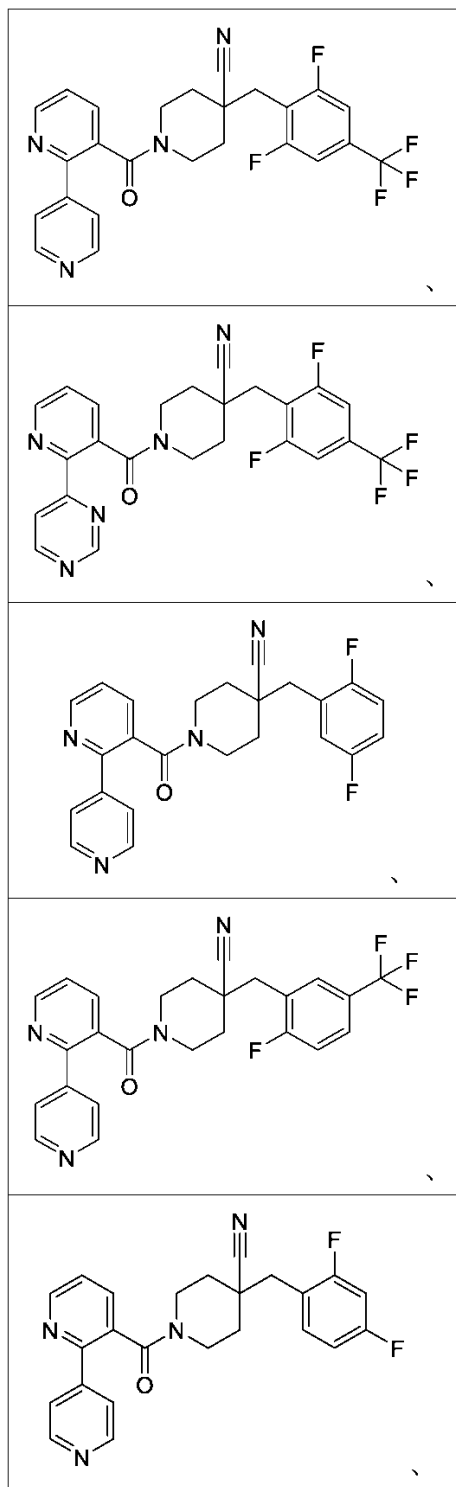
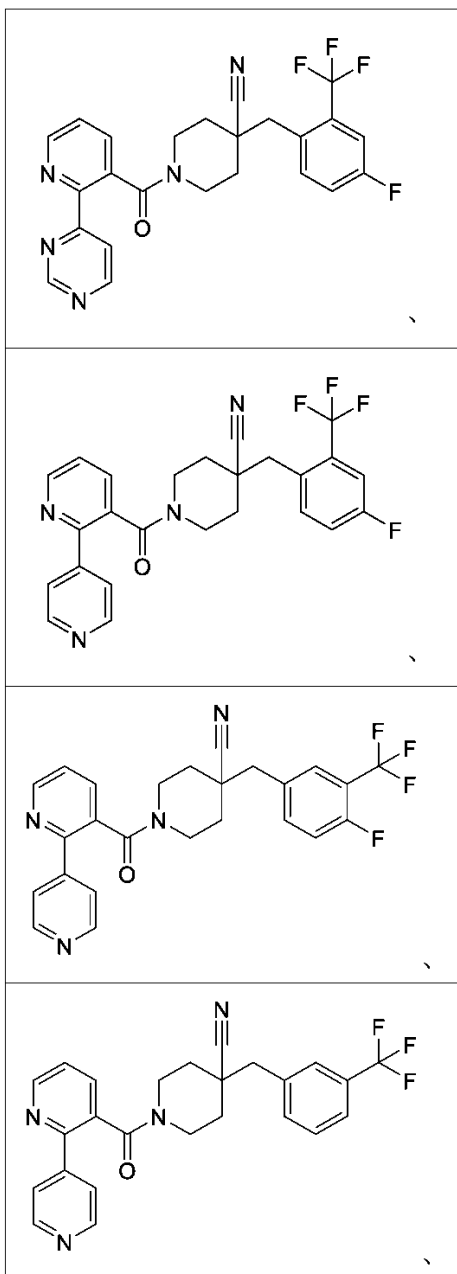
20

30

40

50

【化 2 4 6】



10

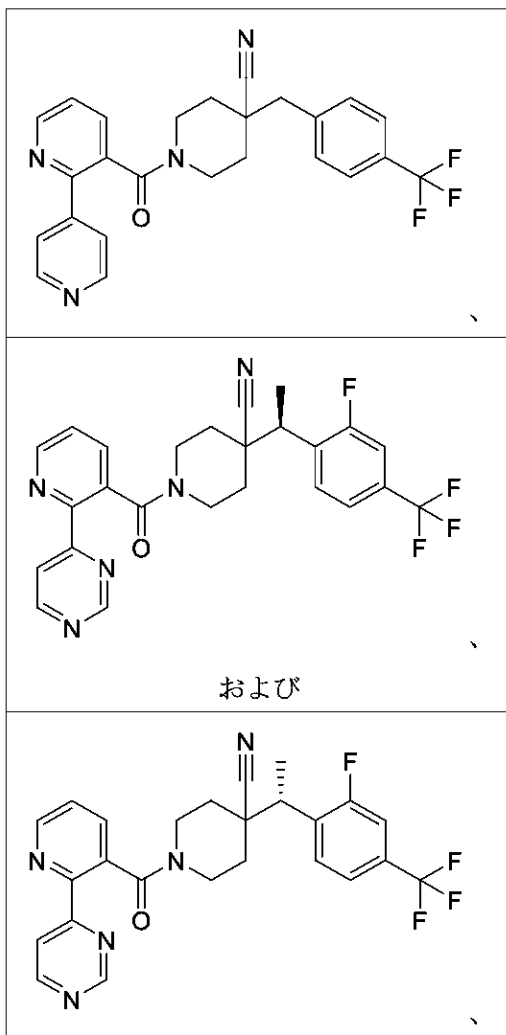
20

30

40

50

## 【化 2 4 7】



10

20

30

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 3 1】

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 3 2】

治療を必要とする対象における C Y P 4 6 A 1 の阻害を伴う疾患または障害を治療または予防するための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または請求項 3 1 に記載の薬学的組成物の使用であって、前記 C Y P 4 6 A 1 の阻害を伴う疾患または障害が、神経変性障害、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害、ならびにけいれんからなる群から選択される、使用。

40

## 【請求項 3 3】

前記 C Y P 4 6 A 1 の阻害を伴う疾患または障害が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症からなる群から選択される神経変性障害である、請求項 3 2 に記載の使用。

## 【請求項 3 4】

前記 C Y P 4 6 A 1 の阻害を伴う疾患または障害が、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、妄想性障害、統合失調感情性障害、およびうつ病からなる群から選択される精神障

50

害である、請求項 3.2 に記載の使用。

【請求項 3.5】

治療を必要とする対象における CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害を治療または予防することにおける使用のための、請求項 1 ～ 3.0 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記 CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害が、神経変性障害、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害、ならびにけいれんからなる群から選択される、組成物。

【請求項 3.6】

前記 CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症からなる群から選択される神経変性障害である、請求項 3.5 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 3.7】

前記 CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害が、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、妄想性障害、統合失調感情性障害、およびうつ病からなる群から選択される精神障害である、請求項 3.5 に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2019年5月24日に出願された米国仮特許出願第 62/852,565 号の利益を主張し、それらの内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

CYP46A1 は、コレステロールを N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の陽性アロステリック調節因子である 24S-ヒドロキシコレステロール (24-HC) へと変換する酵素コレステロール 24-ヒドロキシラーゼ (CYP46A1 および CH24H としても知られる) をコードする脳内に発現する遺伝子である。CYP46A1 阻害剤による脳内の 24-HC 産生の阻害は、てんかんおよび自閉症スペクトラム障害 (ASD) などの NMDA 機能亢進に関連する神経学的疾患、または多発性硬化症 (MS) などの 24-HC レベルの上昇に関連する疾患において、グルタミン酸作動性過剰活性化を負に調節することができる。CYP46A1 阻害剤はまた、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、脳梗塞、外傷性脳損傷、緑内障、および筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の有望な治療薬であり得るという知見が示唆されている。本開示は、CYP46A1 を調節 (例えば、阻害) することができる化合物を提供する。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

部分的には、例えば、CYP46A1 阻害剤として作用するように設計された化合物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、CYP46A1 の阻害に関連する疾患、例えば、神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症)、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害 (例えば、統合失調症および自閉症スペクトラム障害 (ASD))、ならびにけいれんを治療するための治療薬として有用である。

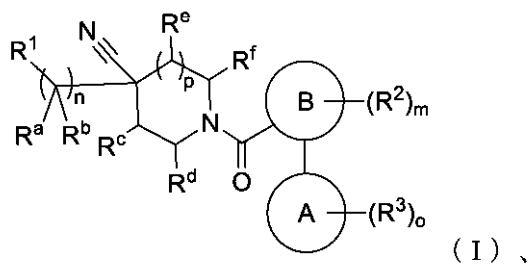
40

【0004】

したがって、一態様では、式 I の化合物

50

## 【化 1】

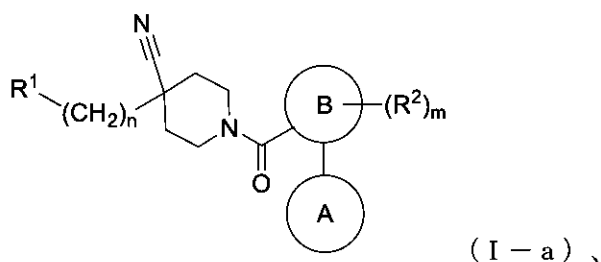


またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供され、式中、 $R^1$ は、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 $R^1$ は、 $R^4$ の1、2、3、または4つの例で任意選択的に置換され、 $R^a$ および $R^b$ の各々は、独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^a$ および $R^b$ は、それらが結合する炭素とともに、 $C_3-C_7$ シクロアルキルを形成し得、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、および $R^f$ の各々は、独立して、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^c$ および $R^e$ は、それらが結合する炭素とともに、 $C_1-C_3$ アルキレンブリッジを形成し得るか、または $R^d$ および $R^f$ は、それらが結合する炭素とともに、 $C_1-C_3$ アルキレンブリッジを形成し得、各 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、および3～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、各 $R^5$ は、独立して、Hおよび $C_1-C_6$ アルキルから選択され、各 $R^2$ は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、各 $R^3$ は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、Aは、5～6員窒素含有ヘテロアリールであり、Bは、 $C_6-C_{10}$ アリールおよび5～6員ヘテロアリールから選択され、mは、0、1、2、または3であり、nは、0、1、2、3、または4であり、oは、0、1、2、または3であり、pは、0、1、または2である。

## 【0005】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式I-aの化合物

## 【化 2】



またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0006】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式I-bの化合物

10

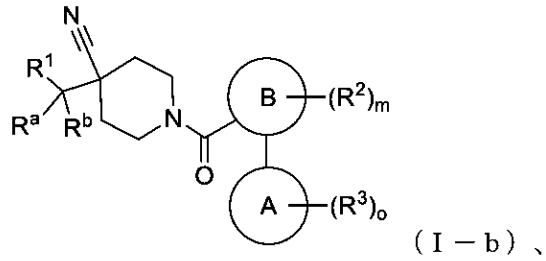
20

30

40

50

【化 3】



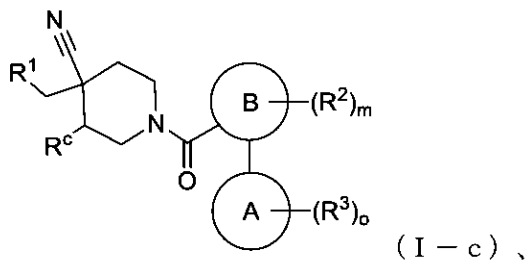
10

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - c の化合物

【化 4】



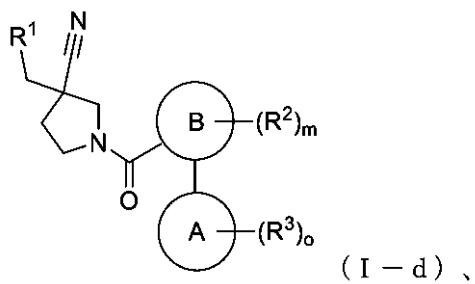
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - d の化合物

【化 5】



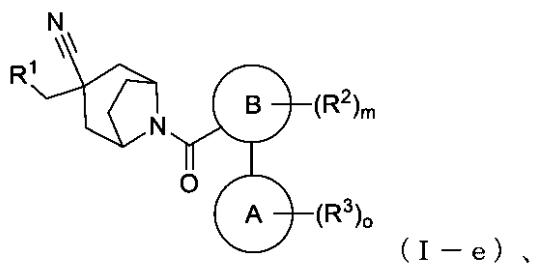
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I - e の化合物

【化 6】



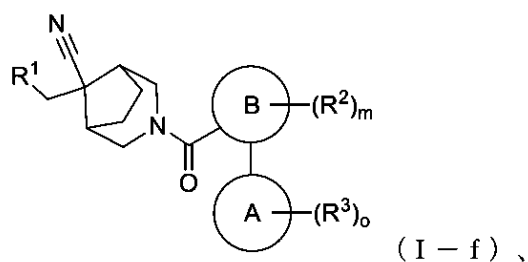
40

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 0 】

50

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-fの化合物  
【化7】



10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0011】

本明細書に記載される化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物もまた、本明細書に提供される。一実施形態では、本明細書に提供されるのは、治療を必要とする対象において本明細書に記載される障害を治療する方法であって、本方法は、対象に、治療有効量の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、障害は、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症）、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害（例えば、統合失調症および自閉症スペクトラム障害）、ならびにけいれんである。

20

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】4-（4-フルオロベンジル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A6）によるヒトCYP46A1の阻害の用量反応曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本明細書に一般に記載されるように、本発明は、例えば、CYP46A1阻害剤として作用するように設計された化合物を提供する。ある特定の実施形態では、そのような化合物は、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症）、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害（例えば、統合失調症および自閉症スペクトラム障害）、ならびにけいれんを治療するための治療薬として有用である。

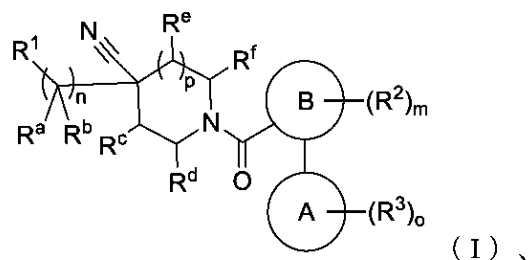
30

【0014】

化合物

式Ⅰの化合物は、本明細書に記載される。実施形態では、化合物は、CYP46A1を阻害し、神経変性疾患、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害、ならびにけいれんの治療に使用することができる。例えば、一態様では、本明細書に記載されるのは、式Ⅰの化合物

【化8】



40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、R¹は、C₆-C₁₀アリール、C₃-C₇シクロアルキル、3～7員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからな

50

る群から選択され、 $R^1$ は、 $R^4$ の1、2、3、または4つの例で任意選択的に置換され、 $R^a$ および $R^b$ の各々は、独立して、H、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、および $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^a$ および $R^b$ は、それらが結合する炭素とともに、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキルを形成し得、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、および $R^f$ の各々は、独立して、H、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、および $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^c$ および $R^e$ は、それらが結合する炭素とともに、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレンブリッジを形成し得るか、または $R^d$ および $R^f$ は、それらが結合する炭素とともに、 $\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキレンブリッジを形成し得、各 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、および3～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、各 $R^5$ は、独立して、Hおよび $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルから選択され、各 $R^2$ は、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、および $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、各 $R^3$ は、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ シクロアルキル、および $\text{C}_1-\text{C}_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、Aは、5～6員窒素含有ヘテロアリールであり、Bは、 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリールおよび5～6員ヘテロアリールから選択され、mは、0、1、2、または3であり、nは、0、1、2、3、または4であり、oは、0、1、2、または3であり、pは、0、1、または2である。

【0015】

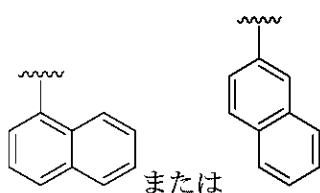
基  $R^1$

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、置換 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリールである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、非置換 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリールである。

【0016】

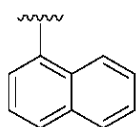
いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

【化9】



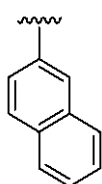
である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

【化10】



である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

【化11】

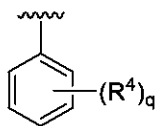


である。

【0017】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

【化12】



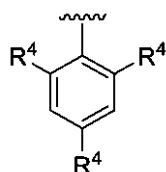
であり、式中、各 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、または3～7員ヘテロシクリルであり、各 $R^5$ は、独立して、Hまたは $C_1-C_6$ アルキルであり、 $q$ は、0、1、2、または3である。

10

【0018】

実施形態では、 $R^1$ は、

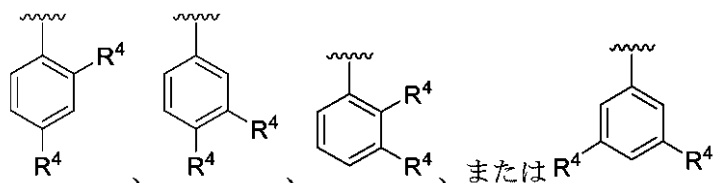
【化13】



20

である。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は

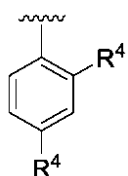
【化14】



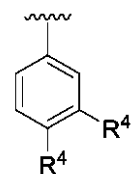
30

である。実施形態では、 $R^1$ は、

【化15】

である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

【化16】

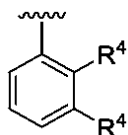


40

である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

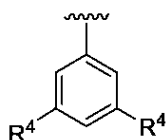
50

【化 17】



である。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、

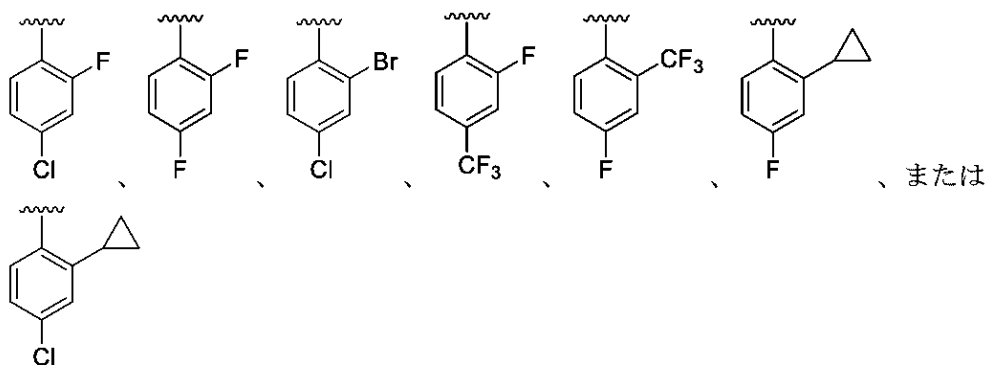
【化 18】



10

である。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、

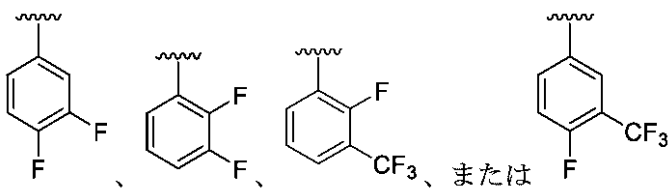
【化 19】



20

である。一実施形態では、 $R^1$  は、

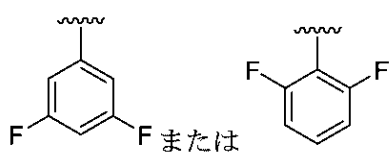
【化 20】



30

である。一実施形態では、 $R^1$  は、

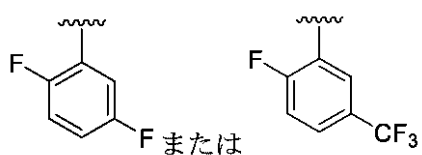
【化 21】



40

である。一実施形態では、 $R^1$  は、

【化 22】



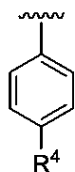
である。

50

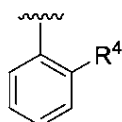
【0019】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

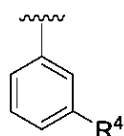
【化23】

である。実施形態では、 $R^1$ は、

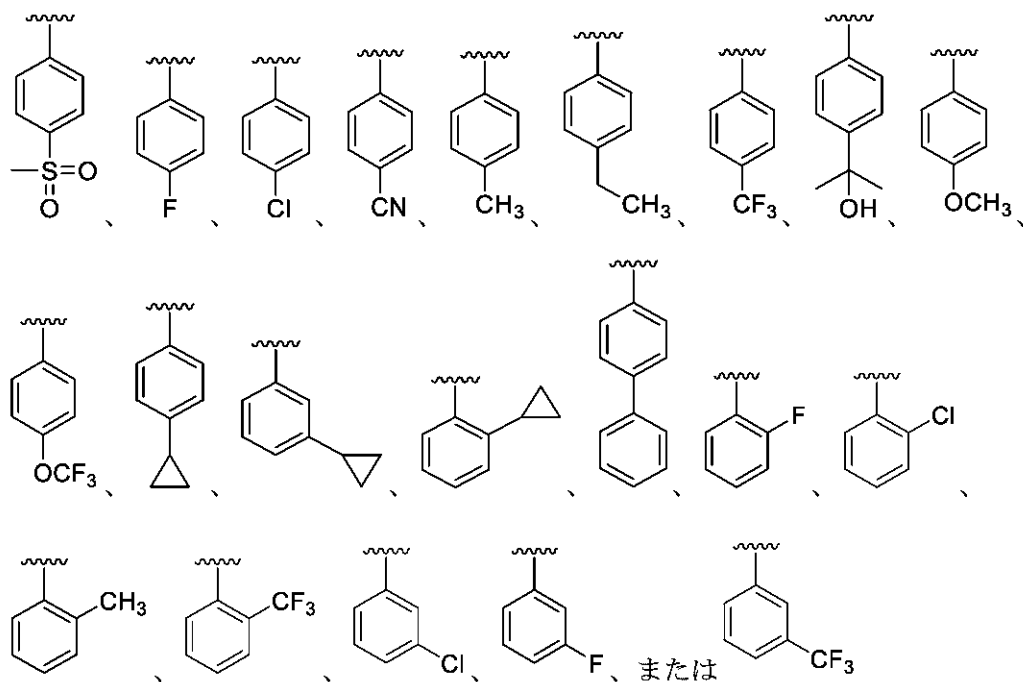
【化24】

である。実施形態では、 $R^1$ は、

【化25】

である。実施形態では、 $R^1$ は、

【化26】



である。

【0020】

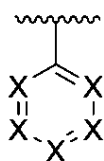
実施形態では、 $R^1$ は、置換5～10員ヘテロアリールである。実施形態では、 $R^1$ は、非置換5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、

ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾリル、アゾシニル、ジチアジニル、またはオキサジニルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルである。

【0021】

実施形態では、 $R^1$ は、

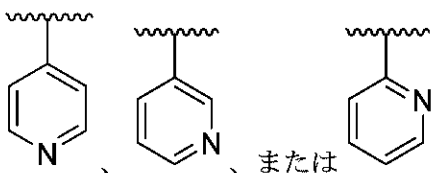
【化27】



であり、式中、各Xは、独立して、CHまたはNであり、CHのHは、 $R^4$ の1つ以上の例で置換され得、各 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、または3～7員ヘテロシクリルであり、各 $R^5$ は、独立して、Hまたは $C_1-C_6$ アルキルである。ある特定の

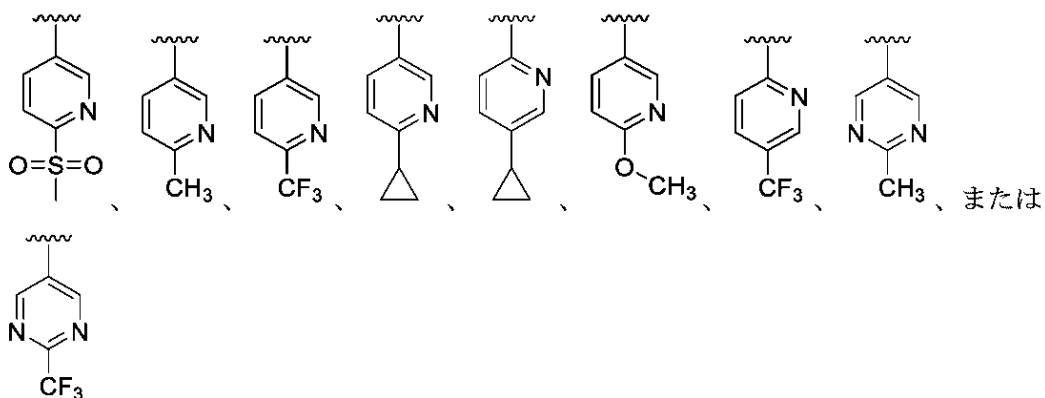
実施形態では、 $R^1$ は、

【化28】



である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

【化29】



である。

【0022】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、置換 $C_3-C_7$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、非置換 $C_3-C_7$ シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、

10

20

30

40

50

## 【化 3 0】



である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、

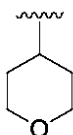
## 【化 3 1】



10

である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、置換 3～7 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、非置換 3～7 員ヘテロシクリルである。実施形態では、 $R^1$ は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジオキソラン、ジオキサソラン、チオモルホリン、またはジチアンである。実施形態では、 $R^1$ は、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピランである。ある特定の実施形態では、 $R^1$ は、

## 【化 3 2】



20

である。

## 【0 0 2 3】

基  $R^4$

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、独立して、置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換  $C_1-C_6$  アルコキシ、または置換  $C_3-C_7$  シクロアルキルである。実施形態では、 $R^4$ は、独立して、非置換  $C_1-C_6$  アルキル、非置換  $C_1-C_6$  アルコキシ、または非置換  $C_3-C_7$  シクロアルキルである。実施形態では、 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$  アルキル)、 $-N(C_1-C_6$  アルキル) $_2$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、または  $C_6-C_{10}$  アリールである。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、または  $C_6-C_{10}$  アリールである。ある特定の実施形態では、 $R^4$ は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、または  $-C_6H_5$  である。実施形態では、 $R^4$ は、独立して、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Br$ 、または  $I$  である。

30

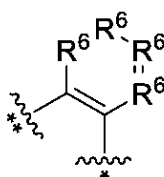
## 【0 0 2 4】

基 B

ある特定の実施形態では、Bは、

40

## 【化 3 3】



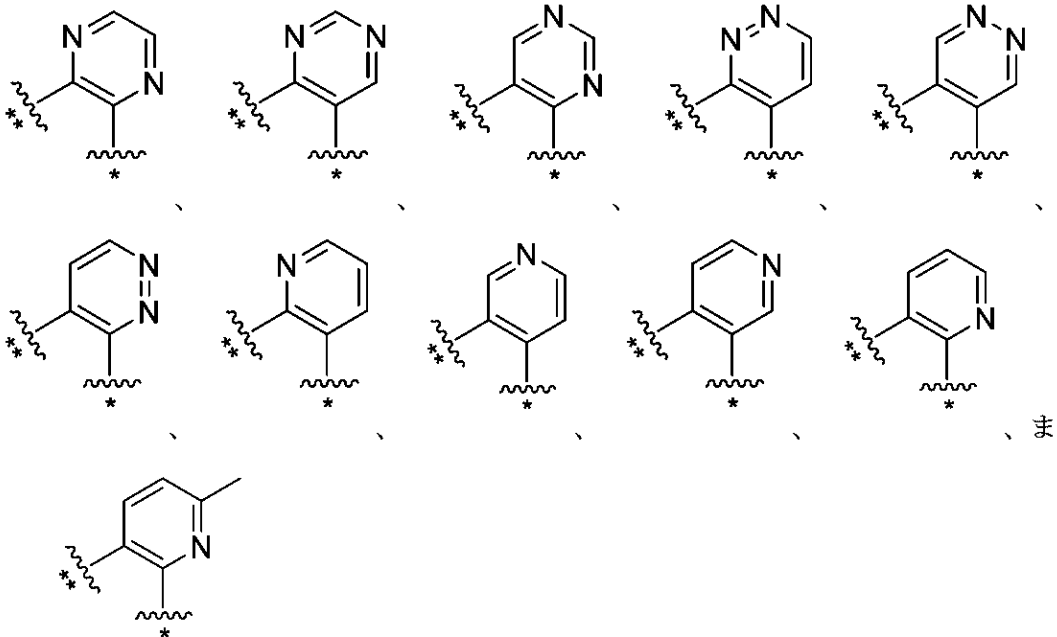
であり、式中、各  $R^6$  は、独立して、N または  $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  は、H または  $R^2$  であり、\*\* は、カルボニルへの結合点であり、\* は、A への結合点である。

## 【0 0 2 5】

50

いくつかの実施形態では、 $R^2$  は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。実施形態では、最大2つの $R^6$ は、Nであり得、 $R^6$ の他の出現は、CHである。いくつかの実施形態では、Bは、

【化34】



10

20

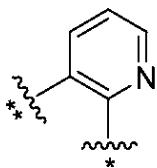
または

であり、式中、\*\*は、カルボニルへの結合点であり、\*は、Aへの結合点である。

【0026】

ある特定の実施形態では、Bは、

【化35】



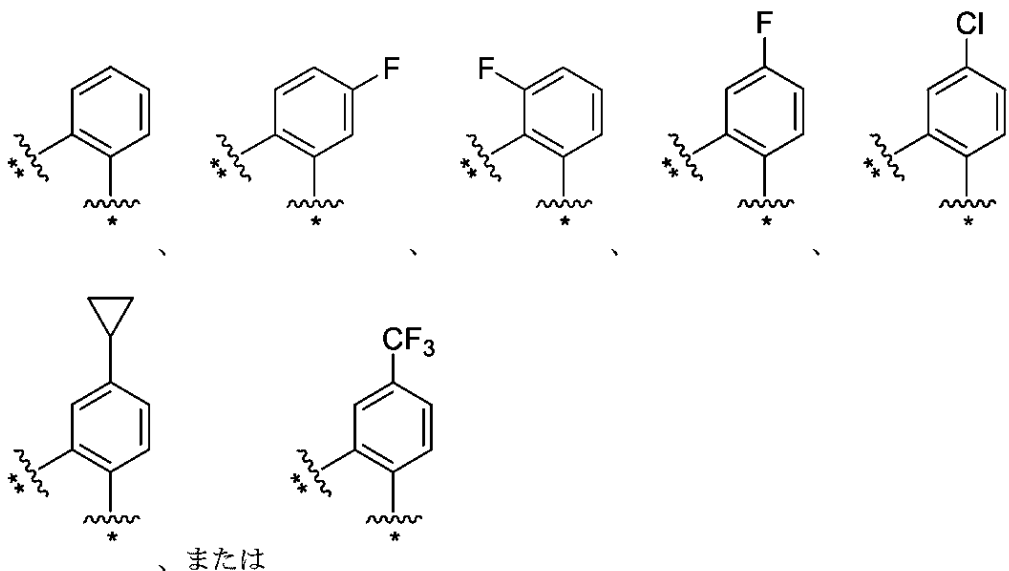
30

であり、式中、\*\*は、カルボニルへの結合点であり、\*は、Aへの結合点である。実施形態では、Bは、

40

50

## 【化 3 6】



10

であり、式中、\*\*は、カルボニルへの結合点であり、\*は、Aへの結合点である。

## 【0027】

基  $R^2$

20

いくつかの実施形態では、 $R^2$ は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、シクロプロピル、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ である。

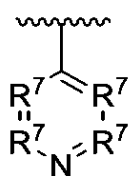
## 【0028】

基 A

ある特定の実施形態では、Aは、ピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、またはチオゾリルである。実施形態では、Aは、ピリジニルオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルである。実施形態では、Aは、

30

## 【化 3 7】



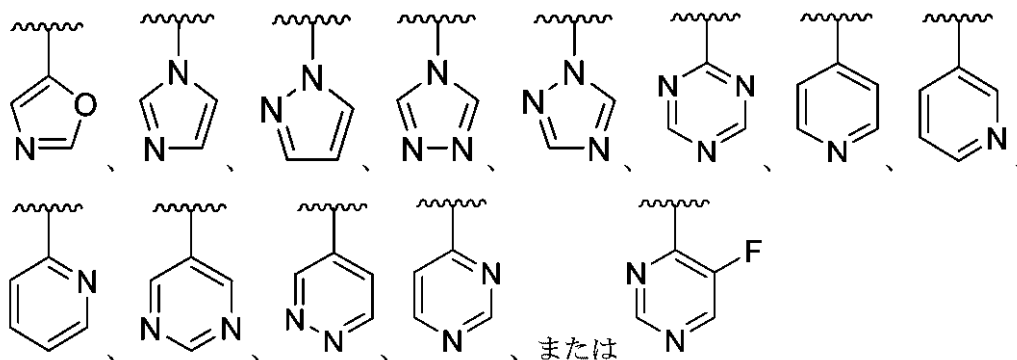
であり、式中、各  $R^7$ は、独立して、NまたはCHであり、最大2つの  $R^7$ は、Nであり得、 $R^7$ の他の出現は、CHである。

いくつかの実施形態では、Aは、

40

50

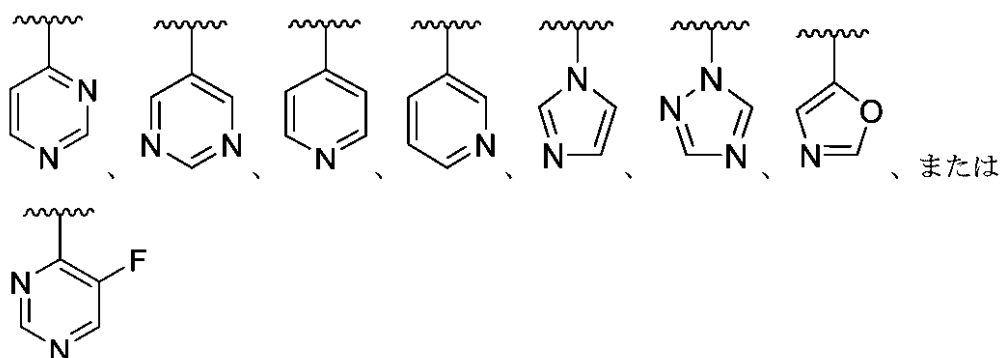
## 【化 3 8】



10

である。いくつかの実施形態では、Aは、

## 【化 3 9】



20

である。

## 【0 0 2 9】

n

いくつかの実施形態では、nは、4である。いくつかの実施形態では、nは、3である。いくつかの実施形態では、nは、2である。いくつかの実施形態では、nは、1である。いくつかの実施形態では、nは、0である。

30

1. いくつかの実施形態では、nは、1であり、R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>b</sup>は、Hである。実施形態では、nは、1であり、R<sup>a</sup>は、エチルであり、R<sup>b</sup>は、Hである。実施形態では、nは、1であり、R<sup>a</sup>は、メチルであり、R<sup>b</sup>は、Hである。いくつかの実施形態では、nは、1であり、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それらが結合する炭素とともに、シクロプロピルを形成する。

## 【0 0 3 0】

m

いくつかの実施形態では、mは、3である。いくつかの実施形態では、mは、2である。いくつかの実施形態では、mは、1である。いくつかの実施形態では、mは、0である。

40

## 【0 0 3 1】

o

いくつかの実施形態では、oは、3である。いくつかの実施形態では、oは、2である。いくつかの実施形態では、oは、1である。いくつかの実施形態では、oは、0である。

## 【0 0 3 2】

p

いくつかの実施形態では、pは、2である。いくつかの実施形態では、pは、1である。いくつかの実施形態では、pは、0である。

## 【0 0 3 3】

いくつかの実施形態で、pは、1であり、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、Hである。い

50

いくつかの実施形態では、 $p$  は、1 であり、 $R^c$  は、メチルであり、 $R^d$ 、 $R^e$ 、および  $R^f$  は、H である。実施形態では、 $p$  は、1 であり、 $R^c$  および  $R^e$  は、H であり、 $R^d$  および  $R^f$  は、それらが結合する炭素とともに、 $C_1-C_3$  アルキレンブリッジを形成する。いくつかの実施形態では、 $p$  は、1 であり、 $R^d$  および  $R^f$  は、H であり、 $R^c$  および  $R^e$  は、それらが結合する炭素とともに、 $C_1-C_3$  アルキレンブリッジを形成する。いくつかの実施形態では、 $p$  は、0 であり、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および  $R^f$  は、H である。

【0034】

$q$

いくつかの実施形態では、 $q$  は、3 である。いくつかの実施形態では、 $q$  は、2 である。いくつかの実施形態では、 $q$  は、1 である。いくつかの実施形態では、 $q$  は、0 である。

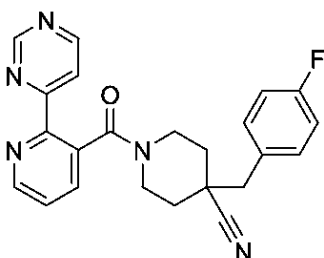
10

【0035】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の表 1 に特定される化合物からなる群から選択される。

【表 1-1】

表 1. 例示的な化合物。

| 化合物番号 | 構造                                                                                 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| A6    |  |

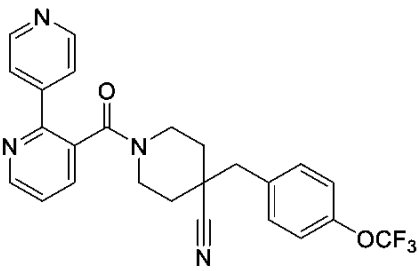
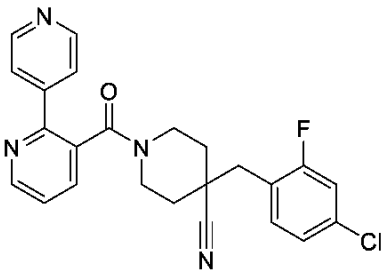
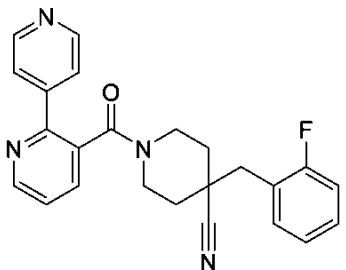
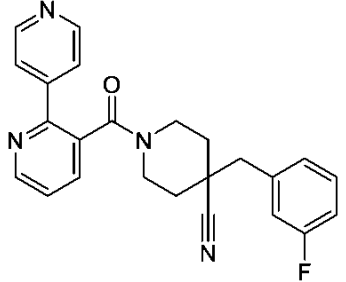
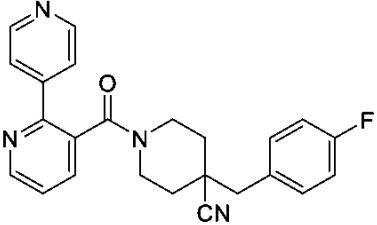
20

30

40

50

【表 1 - 2】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A10 |    |
| A11 |    |
| A12 |   |
| A13 |  |
| A14 |  |

10

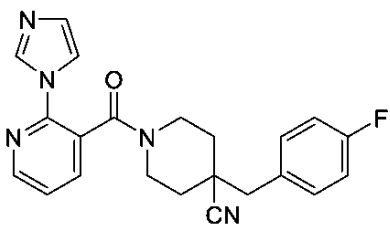
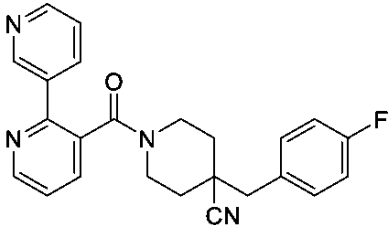
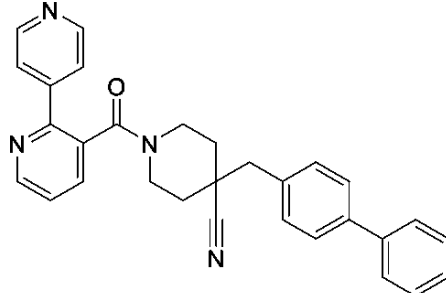
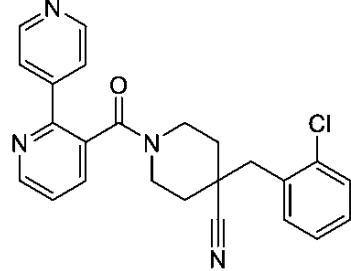
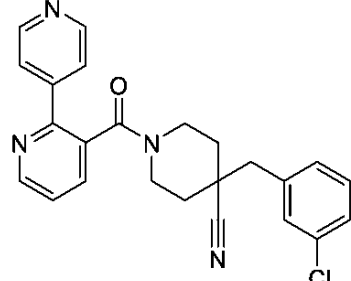
20

30

40

50

【表 1 - 3】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A16 |    |
| A18 |    |
| A19 |   |
| A21 |  |
| A22 |  |

10

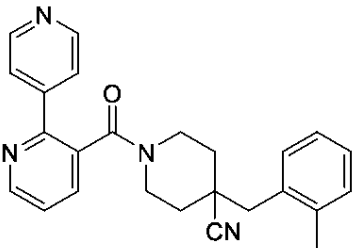
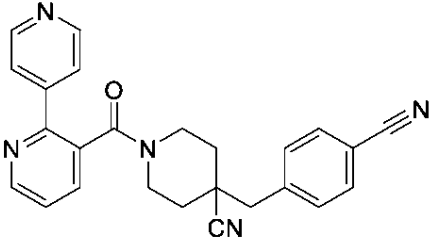
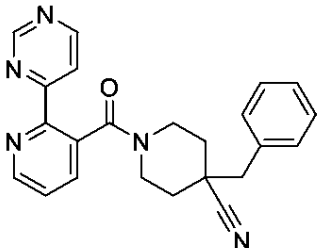
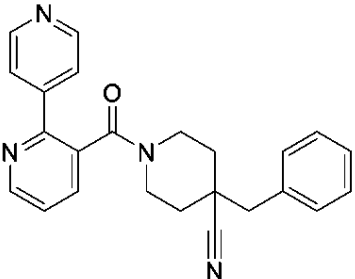
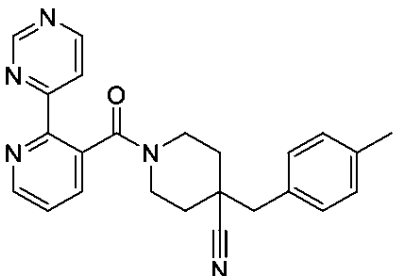
20

30

40

50

【表 1 - 4】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A25 |    |
| A27 |    |
| A31 |   |
| A32 |  |
| A35 |  |

10

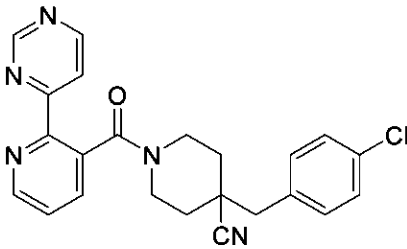
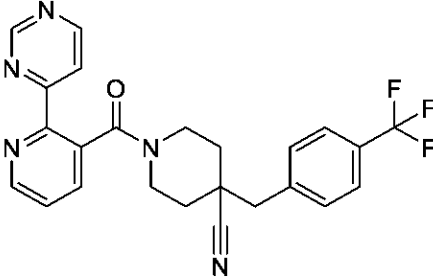
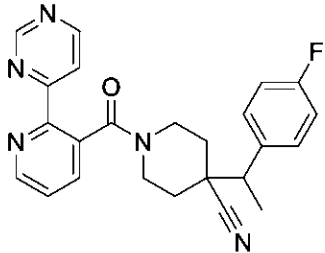
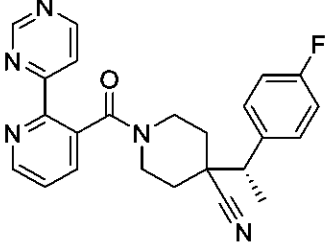
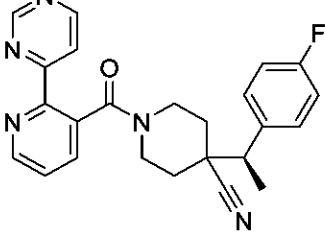
20

30

40

50

【表 1 - 5】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A37 |    |
| A40 |    |
| A43 |   |
| A44 |  |
| A45 |  |

10

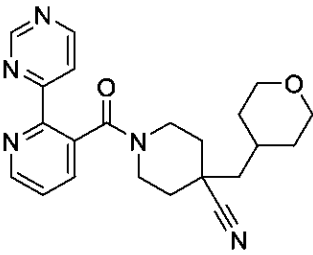
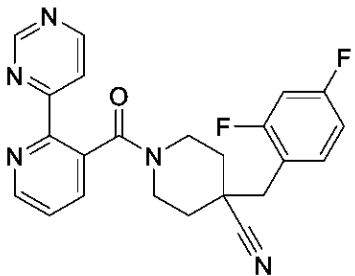
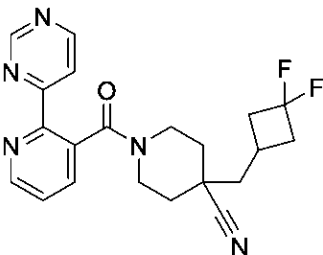
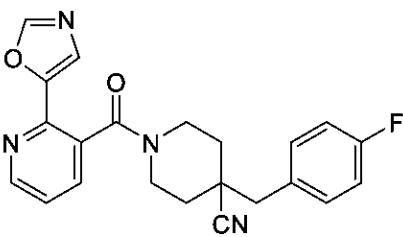
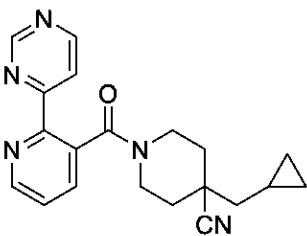
20

30

40

50

【表 1 - 6】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A48 |    |
| A51 |    |
| A54 |   |
| A56 |  |
| A58 |  |

10

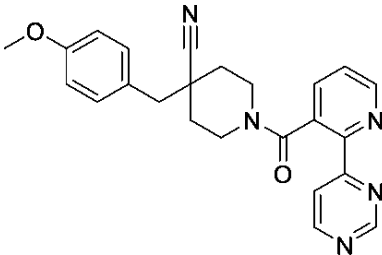
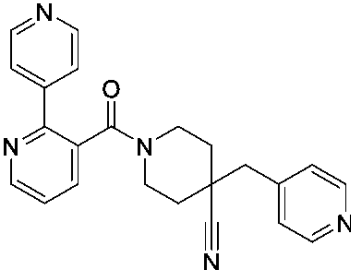
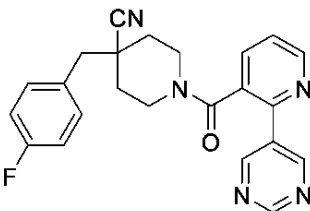
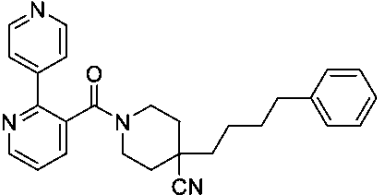
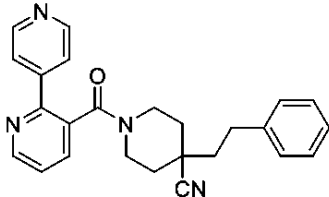
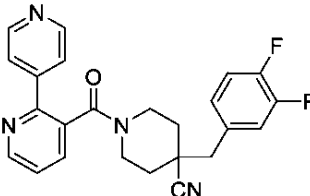
20

30

40

50

【表 1 - 7】

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A63 |    |
| A65 |    |
| A66 |   |
| A67 |  |
| A68 |  |
| A69 |  |

10

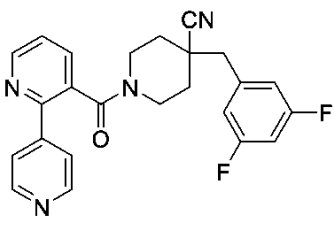
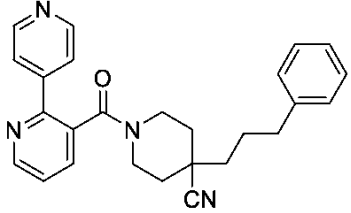
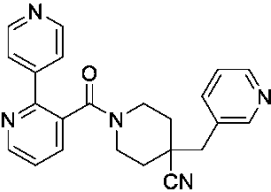
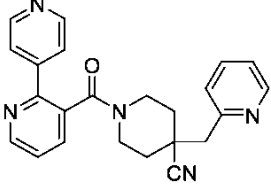
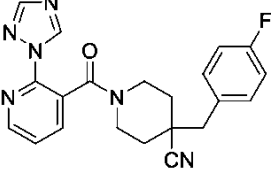
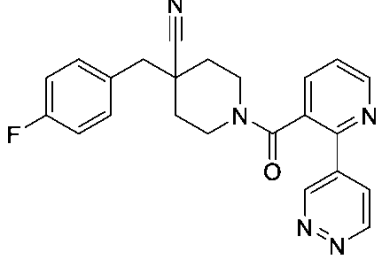
20

30

40

50

【表 1 - 8】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A70  |    |
| A71  |    |
| A72  |    |
| A73  |   |
| A74  |  |
| A200 |  |

10

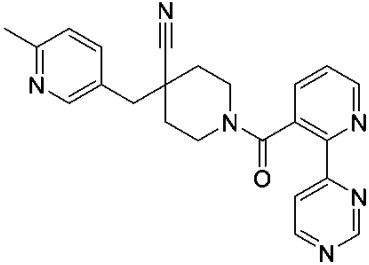
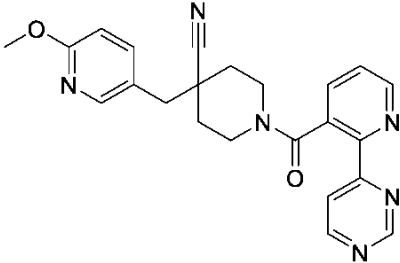
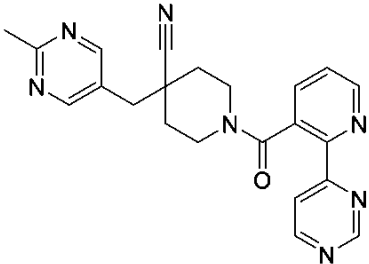
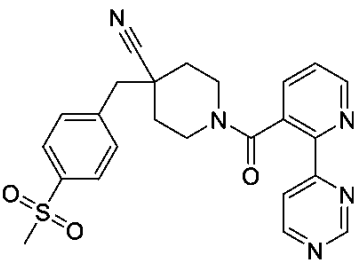
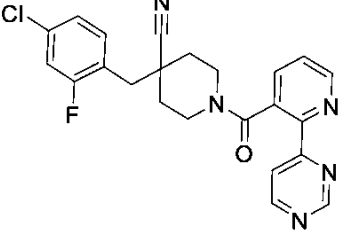
20

30

40

50

【表 1 - 9】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A201 |    |
| A202 |    |
| A203 |   |
| A204 |  |
| A205 |  |

10

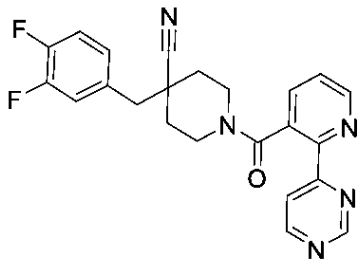
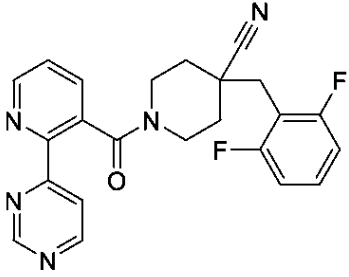
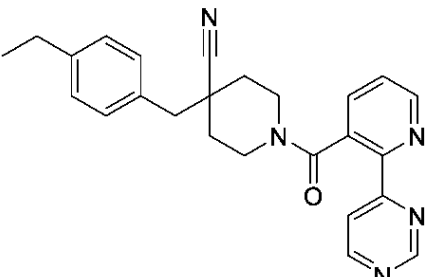
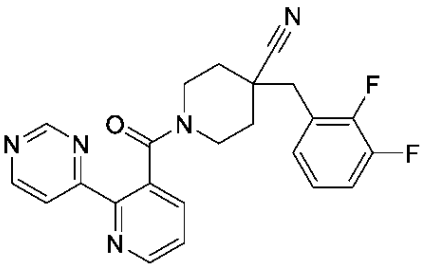
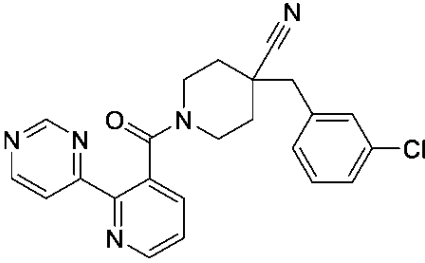
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A206 |    |
| A207 |    |
| A208 |   |
| A209 |  |
| A210 |  |

10

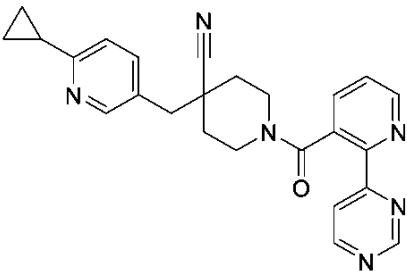
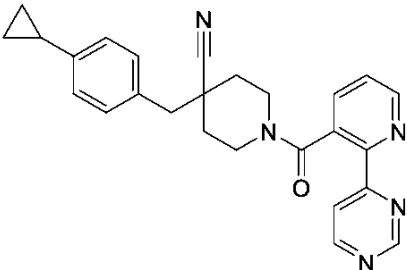
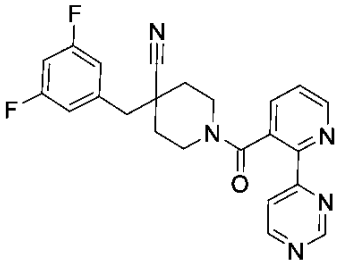
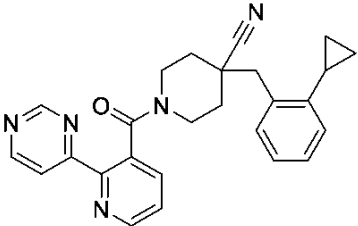
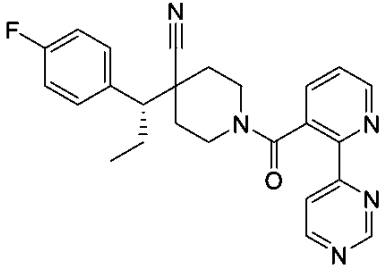
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A211 |    |
| A212 |    |
| A213 |   |
| A214 |  |
| A215 |  |

10

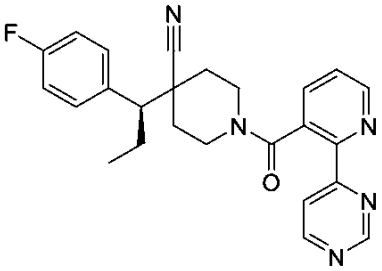
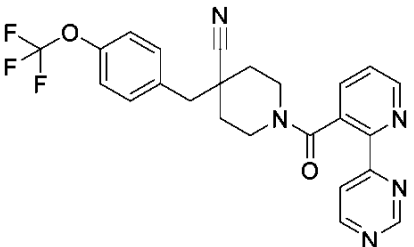
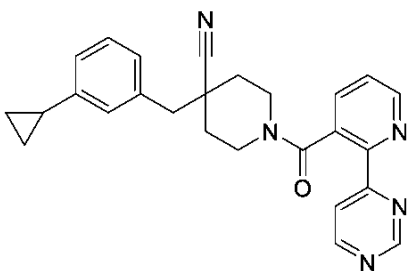
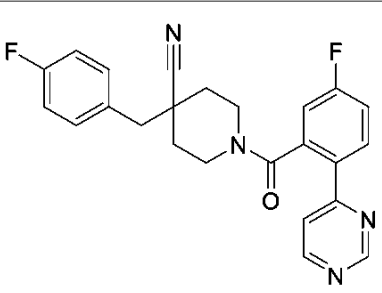
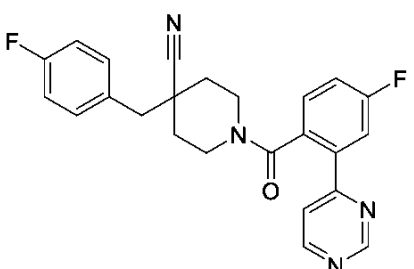
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A216 |    |
| A217 |    |
| A218 |   |
| A219 |  |
| A220 |  |

10

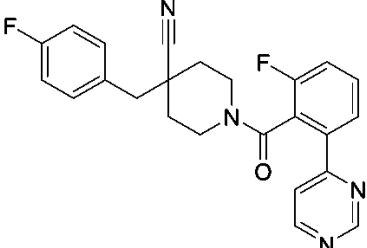
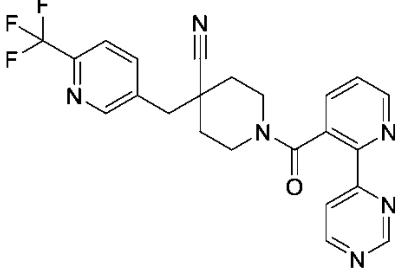
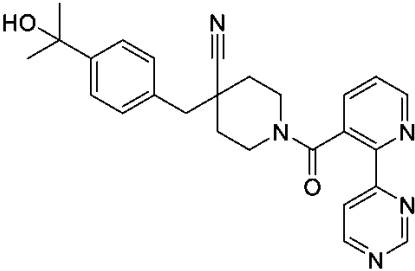
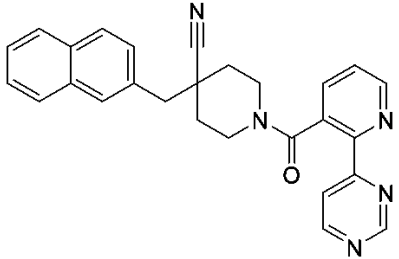
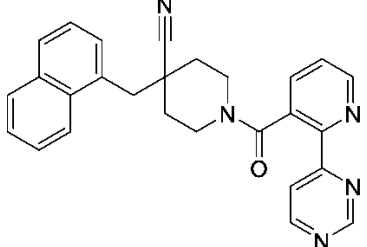
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A221 |    |
| A222 |    |
| A223 |   |
| A224 |  |
| A225 |  |

10

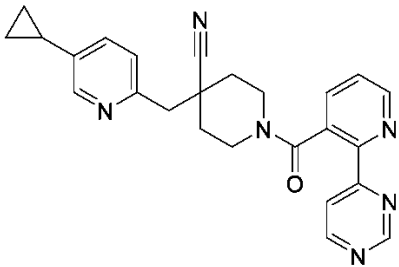
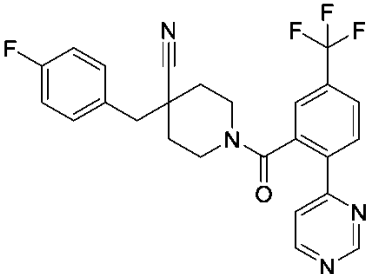
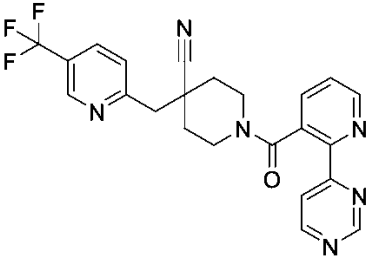
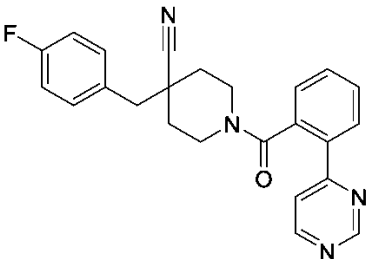
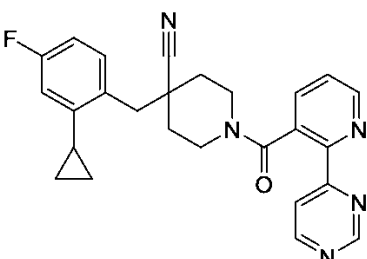
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A226 |    |
| A227 |    |
| A228 |   |
| A229 |  |
| A230 |  |

10

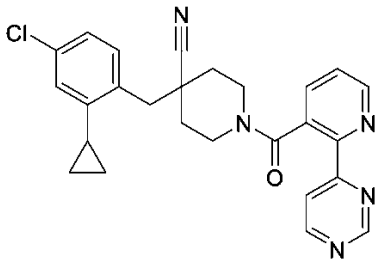
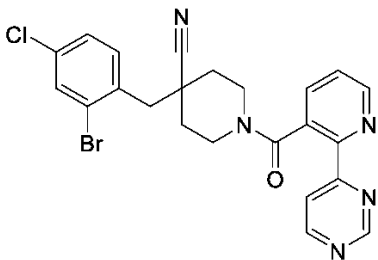
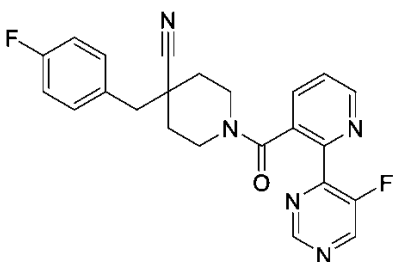
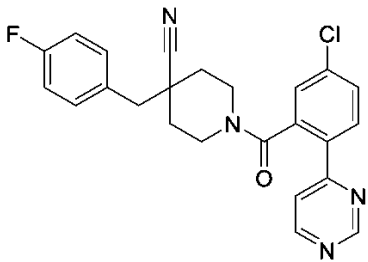
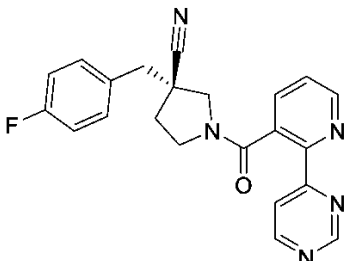
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A231 |    |
| A232 |    |
| A233 |   |
| A234 |  |
| A235 |  |

10

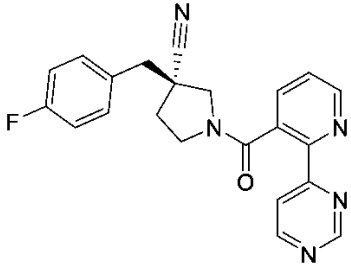
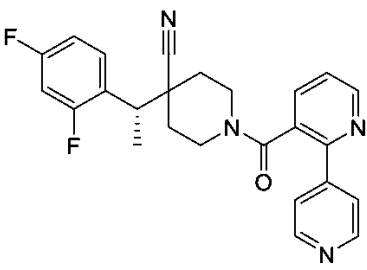
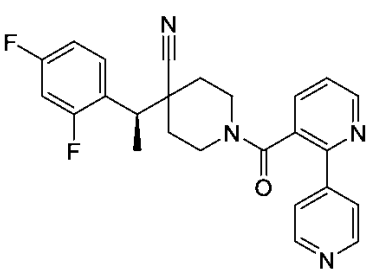
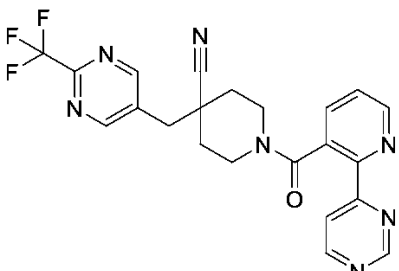
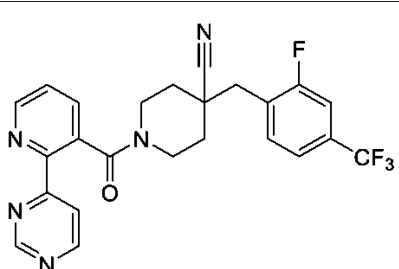
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A236 |    |
| A237 |    |
| A238 |   |
| A239 |  |
| A240 |  |

10

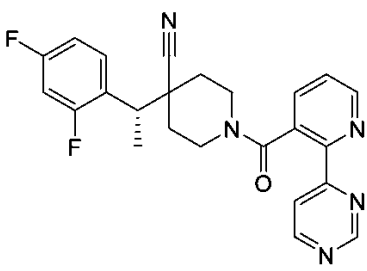
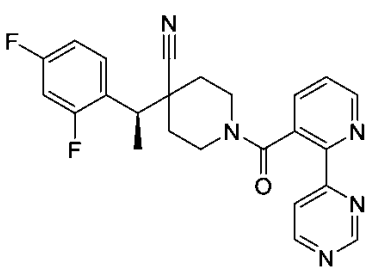
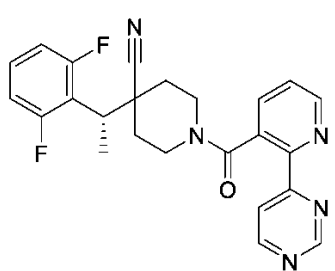
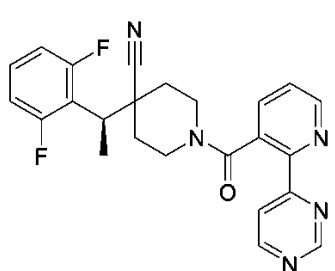
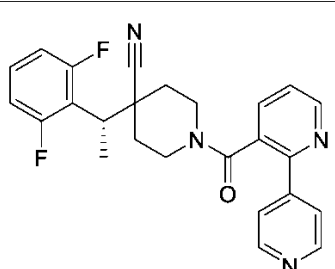
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A241 |    |
| A242 |    |
| A243 |   |
| A244 |  |
| A245 |  |

10

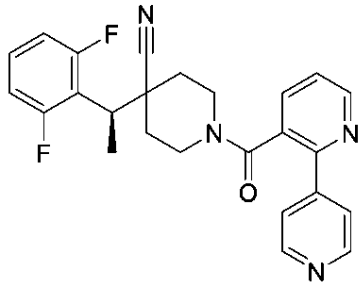
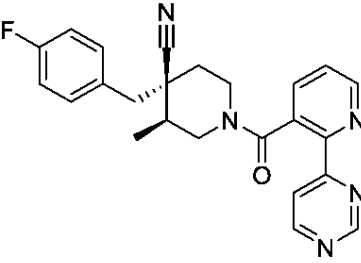
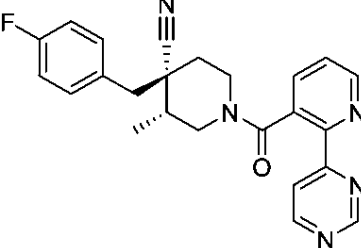
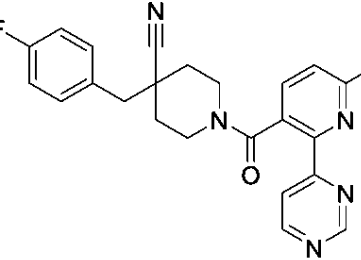
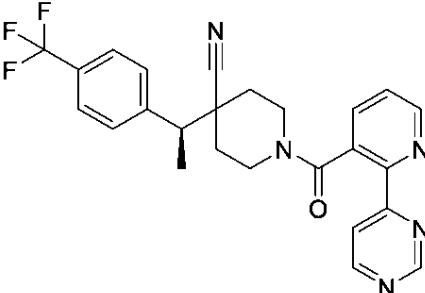
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A246 |    |
| A247 |    |
| A248 |   |
| A249 |  |
| A250 |  |

10

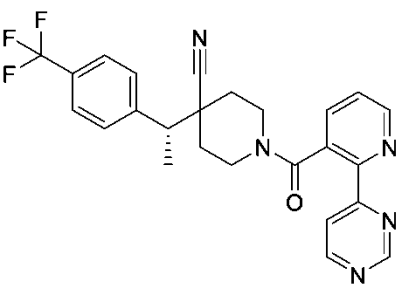
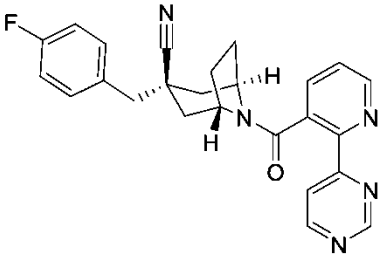
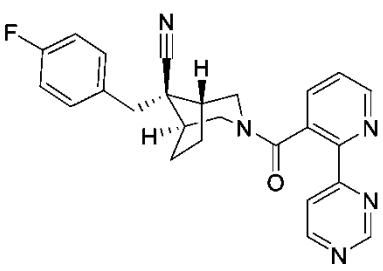
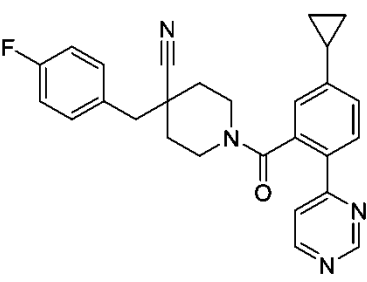
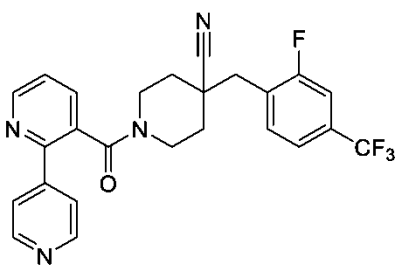
20

30

40

50

【表 1 - 19】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A251 |    |
| A252 |    |
| A253 |   |
| A254 |  |
| A255 |  |

10

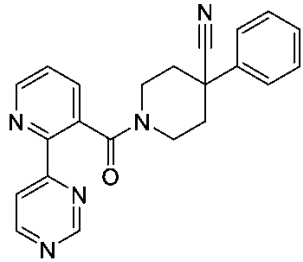
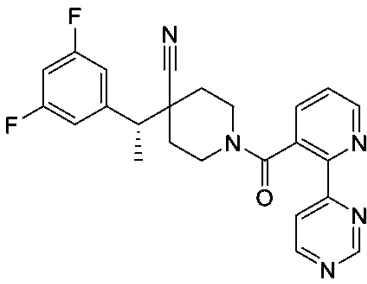
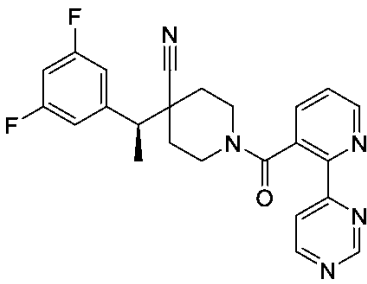
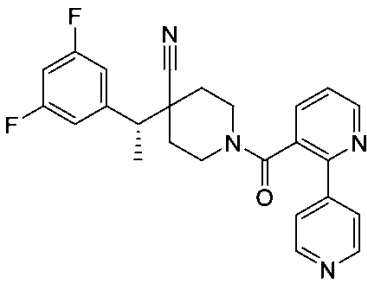
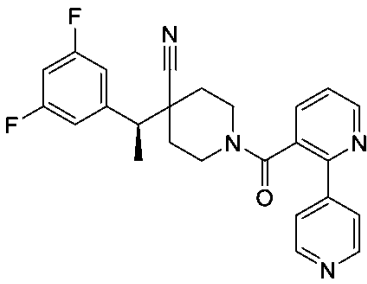
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A256 |    |
| A257 |    |
| A258 |   |
| A259 |  |
| A260 |  |

10

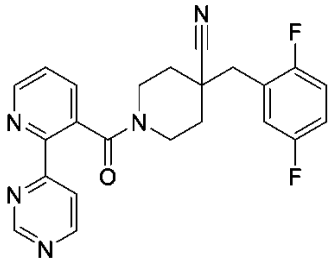
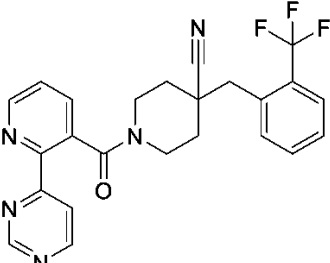
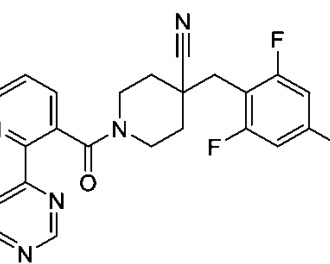
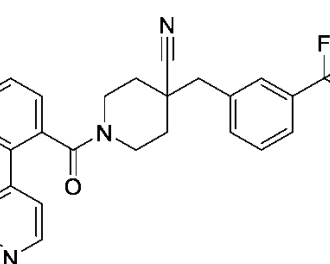
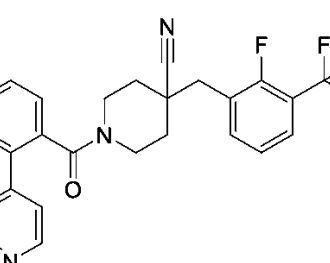
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A261 |    |
| A262 |    |
| A263 |   |
| A264 |  |
| A265 |  |

10

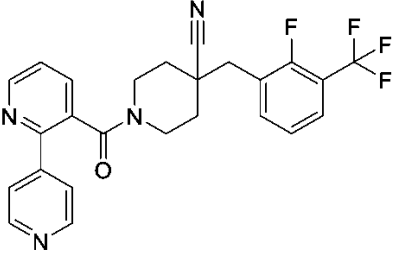
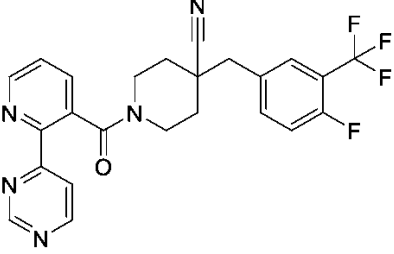
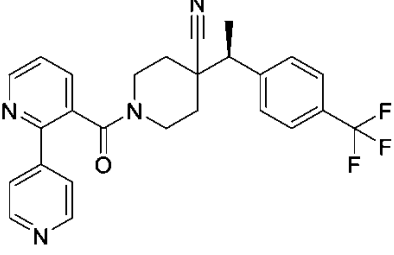
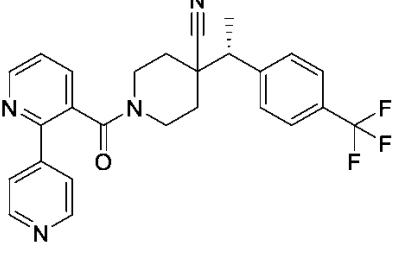
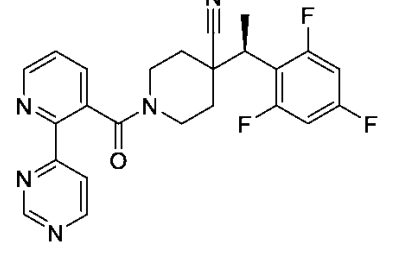
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A266 |    |
| A267 |    |
| A268 |   |
| A269 |  |
| A270 |  |

10

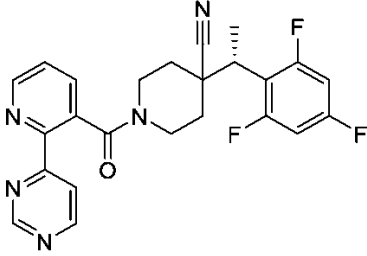
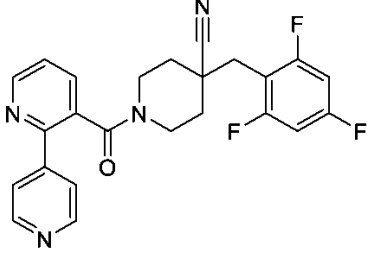
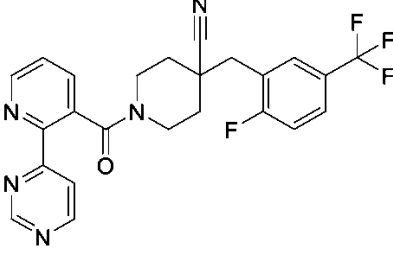
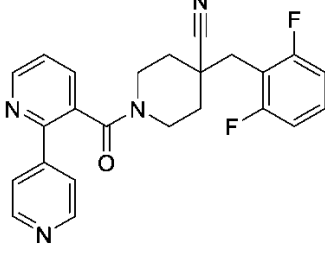
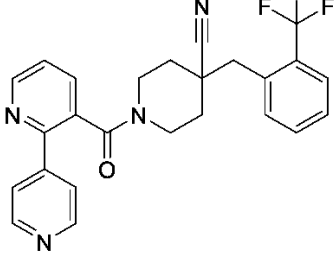
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A271 |    |
| A272 |    |
| A273 |   |
| A274 |  |
| A275 |  |

10

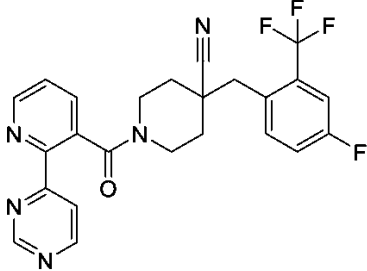
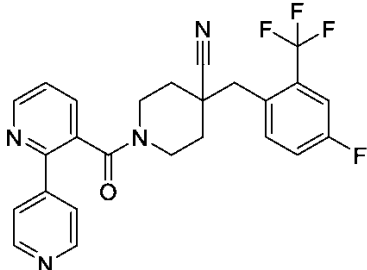
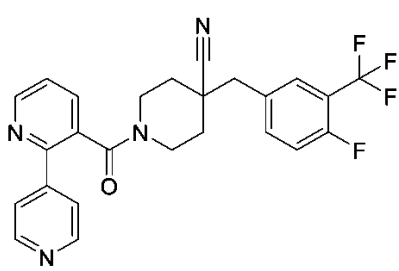
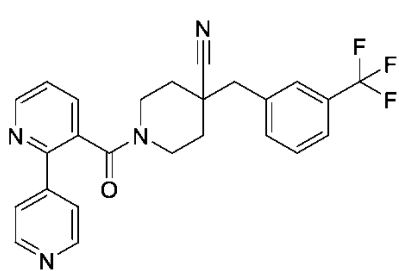
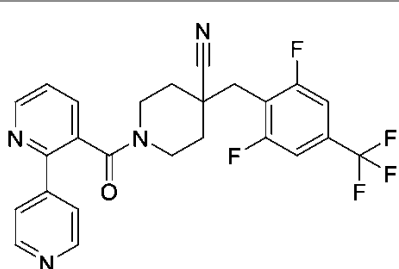
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A276 |    |
| A277 |    |
| A278 |   |
| A279 |  |
| A280 |  |

10

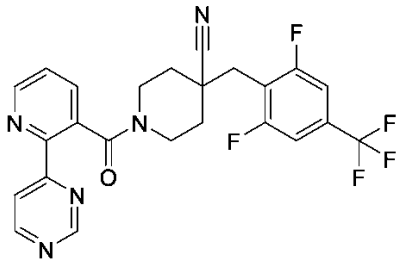
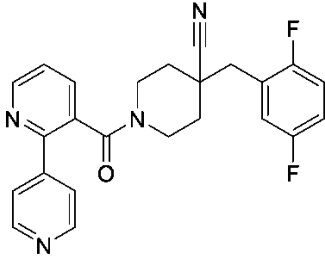
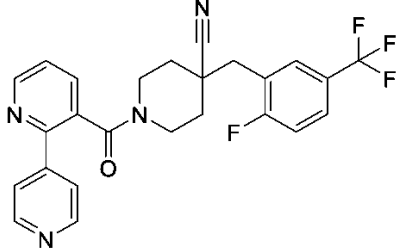
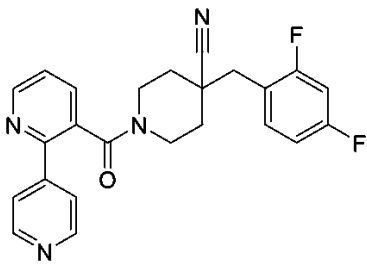
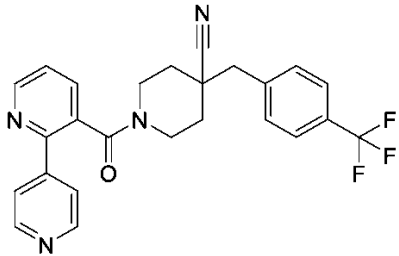
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A281 |    |
| A282 |    |
| A283 |   |
| A284 |  |
| A285 |  |

10

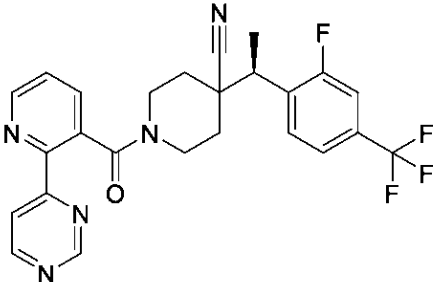
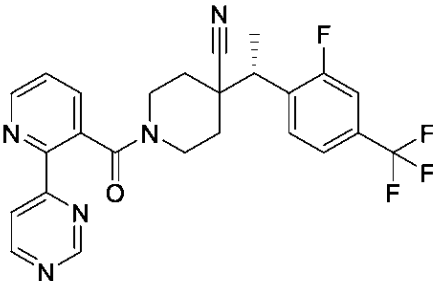
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

|      |                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| A286 |  |
| A287 |  |

10

## 【0036】

20

## 代替的な実施形態

代替的な実施形態では、式 I の化合物はまた、1つ以上の同位体置換を含み得る。例えば、水素は、 $^2\text{H}$  (D または重水素) または  $^3\text{H}$  (T またはトリチウム) であり得、炭素は、例えば、 $^{13}\text{C}$  または  $^{14}\text{C}$  であり得、酸素は、例えば、 $^{18}\text{O}$  であり得、窒素は、例えば、 $^{15}\text{N}$  であり得る。他の実施形態では、特定の同位体 (例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、または  $^{15}\text{N}$ ) は、化合物の特定の部位を占める元素の全同位体存在量の少なくとも 1%、少なくとも 5%、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 99%、または少なくとも 99.9% を表すことができる。

30

## 【0037】

## 薬学的組成物

別の態様では、本発明は、本発明の化合物 (例えば、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤) を含む薬学的組成物を提供する。式 I の化合物は、本明細書に記載する特定の障害の治療に使用することができる。

## 【0038】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、薬学的組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、治療有効量で提供される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、予防有効量で提供される。

40

## 【0039】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、治療有効量の活性成分を含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、予防有効量の活性成分を含む。

## 【0040】

本明細書に提供される薬学的組成物は、経口 (経腸) 投与、非経口 (注射による) 投与、直腸投与、経皮投与、皮内投与、髄腔内投与、皮下 (SC) 投与、静脈内 (IV) 投与、筋肉内 (IM) 投与、および鼻腔内投与を含むがこれらに限定されない、様々な経路によって投与され得る。

## 【0041】

50

一般に、本明細書に提供される化合物は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、治療される状態、選択される投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師によって決定される。

#### 【0042】

本明細書に提供される薬学的組成物は、慢性的にも投与され得る（「慢性投与」）。慢性投与は、化合物またはその薬学的組成物を、例えば、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、5年などの長期間にわたって投与することを指すか、または、例えば、対象の生涯にわたって無期限に継続し得る。ある特定の実施形態では、慢性投与は、血液中の化合物の一定レベルを、例えば、長期間にわたって治療ウィンドウ内に提供することが意図される。

10

#### 【0043】

本発明の薬学的組成物は、様々な投与方法を使用してさらに送達され得る。例えば、ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、例えば、血液中の化合物の濃度を有効レベルに上昇させるために、ボラスとして与えられ得る。ボラス用量の配置は、身体全体で所望される活性成分の全身レベルに依存し、例えば、筋肉内または皮下ボラス用量は、活性成分のゆっくりとした放出を可能にし、一方で、静脈に直接送達されるボラス（例えば、IV点滴を介して）は、血液中の活性成分の濃度を有効レベルまで迅速に上昇させる、はるかに速い送達を可能にする。他の実施形態では、薬学的組成物は、対象の体内の活性成分の定常状態濃度の維持を提供するために、連続注入として、例えば、IV点滴によって投与され得る。さらに、なおさらに他の実施形態では、薬学的組成物は、ボラス用量として最初に投与され、続いて連続注入され得る。

20

#### 【0044】

経口投与のための組成物は、バルク液体溶液もしくは懸濁液、またはバルク粉末の形態を採ることができる。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投与を容易にするために、単位剤形で提示される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位剤形として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、予め充填された、事前に測定された液体組成物のアンブルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合、丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような組成物において、本化合物は、通常、軽微な成分であり（約0.1～約50重量%、好ましくは約1～約40重量%）、残りは、所望の投与形態を形成するのに役立つ様々なビヒクルまたは賦形剤および加工助剤である。

30

#### 【0045】

経口投与では、1日に1～5回、特に2～4回、典型的には3回の経口投与が代表的なレジメンである。これらの投与パターンを使用して、各用量は、約0.01～約20mg/kgの本発明に提供される化合物を提供し、好ましい用量は、各々約0.1～約10mg/kg、特に約1～約5mg/kgを提供する。

#### 【0046】

経皮用量は、一般に、注射用量を使用して達成されるものよりも同様またはより低い血中レベルを提供するように選択され、一般に、約0.01～約20重量%、好ましくは約0.1～約20重量%、好ましくは約0.1～約10重量%、より好ましくは約0.5～約15重量%の範囲の量である。

40

#### 【0047】

注射用量レベルは、約0.1mg/kg/時間～少なくとも20mg/kg/時間の範囲であり、すべて約1～約120時間、特に24～96時間である。約0.1mg/kg～約10mg/kg以上のプレローディングボラスを投与して、適切な定常状態レベルを達成し得る。最大総用量は、40～80kgのヒト患者の場合、約5g/日を超えることは予想されない。

#### 【0048】

経口投与に好適な液体形態は、緩衝液、懸濁剤および分注剤、着色剤、香料などを有す

50

る好適な水性または非水性ビヒクルを含み得る。固体形態は、例えば、以下の成分のうちのいずれか、または類似の性質の化合物：結晶セルロース、トラガタントゴム、またはゼラチンなどの結合剤、デンプンまたはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、またはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤、スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤、またはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ風味などの香味料を含み得る。

【0049】

注射可能な組成物は、典型的には、注射用滅菌生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水または当該技術分野において既知の他の注射可能な賦形剤に基づく。前述のように、そのような組成物中の活性化合物は典型的には軽微な成分であり、多くの場合、約0.05～10重量%であり、残りは注射可能な賦形剤などである。

10

【0050】

経皮組成物は、典型的には、活性成分を含有する局所軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化された場合、活性成分は、典型的には、パラフィン性または水混和性の軟膏ベースのいずれかと組み合わせられる。代替的に、活性成分は、例えば、水中油型クリームベースを有するクリーム中に製剤化され得る。そのような経皮製剤は、当該技術分野において周知であり、一般に、活性成分または製剤の安定性の皮膚浸透を増強するための追加の成分を含む。そのような既知の経皮製剤および成分はすべて、本明細書に提供される範囲内に含まれる。

【0051】

本明細書に提供される化合物は、経皮デバイスによっても投与され得る。したがって、経皮投与は、リザーバータイプもしくは多孔質膜タイプのいずれか、または固体マトリックス品種のパッチを使用して達成することができる。

20

【0052】

経口投与可能な、注射可能な、または局所投与可能な組成物の上述の成分は、単なる代表的なものである。他の材料、および加工技術などは、参照により本明細書に組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaのパート8に記載されている。

【0053】

本発明の化合物は、徐放性形態で、または徐放性薬物送達システムから投与することもできる。代表的な徐放性材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

30

【0054】

本発明はまた、本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩に関する。薬学的に許容される塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩などの薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

【0055】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される賦形剤、例えば、静脈内（IV）投与などの注射に好適な組成物を含有する薬学的組成物を提供する。

40

【0056】

薬学的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形、例えば注射剤に適した、任意のおよびすべての希釈剤もしくは他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、保存剤、潤滑剤などが挙げられる。薬学的組成物剤の製剤化および／または製造における一般的な考慮事項を、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、およびRemington: The Science and Practice of

50

Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)に見出すことができる。

【0057】

例えば、滅菌注射可能な水性懸濁液などの注射可能な調製物は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。使用することができる例示的な賦形剤としては、水、滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水、またはリンガー溶液が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

注射可能な組成物は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射可能な媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

【0059】

一般に、本明細書に提供される化合物は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、治療される状態、選択される投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重症度などを含む関連する状況に照らして、医師によって決定される。

【0060】

組成物は、正確な投与を容易にするために、単位剤形で提示される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位剤形として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、事前に充填された、事前に測定された液体組成物のアンプルまたはシリンジが挙げられる。そのような組成物において、本化合物は、通常、軽微な成分であり（約0.1重量%～約50重量%、好ましくは約1重量%～約40重量%）、残りは、所望の投与形態を形成するのに役立つ様々なビヒクルまたは担体および加工助剤である。

【0061】

本明細書に提供される化合物は、単独の活性剤として投与され得るか、または他の活性剤と組み合わせて投与され得る。一態様では、本発明は、本発明の化合物と、別の薬学的活性剤との組み合わせを提供する。組み合わせた投与は、例えば、分離、逐次、同時、および交互の投与を含む、当業者に明らかな任意の技術によって進めることができる。

【0062】

本明細書に提供される薬学的組成物の説明は、主に、ヒトへの投与に好適な薬学的組成物に関するものであるが、そのような組成物は、一般に、あらゆる種類の動物への投与に好適であることが当業者によって理解されるであろう。組成物を、様々な動物への投与に好適な与ものにするために、ヒトへの投与に好適な薬学的組成物の改変は、十分に理解されており、当業者は、通常の実験でそのような改変を設計および／または実施することができる。薬学的組成物の製剤および／または製造における一般的な考慮事項は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005に見出すことができる。

【0063】

一態様では、式Iの化合物を含む組成物（例えば、固体組成物）を含むキットが提供される。

【0064】

使用方法および治療

本開示の1つの特徴は、CYP46A1の阻害に関連する疾患（例えば、けいれん、神経変性疾患、てんかん、統合失調症、および自閉症スペクトラム障害）の治療のための治療薬として有用であり得る化合物に関する。例えば、本開示の態様では、本明細書に提供されるのは、治療を必要とする対象における障害の治療方法であり、本方法は、対象に、本明細書に定義される式Iの化合物を含む、治療有効量の本明細書に記載の化合物または

10

20

30

40

50

組成物を、対象に投与することを含む。化合物によって治療され得る障害の例としては、CYP46A1の阻害に関連する疾患（例えば、けいれん、神経変性疾患、てんかん、および統合失調症）、神経変性疾患、てんかん、精神障害（例えば、統合失調症、および自閉症スペクトラム障害）、けいれん、ならびに発達性およびてんかん性脳症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

いくつかの実施形態では、CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害は、神経変性障害である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害は、てんかんである。ある特定の実施形態では、CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害は、発達性およびてんかん性脳症である。実施形態では、精神障害は、統合失調症、妄想性障害、統合失調感情性障害、うつ病、および自閉症スペクトラム障害からなる群から選択される。実施形態では、CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害は、けいれんである。

【0066】

ある特定の実施形態では、本化合物は、対象に慢性的に投与される。ある特定の実施形態では、化合物は、対象に経口、皮下、筋肉内、または静脈内投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、経口投与経路によって投与される。

【0067】

神経変性疾患および障害

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、神経変性疾患および障害の治療において使用することができる。

【0068】

「神経変性疾患」という用語には、ニューロンの構造もしくは機能の進行性喪失、またはニューロンの死に関連する疾患および障害が含まれる。神経変性疾患および障害としては、アルツハイマー病（軽度、中等度、または重度の認知障害の関連症状を含む）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、無酸素および虚血性傷害、運動失調およびけいれん（convulsion）（統合失調感情性障害または統合失調症の治療に使用される薬物によって引き起こされる発作の治療および予防を含む）、良性の健忘症、脳浮腫、McLeod神経有棘赤血球症候群（MLS）を含む小脳性運動失調、閉鎖性頭部損傷、昏睡、挫傷（例えば、脊髄損傷および頭部損傷）、多脳梗塞性認知症および老人性認知症を含む認知症、意識障害、ダウン症候群、薬物誘発または薬物治療誘発性パーキンソニズム（神経誘発性急性アカシジア、急性ジストニア、パーキンソニズム、または遅発性ジスキネジア、神経弛緩性悪性症候群、または薬物治療誘発性姿勢振戦など）、てんかん、脆弱性X症候群、ジレス・ド・ラ・トゥレット症候群、頭部外傷、聴覚障害および損失、ハンチントン病、レノックス症候群、レボドーパ誘発性ジスキネジア、精神遅滞、アキネジアおよびアキネジア（剛性）症候群（大脳基底核石灰化、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症、パーキンソニズム-ALS認知症複合体、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、および進行性核上性麻痺を含む）を含む運動障害、舞踏病（良性遺伝性舞踏病、薬剤誘発性舞踏病、ヘミバリズム、ハンチントン病、神経有棘赤血球症、シドナム舞踏病、および症候性舞踏病など）、ジスキネジア（複雑なチック、単純なチック、および症候性チックなどのチックを含む）、ミオクロヌス（全身性ミオクロヌス、および局所シロクロヌスを含む）、振戦（安静時振戦、姿勢振戦、および意図振戦など）、およびジストニア（軸性ジストニア、ジストニア性けいれん（cramp）、片麻痺性ジストニア、発作性ジストニア、ならびに例えば、眼瞼けいれん、口顎ジストニア、けいれん性発声障害（spasmodic dysphonia）、および斜頸などの局所ジストニアを含む）を含む筋けい性または筋力低下に関連する筋けいれんおよび障害、眼の眼性損傷、網膜症または黄斑変性を含む神経損傷、脳卒中、血栓性脳卒中、出血性脳卒中、脳虚血、脳血管けいれん

10

20

30

40

50

、低血糖、記憶喪失、低酸素、無酸素症、周産期窒息および心停止に続く神経毒性損傷、緑内障（失明、正常眼圧型視野狭窄の関連症状を含む）、パーキンソン病、てんかん発作、てんかん重積状態、脳卒中、耳鳴、管状硬化症、およびウイルス感染誘発性神経変性（例えば、後天性免疫不全症候群（AIDS）および脳症によって引き起こされる）が挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患としては、脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、出血性脳卒中、脳虚血、脳血管けいれん、低血糖、記憶喪失、低酸素、無酸素症、周産期窒息、および心停止に続く神経毒性損傷も挙げられるが、これらに限定されない。神経変性疾患の治療または予防方法はまた、神経変性障害の特徴である神経細胞機能の喪失の治療または予防を含む。

【0069】

精神障害

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、精神障害の治療において使用することができる。

【0070】

「精神障害」という用語は、個体の認知、感情調節、または精神機能の基礎となる心理学的、生物学的、または発達プロセスにおける機能障害を反映する行動における臨床的に有意な障害に関連している疾患および障害を含む。精神障害としては、統合失調症（幻覚、妄想、無秩序な思考、意欲消失、および感情表現の減少の関連症状を含む）、妄想性障害、統合失調感情性障害、解離性同一性障害、うつ病性障害としても知られるうつ病（持続的な不安、無力感、絶望、悲観主義、無価値、低エネルギー、不穏状態、睡眠困難、不眠、過敏性、倦怠感、運動課題、快適な活動または趣味への関心の喪失、集中力の喪失、エネルギーの喪失、不十分な自尊心、肯定的な思考または計画の欠如、過剰な睡眠、過食、食欲不振、不眠症、自傷、自殺の思考、および自殺の試みの関連症状を含む）、精神病的うつ病（PMD）、自閉症スペクトラム障害、自閉症（社会的相互作用の障害、および口頭および非言語コミュニケーションの障害の関連症状を含む）、双極性障害（不安および気分不安定の関連症状を含む）、および注意欠陥／多動障害（注意欠陥、多動および衝動性の関連症状を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

てんかん

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、てんかん重積状態、または発作などの本明細書に記載される障害の治療において使用することができる。

【0072】

てんかんは、再発性の予測不可能な自然発作を特徴とする発作性脳機能障害の症候群である。小脳機能障害は、側頭葉てんかんの認識された合併症であり、発作の発生、運動障害、および記憶障害に関連している。てんかんの種類としては、全般性てんかん、例えば、小児欠伸てんかん、若年性ミオクローヌステんかん、覚醒時の大発作を伴うてんかん、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群、部分てんかん、例えば、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、小児期の良性局所てんかんが挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

てんかん性脳症

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、発達性およびてんかん性脳症の治療において使用することができる。

【0074】

てんかん性脳症は、神経性悪化がてんかん性活性に完全にまたは部分的に起因する状態である。これは、非常に頻繁もしくは重度の発作および／または半連続的な発作性発作間活性によるものであり得る。発達性およびてんかん性脳症は、早期に現れ、薬剤耐性全般

10

20

30

40

50

性または局所発作、持続性重度脳波（E E G）異常、および認知機能障害または低下を特徴とするてんかん性障害のグループを表す。

【0075】

てんかん発生

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、てんかん発生の治療において使用することができる。

【0076】

てんかん発生は、正常な脳がてんかん（発作が起こる慢性状態）を発症する段階的なプロセスである。てんかん発生は、初期の侵襲（例えば、てんかん重積状態）によって沈黙した神経細胞の損傷からもたらされる。

【0077】

てんかん重積状態（SE）

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、てんかん重積状態（SE）の治療において使用することができる。

【0078】

てんかん重積状態（SE）は、例えば、けいれん性てんかん重積状態、例えば、早期てんかん重積状態、確立されたてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態、非けいれん性てんかん重積状態、例えば、全般性てんかん重積状態、複雑部分てんかん重積状態、全般性周期性てんかん型放電、および周期性側索性てんかん型放電を含むことができる。けいれん性てんかん重積状態は、けいれん性てんかん発作状態の存在を特徴とし、早期てんかん重積状態、確立されたてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態を含むことができる。早期てんかん重積状態は、第一選択療法で治療される。確立されたてんかん重積状態は、第一選択療法による治療にもかかわらず持続するてんかん発作状態を特徴とし、第二選択療法が投与される。難治性てんかん重積状態は、第一選択および第二選択療法にもかかわらず持続するてんかん発作状態を特徴とし、一般に全身麻酔薬が投与される。超難治性てんかん重積状態は、第一選択療法、第二選択療法、全身麻酔薬による24時間以上の治療にもかかわらず持続するてんかん発作状態を特徴とする。

【0079】

非けいれん性てんかん重積状態は、例えば、限局性非けいれん性てんかん重積状態、例えば、複雑部分非けいれん性てんかん重積状態、単純部分非けいれん性てんかん重積状態、微細非けいれん性てんかん重積状態、全般性非けいれん性てんかん重積状態、例えば、後期発症欠神非けいれん性てんかん重積状態、非定型欠神非けいれん性てんかん重積状態、または典型的な欠神非けいれん性てんかん重積状態を含むことができる。

【0080】

けいれん

式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩で構成される薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載の方法、例えば、けいれんの治療において使用することができる。

【0081】

けいれん（spasm）は、脳内神経細胞の異常な電氣的興奮とともに生じる疾患であり、これには、筋肉けいれん（muscle cramp）、意識レベルの変化または無気力、吐き気、激しい頭痛、突然のしびれ、および嘔吐の関連症状が含まれる。けいれんは、アルツハイマー病における特徴的な臨床所見の1つである。

【0082】

併用療法および治療

本発明の化合物を上記の各疾患に適用する場合、疾患に対して一般に用いられる医薬品または治療方法と組み合わせて投与することができる。組み合わせた投与は、例えば、分

10

20

30

40

50

離、逐次、同時、および交互の投与を含む、当業者に明らかな任意の技術によって進めることができる。

【0083】

本発明の化合物と組み合わせて使用される医薬品（以下、「併用薬物」と略称される）の例としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジルなど）、抗認知症剤（例えば、メマンチン）、 $\beta$ アミロイドタンパク質の産生、分泌、蓄積、凝固および／または沈着の阻害剤、 $\beta$ セクレターゼ阻害剤（例えば、6-（4-ピフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（4-ピフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジメチルアミノ）メチルテトラリン、6-（4-ピフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジプロピルアミノ）メチルテトラリン、2-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-6-（4'-メトキシピフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、および6-（4-ピフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジエチルアミノ）エチル〕テトラリン）、 $\gamma$ セクレターゼ阻害剤、 $\beta$ アミロイドタンパク質凝固阻害剤（例えば、PTI-00703、ALZHEMED（NC-531）、PPI-368（JP-A-11-514333）、およびPPI-558（JP-A-2001-500852））、 $\beta$ アミロイドワクチン、 $\beta$ アミロイド分解酵素など、脳機能活性剤（例えば、アニラセタム、ニセルゴリン）、パーキンソン病の他の治療薬（例えば、ドーパミン受容体アゴニスト）、モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤（例えば、デプレニル、セルギリン（セレギリン）、レマセミド、リルゾール）、抗コリン作用薬（例えば、トリヘキシフェニジル、ピペリデン）、COMT阻害剤（例えば、エンタカポン）、筋萎縮性側索硬化症の治療薬（例えば、リルゾールなど、神経栄養因子）、認知症の進行による異常行動、徘徊などの治療薬（例えば、鎮静薬、抗不安薬）、アポトーシス阻害剤（例えば、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347）、神経分化または再生促進剤（例えば、レテプリニム、キサリプロデン（SR-57746-A）、SB-216763、Y-128、VX-853、プロサブチド、5，6-ジメトキシ-2-〔2，2，4，6，7-ペンタメチル-3-（4-メチルフェニル）-2，3-ジヒドロ-1-b-ベンゾフラン-5-イル〕イソインドリン、ならびに光学的な活性な形態、塩、および水和物）、抗うつ薬（例えば、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、トラマドール）、抗てんかん薬（例えば、ラモトリジン）、抗不安薬（例えば、ベンゾジアゼピン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）、抗サイトカイン薬（例えば、TNF阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤）、ステロイド薬（例えば、デキサメタゾン、ヘキサエストロール、酢酸コルチゾン）、失禁または頻尿の頻尿の治療薬（例えば、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えば、シルデナフィル（クエン酸塩））、ドーパミンアゴニスト（例えば、アポモルフィンなど）、抗不整脈薬（例えば、メキシレチン）、性ホルモンまたはその誘導体（例えば、プロゲステロン、エストラジオール、エストラジオール安息香酸塩）、骨粗鬆症の治療薬（例えば、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、カルシトニンサーモン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロネートナトリウム、アレンドロネートナトリウム水和物、インカドロネートナトリウム）、副甲状腺ホルモン（PTH）、カルシウム受容体アンタゴニスト、不眠症の治療薬（例えば、ベンゾジアゼピン系医薬品、非ベンゾジアゼピン系医薬品、メラトニンアゴニスト）、および統合失調症の治療薬（例えば、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬、クロザピン、オランザピン、リスパリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬、代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル結合型グルタミン酸受容体に作用した医薬品、ホスホジエステラーゼ阻害剤）が挙げられる。

【0084】

また、胚性幹細胞もしくは神経組織、または胎児神経組織から調製した神経幹細胞もしくは神経前駆細胞の移植方法との併用、および移植後の免疫抑制剤などの薬学的薬剤との

10

20

30

40

50

併用。

【0085】

さらに、本発明の化合物は、以下の併用薬物と組み合わせて使用し得る。

【0086】

1. 糖尿病合併症の治療薬

例えば、アルドースレダクターゼ阻害剤（例えば、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増大剤（例えば、NGF、NT-3、BDNF、神経栄養因子およびW001/14372に記載される増大剤（例えば、4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル-[オキサゾール]））、神経再生促進剤（例えば、Y-128）、PKC阻害剤（例えば、ルボキシスタウリンメシレート）、AGE阻害剤（例えば、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサントニン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド（ALT766）、ALT-711、EXO-226、ピリドリン、ピリドキサミン）、活性脱酸素剤（例えば、チオクト酸）、脳血管拡張薬（例えば、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体アゴニスト（例えば、BIM23190）、アポトーシスシグナル調節剤キナーゼ-1（ASK-1）および同様のものに言及されることができる。

【0087】

2. 高脂血症の治療薬

例えば、スタチン化合物（例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、またはそれらの塩（例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレンシンターゼ阻害剤（例えば、ラパキスタットアセテート、またはその塩）、フィブラート化合物（例えば、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例えば、アバシミブ、エフルシミブ）、アニオン交換樹脂（例えば、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸薬（例えば、ニコモール、ニセリトロール）、エチルイコサペンテート、フィトステロール（例えば、ソイステロール、ガンマオリザノール）など。

【0088】

3. 利尿薬

例えば、キサンチン誘導体（例えば、サリチル酸テオブロミンナトリウム、サリチル酸テオブロミンカルシウム）、チアジド調製物（例えば、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン調製物（例えば、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸アンヒドラーゼ阻害剤（例えば、アセタゾラミド）、クロロベンゼンスルホンアミド剤（例えば、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなど。

【0089】

4. 化学療法剤

例えば、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド）、代謝アンタゴニスト（例えば、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、またはそれらの誘導体）、抗腫瘍抗生物質（例えば、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来の抗腫瘍剤（例えば、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなど。これらのうち、5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンおよびネオフルツロンなどが好ましい。

【0090】

5. 免疫療法剤

例えば、微生物または細菌成分（例えば、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性を有する多糖類（例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学技術によって得られるサイトカイン（例えば、インターフェロン、インターロイ

10

20

30

40

50

キン（IL））、コロニー刺激因子（例えば、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）などであり、IL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

【0091】

#### 6. 抗血栓剤

例えば、ヘパリン（例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム）、ワルファリン（例えば、ワルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例えば、アルガトロバン）、血栓溶解剤（例えば、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラゼ、ナテプラゼ、モンテプラゼ、パミテプラゼ）、血小板凝集阻害剤（例えば、チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、エチルイコサペンテート、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩）など。

【0092】

#### 7. 悪液質改善医薬品

例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、インドメタシンなど）[Cancer Research, Vol. 49, pages 5935-5939, 1989]、プロゲステロン誘導体（例えば、酢酸メゲストロール）[Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, pages 213-225, 1994]、グルコステロイド（例えば、デキサメタゾンなど）、メトクロプラミド剤、テトラヒドロカンナビノール剤（出版物はすべて上述のとおりである）、脂肪代謝改善剤（例えば、エイコサペンタン酸など）[British Journal of Cancer, Vol. 68, pages 314-318, 1993]、成長ホルモン、IGF-1、またはTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMなどの悪液質誘発因子に対する抗体。

【0093】

上述の2種以上の併用薬物は、適切な比率で組み合わせて使用してよい。

【0094】

本発明の化合物を、上述の各疾患に生物学的薬剤（例えば抗体、ワクチン調製物など）と組み合わせて、または遺伝子治療法などと組み合わせて併用療法として適用することも可能である。

【0095】

抗体およびワクチン調製物の例としては、アンジオテンシンIIへのワクチン調製物、CETPへのワクチン調製物、CETP抗体、TNF $\alpha$ 抗体および他のサイトカインへの抗体、アミロイド $\beta$ ワクチン調製物、1型糖尿病ワクチン（例えば、Peptor社製DIAPEP-277）、抗HIV抗体、HIVワクチン調製物など、サイトカインへの抗体もしくはワクチン調製物、レニン-アンジオテンシン酵素およびその生成物、血液脂質代謝に関与する酵素もしくはタンパク質への抗体もしくはワクチン調製物、血液凝固もしくは線溶系に関与する酵素もしくはタンパク質への抗体もしくはワクチン、糖代謝もしくはインスリン耐性に関与するタンパク質への抗体もしくはワクチン調製物などが挙げられる。

【0096】

さらに、GH、IGFなどの成長因子に関与する生物学的調製物との併用も可能である。

【0097】

遺伝子治療方法の例としては、サイトカイン、レニン-アンジオテンシン酵素およびその生成物、Gタンパク質、Gタンパク質共役受容体およびそのリン酸化酵素に関する遺伝子を使用した治療方法、NF- $\kappa$ B、カッパ、BデコイなどのDNAデコイを使用した治療方法、アンチセンスを使用した治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素もしくはタンパク質に関する遺伝子（例えば、コレステロールもしくはトリグリセリドもしくはHDL-コレステロールもしくは血中リン脂質の代謝、排泄もしくは吸収に関与する遺伝子）を使用した治療方法、末梢血管の閉塞などを標的とする血管新生療法に関与する酵素もしくはタンパク質（例えば、HGF、VEGFなどの成長因子）を使用した治療方法、糖代謝もしくはインスリン抵抗、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスに関与するタンパク質に関する遺伝子を使用した治療方法などが挙げられる。

## 【0098】

さらに、心臓再生、腎臓再生、膵臓再生、血管再生などの様々な臓器再生方法、または骨髄細胞（骨髄単球細胞、骨髄幹細胞）を利用した細胞移植療法、または組織工学を利用した人工臓器（例えば、人工血管および心筋細胞シート）と組み合わせて使用することが可能である。

## 【0099】

本発明の化合物および併用薬物の投与時間は限定されず、それらは、投与対象に同時にまたは時差式に投与され得る。さらに、本発明の化合物および併用薬物は、各々の活性成分を含有する2種類の調製物、または両方の活性成分を含有する単一の調製物として投与され得る。

## 【0100】

併用薬物の用量は、臨床状況で用いられる用量に基づいて適切に決定され得る。本発明の化合物と併用薬物との混合比は、投与対象、投与経路、標的疾患、症状、併用などに応じて適切に決定することができる。投与対象がヒトである場合、例えば、本発明の化合物1重量部に対して、併用薬物を0.01～100重量部で使用することができる。

## 【0101】

## 化学物質定義

特定の官能基および化学用語の定義は、以下でより詳細に記載されている。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed., inside coverに従って識別され、特定の官能基は、一般に、その中に記載されているように定義される。加えて、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の機能部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

## 【0102】

異性体、例えば、立体異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）およびキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離され得るか、または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilens et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Elie, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilens, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Elie, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。本発明は、実質的に他の異性体を含まない個々の異性体として、および代替的に、様々な異性体の混合物として、本明細書に記載される化合物をさらに包含する。

## 【0103】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、またはそれらの原子の空間における配置が異なる化合物は、「異性体」と称される。空間中の原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。互いの鏡像でない立体異性体は、「ジアステ

10

20

30

40

50

レオ異性体」と称され、互いの非重量性鏡像である立体異性体は、「鏡像異性体」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、4つの異なる基に結合され、一对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づけることができ、CahnおよびPrelogのR-およびS-配列決定規則、または分子が偏光平面を回転させ、右旋性または左旋性として指定される様式（すなわち、それぞれ、(+) または、(-) -異性体として）によって記載される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在することができる。等しい割合の鏡像異性体を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれている。

#### 【0104】

本明細書で使用される場合、純粋な鏡像異性体化合物は、化合物の他の鏡像異性体または立体異性体を実質的に含まない（すなわち、鏡像異性体過剰において）。言い換えれば、化合物の「S」形態は、化合物の「R」形態を実質的に含まず、したがって、「R」形態の鏡像異性体過剰である。「鏡像異性体的に純粋な」または「純粋な鏡像異性体」という用語は、化合物が鏡像異性体の75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超、または99.9重量%超を含むことを意味する。ある特定の実施形態では、重量は、化合物のすべての鏡像異性体または立体異性体の総重量に基づいている。本明細書で使用される場合、「ジアステレオ異性純度」という用語は、示される化合物およびそのジアステレオ異性体の総量のパーセンテージとして表される、示される絶対立体化学を有する化合物の量を指す。「ジアステレオ異性体的に純粋な」という用語は、化合物がジアステレオ異性体の75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超、または99.9重量%超を含むことを意味する。ジアステレオ異性および鏡像異性純度を決定する方法は、当該技術分野において周知である。ジアステレオ異性純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）など、化合物とそのジアステレオ異性体とを定量的に区別することができる任意の分析方法によって決定することができる。

#### 【0105】

本明細書に提供される組成物において、鏡像異性体的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分とともに存在することができる。例えば、鏡像異性体的に純粋なR-位置／中心／炭素化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%の鏡像異性体的に純粋なR-化合物を含むことができる。ある実施形態では、そのような組成物中の鏡像異性体的に純粋なR-化合物は、例えば、化合物の総重量で、少なくとも約95重量%のR-化合物、および最大で約5重量%のS-化合物を含むことができる。例えば、鏡像異性体的に純粋なS-化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%の鏡像異性体的に純粋なS-化合物を含むことができる。ある実施形態では、そのような組成物中の鏡像異性体的に純粋なS-化合物は、例えば、化合物の総重量で、少なくとも約95重量%のS-化合物、および最大で約5重量%のR-化合物を含むことができる。ある特定の実施形態では、活性成分は、ほとんどまたはまったく賦形剤または担体を用いず製剤化することができる。

#### 【0106】

本明細書で使用される場合、「ジアステレオ異性純度」という用語は、示される化合物およびそのジアステレオ異性体の総量のパーセンテージとして表される、示される絶対立体化学を有する化合物の量を指す。「ジアステレオ異性体的に純粋な」という用語は、化合物がジアステレオ異性体の75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%

超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超、または99.9重量%超を含むことを意味する。ジアステレオ異性および鏡像異性純度を決定する方法は、当該技術分野において周知である。ジアステレオ異性純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）など、化合物とそのジアステレオ異性体とを定量的に区別することができる任意の分析方法によって決定することができる。

【0107】

冠詞「a」および「an」は、本明細書において、冠詞の文法的対象のうちの1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すように使用され得る。例として、「類似体」は、1つの類似体、または2つ以上の類似体を意味する。

【0108】

値の範囲が列挙されている場合、範囲内の各値およびサブ範囲を包含することが意図される。例えば、「C<sub>1-6</sub>アルキル」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>およびC<sub>5-6</sub>アルキルを包含することが意図される。

【0109】

以下の用語は、以下に提示される意味を有することを意図し、本発明の明細書および意図される範囲を理解するのに有用である。

【0110】

「アルキル」は、1個～20個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基（「C<sub>1-20</sub>アルキル」）のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子（「C<sub>1-6</sub>アルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～5個の炭素原子（「C<sub>1-5</sub>アルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～4個の炭素原子（「C<sub>1-4</sub>アルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子（「C<sub>1-3</sub>アルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～2個の炭素原子（「C<sub>1-2</sub>アルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1個の炭素原子（「C<sub>1</sub>アルキル」）を有する。C<sub>1-6</sub>アルキル基の例としては、メチル（C<sub>1</sub>）、エチル（C<sub>2</sub>）、n-プロピル（C<sub>3</sub>）、イソプロピル（C<sub>3</sub>）、n-ブチル（C<sub>4</sub>）、tert-ブチル（C<sub>4</sub>）、sec-ブチル（C<sub>4</sub>）、イソブチル（C<sub>4</sub>）、n-ペンチル（C<sub>5</sub>）、3-ペンタニル（C<sub>5</sub>）、アミル（C<sub>5</sub>）、ネオペンチル（C<sub>5</sub>）、3-メチル-2-ブタニル（C<sub>5</sub>）、三級アミル（C<sub>5</sub>）、およびn-ヘキシル（C<sub>6</sub>）が挙げられる。別段の指定がない限り、アルキル基の各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換アルキル」）であるか、または1個以上の置換基、例えば、1～4個の置換基、1～3個の置換基、または1個の置換基で置換（「置換アルキル」）される。一般的なアルキルの略称としては、Me（-CH<sub>3</sub>）、Et（-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、iPr（-CH（CH<sub>3</sub>）<sub>2</sub>）、nPr（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、nBu（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、またはiBu（-CH<sub>2</sub>CH（CH<sub>3</sub>）<sub>2</sub>）が挙げられる。

【0111】

「アルキレン」は、二価の飽和炭化水素を指す。アルキレンは、-（CH<sub>2</sub>）<sub>n</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>3</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>4</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>5</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>6</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>7</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>8</sub>-、-（CH<sub>2</sub>）<sub>9</sub>-、または-（CH<sub>2</sub>）<sub>10</sub>-によって表すことができる。いくつかの実施形態では、アルキレンは、示される数の炭素原子、例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキレンであり得る。別段の指定がない限り、アルキレン基の各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換アルキレン」）であるか、またはハロ、-NO<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり得る1個以上の置換基（例えば、1～4個の置換基、1～3個の置換基、または1個の置換基）で置換（「置換アルキレン」）される。アルキレンの略称としては、-（CH（CH<sub>3</sub>））-、-（CH（CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>））-、-（CH（

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) $\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)\text{—}$ 、 $\text{—}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{—}$ 、および $\text{—}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{—}$ が挙げられる。

#### 【0112】

「アリール」は、6～14個の環炭素原子および芳香族環系に提供される0個のヘテロ原子を有する（「 $\text{C}_{6-14}$ アリール」）単環式または多環式（例えば、二環式または三環式） $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状アレイ内で共有される6、10、または14個の $\pi$ 電子を有する）のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の環炭素原子（「 $\text{C}_6$ アリール」、例えば、フェニル）を有する。「アリール」はまた、環系を含み、ここで、本明細書で定義されるアリール環は、ラジカルまたは結合点のアリール環上にある、1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、そのような場合、炭素原子の数は、アリール環系中の炭素原子の数を指定し続ける。典型的なアリール基としては、ベンゼンに由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。特にアリール基としては、フェニルおよびインデニルが挙げられる。別段の指定がない限り、アリール基の各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換アリール」）であるか、または1個以上の置換基で置換（「置換アリール」）される。

#### 【0113】

「ヘテロアリール」は、芳香族環系に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員の単環式または二環式 $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環状アレイ内で共有される6個または10個の $\pi$ 電子を有する）のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員のヘテロアリール」）。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、結合点は、価数が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、1つまたは両方の環に1個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」は、環系を含み、本明細書で定義されるヘテロアリール環は、結合点ヘテロアリール環上にある、1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、そのような場合、環員の数は、ヘテロアリール環系中の環員の数を指定し続ける。

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される1～4個の環ヘテロ原子であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別段の指定がない限り、ヘテロアリール基の各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換ヘテロアリール」）であるか、1個以上の置換基で置換（「置換ヘテロアリール」）される。

#### 【0115】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル、およびチオフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定さ

10

20

30

40

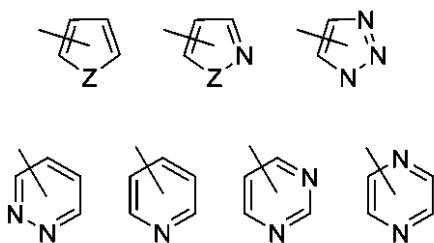
50

れない。4個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリアル基としては、テトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリアル基としては、ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリアル基としては、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。3個または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリアル基としては、それぞれ、トリアジニルおよびテトラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

代表的なヘテロアリアル基の例としては、以下：

【化40】



が挙げられ、式中、各Zは、カルボニル、N、NR<sup>65</sup>、O、およびSから選択され、R<sup>65</sup>は、独立して、水素、C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>シクロアルキル、4～10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>アリアル、および5～10員ヘテロアリアルである。

【0117】

「アルキレンブリッジ」は、同じ環状構造の2つの異なる炭素を連結する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素ブリッジを指す。アルキレンブリッジは、環状構造内の任意の2つの炭素を連結し得る。いくつかの実施形態では、アルキレンブリッジは、示される数の炭素原子、例えば、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキレンブリッジ、C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>アルキレンブリッジ、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキレンブリッジ、C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>アルキレンブリッジ、またはC<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>アルキレンブリッジであり得る。別段の指定がない限り、アルキレンブリッジの各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換アルキレンブリッジ」）であるか、ハロ、–NO<sub>2</sub>、–OH、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル、もしくはC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>シクロアルキルであり得る1個以上の置換基（例えば、1～4個の置換基、1～3個の置換基、または1個の置換基で置換（「置換アルキレンブリッジ」）される。アルキレンブリッジの例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、およびn-ブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0118】

「窒素含有ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の窒素原子を含有する単環式芳香族複素環基を指す。例示的な窒素含有ヘテロアリアル基としては、ピロリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、アゼピニル、アゾシニル、ジチアジニル、およびオキサジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0119】

化合物または化合物上に存在する基を説明するために使用される場合、「ヘテロ」とは、化合物または基中の1つ以上の炭素原子が、窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子によって置換されていることを意味する。ヘテロは、例えば、1～5個、特に1～3個のヘテロ原子を有するアルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクリル、アリアル、例えば、ヘテロアリアル、シクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなどの上述のヒドロカルビル基のいずれかに適用され得る。

【0120】

10

20

30

40

50

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香族環系において3～10個の環炭素原子（「C<sub>3-10</sub>カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子（「C<sub>3-8</sub>カルボシクリル」）を有する。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子（「C<sub>3-6</sub>カルボシクリル」）を有する。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子（「C<sub>3-6</sub>カルボシクリル」）を有する。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子（「C<sub>5-10</sub>カルボシクリル」）を有する。例示的なC<sub>3-6</sub>カルボシクリル基としては、シクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なC<sub>3-8</sub>カルボシクリル基としては、前述のC<sub>3-6</sub>カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）、シクロオクテニル（C<sub>8</sub>）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C<sub>7</sub>）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C<sub>8</sub>）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なC<sub>3-10</sub>カルボシクリル基としては、前述のC<sub>3-8</sub>カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（C<sub>9</sub>）、シクロノネニル（C<sub>9</sub>）、シクロデシル（C<sub>10</sub>）、シクロデセニル（C<sub>10</sub>）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C<sub>9</sub>）、デカヒドロナフタレニル（C<sub>10</sub>）、スピロ[4.5]デカニル（C<sub>10</sub>）などが挙げられるが、これらに限定されない。前述の例が示すように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環式系（「二環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系を含有し、飽和であるか、または部分的に不飽和であることができる。「カルボシクリル」はまた、環系を含み、本明細書で定義されるカルボシクリル環は、結合点がカルボシクリル環上にある、1つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、そのような場合、炭素の数は、炭素環系中の炭素の数を指定し続ける。別段の指定がない限り、カルボシクリル基の各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換カルボシクリル」）であるか、1個以上の置換基で置換（「置換カルボシクリル」）される。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換C<sub>3-10</sub>カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換C<sub>3-10</sub>カルボシクリルである。

#### 【0121】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基（「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」）である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子（「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子（「C<sub>3-6</sub>シクロアルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子（「C<sub>5-6</sub>シクロアルキル」）を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子（「C<sub>5-10</sub>シクロアルキル」）を有する。C<sub>5-6</sub>シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）およびシクロヘキシル（C<sub>5</sub>）が挙げられる。C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基の例としては、前述のC<sub>5-6</sub>シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（C<sub>3</sub>）およびシクロブチル（C<sub>4</sub>）が挙げられる。C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基の例としては、前述のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）が挙げられる。別段の指定がない限り、シクロアルキル基の各例は、独立して、非置換（「非置換シクロアルキル」）であるか、または1つ以上の置換基で置換（「置換シクロアルキル」）される。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C<sub>3-10</sub>シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C<sub>3-10</sub>シクロアルキルである。

#### 【0122】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」とは、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原

子を有する3～10員の非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される（「3～10員のヘテロシクリル」）。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、結合点は、価数が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系のいずれかであり得、飽和であり得るか、または部分的に不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、1個以上のヘテロ原子を1つまたは両方の環に含むことができる。「ヘテロシクリル」はまた、環系を含み、本明細書で定義されるヘテロシクリル環は、1つ以上のカルボシクリル基と縮合し、結合点がカルボシクリル環もしくはヘテロシクリル環のいずれか、または環系上にあり、本明細書で定義されるヘテロシクリル環は、1つ以上のアリアル基もしくはヘテロアリアル基と縮合し、結合点がヘテロシクリル環上にあり、そのような場合、環員の数は、ヘテロシクリル環系中の環員の数を指定し続ける。別段の指定がない限り、ヘテロシクリルの各例は、独立して、任意選択的に置換されており、すなわち、非置換（「非置換ヘテロシクリル」）であるか、1個以上の置換基で置換（「置換ヘテロシクリル」）される。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換3～10員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換3～10員のヘテロシクリルである。

#### 【0123】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

#### 【0124】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基としては、アジリジン、オキシラニル、チオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基としては、アゼチジン、オキセタニル、およびチエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジン、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、ジオキサニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンが挙げられるが、これらに限定されない。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ペリジン、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジン、およびチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、ピペラジン、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルが挙げら

れるが、これらに限定されない。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基としては、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルが挙げられるが、これらに限定されない。C<sub>6</sub>アリール環（本明細書では5, 6二環式複素環とも称される）に縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンズオキサゾリノニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリール環（本明細書では6, 6二環式複素環とも称される）に縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0125】

「アルコキシ」は、-OR<sup>29</sup>基を指し、R<sup>29</sup>は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。特にアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、および1, 2-ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ基、すなわち、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ基である。さらなる特定のアルコキシ基は、1~4個の炭素原子を有する。

#### 【0126】

ある特定の実施形態において、R<sup>29</sup>は、アミノ、置換アミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、4~10員ヘテロシクリル、ハロゲン、5~10員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-、およびアリール-S(O)<sub>2</sub>-からなる群から選択される、1個以上の置換基、例えば、1~5個の置換基、および特に1~3個の置換基、特に1個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5~10員ヘテロアリール)、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル)、および-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(4~10員ヘテロシクリル)が挙げられるが、これらに限定されず、式中、tは0~4の整数であり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換され得る。特定の例示的な「置換アルコキシ」基は、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>Ph、-OCH<sub>2</sub>-シクロプロピル、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、および-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>である。

#### 【0127】

「ハロアルコキシ」は、酸素ブリッジ（アルコールラジカルの酸素）を介して結合された本明細書で定義されるハロアルキル基を指す。

#### 【0128】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ(F)、クロル(Cl)、ブromo(Br)およびヨード(I)を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

#### 【0129】

「ハロアルキル」は、アルキル基が1つ以上のハロゲンで置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、ジブromoエチル、トリブromoメチル、テトラフルオロエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0130】

本明細書で定義されるアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意選択的に置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリール、または「置

10

20

30

40

50

換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基)。一般に、「置換」という用語は、「任意選択的に」という用語の前に付されているか否かにかかわらず、基上に存在する少なくとも1つの水素(例えば、炭素または窒素原子)が許容置換基、例えば置換時に安定した化合物、例えば再配列、環化、除去、または他の反応などにより変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置換されることを意味する。別段の指示がない限り、「置換」基は、基の1つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が置換されている場合、置換基は、各位置で同一であるか、または異なるかのいずれかである。「置換」という用語は、安定した化合物の形成をもたらす、本明細書に記載される置換基のいずれかを含む、有機化合物のすべての許容される置換基での置換を含むように企図される。本発明は、安定した化合物に到達するために、任意のおよびすべてのそのような組み合わせを企図する。本発明の目的のため、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たし、安定部分の形成をもたらす、本明細書に記載される任意の好適な置換基を有し得る。

#### 【0131】

例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{1-10}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ カルボシクロイル、3～14員ヘテロシクロリル、 $\text{C}_{6-14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクロリル、ヘテロシクロリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個の $\text{R}^{\text{dd}}$ 基で置換されるか、または炭素原子上の2個のジェミナル水素が、基 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 、もしくは $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ で置換され、

$\text{R}^{\text{aa}}$ の各例は、独立して、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{1-10}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ カルボシクロリル、3～14員ヘテロシクロリル、 $\text{C}_{6-14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の $\text{R}^{\text{aa}}$ 基が結合して、3～14員ヘテロシクロリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクロリル、ヘテロシクロリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $\text{R}^{\text{dd}}$ 基で置換され、

$\text{R}^{\text{bb}}$ の各例は、独立して、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}($

10

20

30

40

50

$=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の $R^{bb}$ 基が結合して、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{dd}$ 基で置換され、

10

$R^{cc}$ の各例は、独立して、水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の $R^{cc}$ 基が結合して、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{dd}$ 基で置換され、

$R^{dd}$ の各例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5個の $R^{gg}$ 基で置換されるか、または2個のジェミナル $R^{dd}$ 置換基が結合して、 $=O$ もしくは $=S$ を形成することができ、

20

30

$R^{ee}$ の各例は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、および3～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクロイル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{gg}$ 基で置換され、

40

$R^{ff}$ の各例は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、および5～10員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の $R^{ff}$ 基が結合して、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の $R^{gg}$ 基で置換され、

各例の $R^{gg}$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-ON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-N$

50

$H_2(C_{1-6}\text{アルキル})^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}\text{アルキル})(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-SS(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})C(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHOSO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-SO_2OC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-OSO_2C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-SOC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-Si(C_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-6}\text{ハロアルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $C_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 $C_{3-10}\text{カルボシクロイル}$ 、 $C_{6-10}\text{アリール}$ 、 $3\sim10\text{員ヘテロシクリル}$ 、 $5\sim10\text{員ヘテロアリール}$ であるか、または2つのジェミナルR<sup>8</sup>置換基が結合して、=Oもしくは=Sを形成することができ、X<sup>-</sup>は、対イオンである。

#### 【0132】

##### 他の定義

「薬学的に許容される」とは、米国以外の国における連邦政府の規制機関、州政府、または対応する機関によって承認または承認できること、または動物、より具体的にはヒトで使用するために米国薬局方または他の一般に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

#### 【0133】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は無毒性であり、無機または有機酸付加塩および塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩としては、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で形成された酸付加塩、または酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カルボン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-シクロエン-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸で形成された酸付加塩、あるいは(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置換されるか、または例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基によって配位結合される場合に形成される塩が挙げられる。塩としてはさらに、例としてのみ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモ

ニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ、化合物が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などのような無毒性の有機酸または無機酸の塩が挙げられる。「薬学的に許容されるカチオン」という用語は、酸性官能基の許容されるカチオン対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどによって例示される。例えば、Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66 (1): 1-79を参照されたい。

#### 【0134】

「薬学的に許容される担体」は、対象にまたは対象に投与することができる薬学的に許容される材料である組成物、担体、希釈剤、および試薬を指す。薬学的に許容される担体は、主題の薬剤をある臓器、または身体の一部から別の臓器、または身体の一部に運ぶ、または輸送することに関与し得る。担体は、固体、半固体、または液体希釈剤、クリーム、またはカプセルの形態であり得る。活性成分は、薬学的に許容され、活性成分と適合性であり、本明細書に記載の治療方法に使用するのに好適な量の賦形剤と混合され得る。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど、およびこれらの組み合わせである。

#### 【0135】

投与が企図される「対象」としては、ヒト対象（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児対象（例えば、乳児、子供、青年）もしくは成人対象（例えば、若年成人、中年成人もしくは高齢成人））、および／または非ヒト動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、牛、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、および／もしくはイヌなどの哺乳動物が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、非ヒト動物である。

#### 【0136】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも称される）である。酸素保護基としては、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は、本明細書に定義されるとおりである。酸素保護基は、当該技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

#### 【0137】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル(MOM)、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、ベンジル(Bn)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、t-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPs)、メタンスルホネート(メシレート)、およびトシレート(Ts)が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0138】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、アミノ保護基（本明細書では、窒素保護基とも称される）である。アミノ保護基としては、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR$

$C^c$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ カルボシクロイル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6-14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリール基が挙げられるが、これに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の $R^{dd}$ 基で置換され、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 、および $R^{dd}$ は、本明細書に定義されるとおりである。アミノ保護基は、当該技術分野において周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

10

#### 【0139】

例示的なアミノ保護基としては、ホルムアミドおよびアセトアミドが挙げられるが、これらに限定されないアミド基（例えば、 $-C(=O)R^{aa}$ ）、9-フルオレニルメチルカルバメート（Fmoc）、 $t$ -ブチルカルバメート（BOC）、およびベンジルカルバメート（Cbz）が挙げられるが、これらに限定されないカルバメート基（例えば、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）、 $p$ -トルエンスルホンアミド（Ts）、メタンスルホンアミド（Ms）、および $N$ -[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン（SEM）が挙げられるが、これらに限定されないスルホンアミド基（例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0140】

疾患、障害、および状態は、本明細書では同義的に使用される。

20

#### 【0141】

本明細書で使用される場合、および別段の指定がない限り、「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、対象が特定の疾患、障害もしくは状態に罹患している間に生じる、疾患、障害もしくは状態の重症度を低減させる、または疾患、障害もしくは状態の進行を遅延させる、または遅らせる作用を企図する。代替的实施形態では、本発明は、対象が特定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に、予防剤としての本発明の化合物の投与を企図する。

#### 【0142】

一般に、化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者に理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、ならびに対象の年齢、体重、健康、および状態などの要因に応じて変化し得る。有効量は、治療的および予防的治療を包含する。

30

#### 【0143】

本明細書で使用する場合、および別段の指定がない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害もしくは状態の治療において治療上の利点をもたらすか、または疾患、障害もしくは状態に関連する1つ以上の症状を遅延または最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、疾患、障害または状態の治療において治療上の利点をもたらす、単独でまたは他の治療と組み合わせた治療薬の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善するか、疾患もしくは状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避するか、または別の治療薬の治療有効性を増強する量を包含することができる。

40

#### 【0144】

本明細書で使用する場合、および別段の指定がない限り、化合物の「予防有効量」は、疾患、障害もしくは状態、または疾患、障害もしくは状態に関連する1つ以上の症状を予防するのに十分な量、またはその再発を予防するのに十分な量である。予防有効量の化合物は、疾患、障害または状態の予防における予防的利点をもたらす、単独でまたは他の薬剤と組み合わせた治療薬の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防を改善するか、または別の予防薬の予防有効性を増強する量を包含することができる。

#### 【0145】

本明細書で使用する場合、および別段の指定がない限り、「薬物動態」は、薬物の体

50

内吸収、分布、代謝、および排泄の研究として定義され得る。「薬物動態」はまた、薬物と身体との、その吸収、分布、代謝、および排泄の観点からの特徴的な相互作用、または薬物が身体に取り込まれ、移動し、および身体から排除される方法に関する薬理学の分岐として定義することもできる。

#### 【実施例】

##### 【0146】

本明細書に記載される本発明がより完全に理解され得るように、以下の実施例が記載される。本出願に記載される合成および生物学的実施例は、本明細書に提供される化合物、薬学的組成物、および方法を例示するために提供され、それらの範囲を限定するものとしていかなる形でも解釈されるべきではない。

##### 【0147】

#### 材料および方法

本明細書に提供される化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解されよう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者が日常的な最適化によって決定することができる。

##### 【0148】

加えて、当業者に明らかなように、特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防止するために、従来の保護基が必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択、ならびに保護および脱保護のための好適な条件は、当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基、およびそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 に記載されており、その中で引用されている参考文献である。

##### 【0149】

本明細書に提供される化合物は、既知の標準的な手順によって単離および精製され得る。そのような手順としては、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、HPLC、または超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）が挙げられるが、これらに限定されない。以下のスキームは、本明細書に列挙されている代表的なピペリジンの調製に関する詳細とともに提示される。本明細書に提供される化合物は、有機合成の当業者によって、既知または市販の出発物質および試薬から調製され得る。本明細書に提供される鏡像異性体／ジアステレオ異性体の分離／精製に使用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALPAK（登録商標）AD-10、CHIRALCEL（登録商標）OB、CHIRALCEL（登録商標）OB-H、CHIRALCEL（登録商標）OD、CHIRALCEL（登録商標）OD-H、CHIRALCEL（登録商標）OF、CHIRALCEL（登録商標）OG、CHIRALCEL（登録商標）OJ、およびCHIRALCEL（登録商標）OKが挙げられるが、これらに限定されない。

##### 【0150】

本明細書で報告される<sup>1</sup>H-NMR（例えば、約0.5～約10 ppmのδ（ppm）間の領域について）は、化合物のNMRスペクトル（例えば、例示的なピーク積分）の例示的な解釈であると理解されるであろう。

##### 【0151】

LCMS/LC ELS Dの例示的な一般的な方法：30-90 AB\_2分Lcm.（移動相：水中の1.5 mL/4 LのTFA（溶媒A）およびアセトニトリル中の0.75 mL/4 LのTFA（溶媒B）、0.9分にわたって溶出勾配30%～90%（溶媒B）を使用し、1.2 mL/分の流速で、90%で0.6分間保持した。カラム：Xtimate C18 2.1\*30mm（3 μm）、波長：UV 220 nm、カラム温度：50 °C、MSイオン化：ESI、検出器：PDA&ELS D）

## 【0152】

## 略称

ACN：アセトニトリル；AcOKまたはKOAc：酢酸カリウム；AUC：曲線下面積；sec-BuLi：sec-ブチリチウム；BSA：ビス（トリメチルシリル）アセトアミド；BuOH：ブタノール；BPO：ベンゾイルペルオキシド；n-BuLi：n-ブチリチウム；CAN：硝酸セリウムアンモニウム；CYP46A1：コレステロール24-ヒドロキシラーゼ；DIPEAまたはDIEA：ジイソプロピルエチルアミン；DEA：ジエタノールアミン；DME：ジメトキシエタン；DMF：ジメチルホルムアミド；DCM：ジクロロメタン；DMA：ジメチルアセトアミド；DIPA：ジイソプロピルアミン；DMSO：ジメチルスルホキシド；EDCI：1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；EtOH：エタノール；EtOAc：エチルアセテート；HATU：1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート；HBSS：ハンクス平衡塩類溶液；HOBt：ヒドロキシベンゾトリアゾール；HSS：高カシリカ；IPA：イソプロピルアルコール；LC：液体クロマトグラフィー；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；MeOD：重水素化メタノール；MeCN：アセトニトリル；MS：質量分析；MDCK：メイディンダービーイヌ腎臓細胞；MDR1：多剤耐性変異；MeOH：メタノール；NADPH：ジヒドロニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスファート；NBS：N-ブロモスクシンイミド；NMR：核磁気共鳴；i-Pr<sub>2</sub>O：ジイソプロピルエーテル；Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）；Pd(OAc)<sub>2</sub>：酢酸パラジウム（II）；Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>：（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物；PE：石油エーテル；PET：ポリエチレン膜；PK：薬物動態学；PO：経口的；RFU：相対蛍光単位；TEA：トリエチルアミン；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；TQ：トリプル四重極；UPLC：ウルトラパフォーマンス液体クロマトグラフィー。

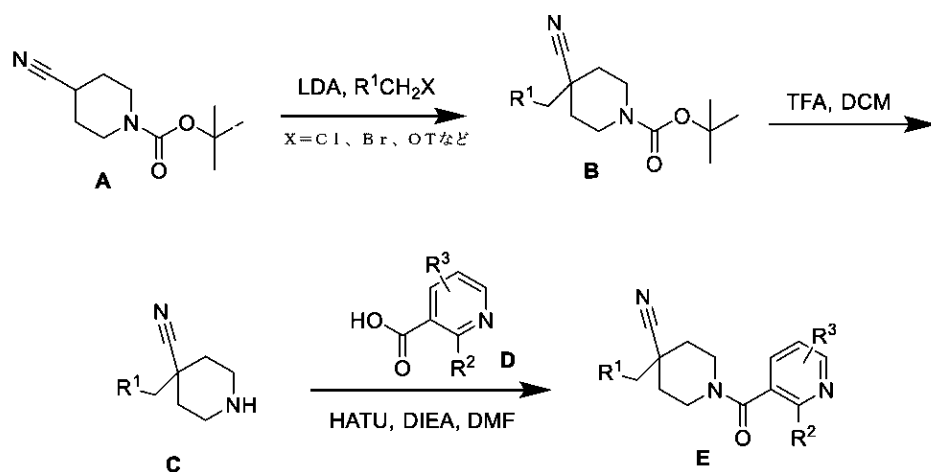
## 【0153】

## 実施例1．一般的な合成スキーム

本発明の化合物は、スキーム1および2に概説される以下の方法に従って調製することができる。スキーム1に例示されるように、保護された4-シアノピペリジンAを、LDAなどの立体障害された塩基で処理し、続いて、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジル（またはトシレート）を添加して、4,4-二置換保護されたピペリジンBを得ることができる。ピペリジンCを得るための脱保護、および酸Dとの後続のアミドカップリングは、本発明の標的化合物Eを提供する。

## 【化41】

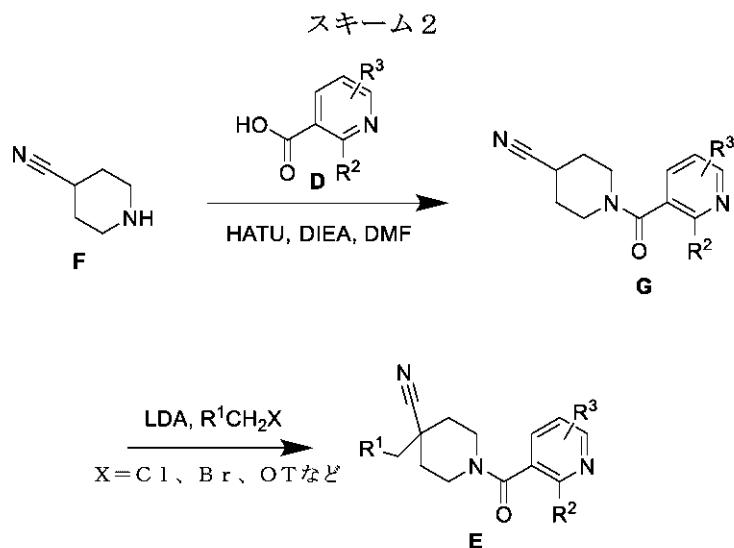
スキーム1



## 【0154】

代替的に、スキーム2に示されるように、4-シアノピペリジンFと酸DとのアミドカップリングによりアミドGを得る。LDAなどの立体障害された塩基でシアノピペリジンGを処理し、続いてハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジル（またはトシレート）を添加することによるアミドGのアルキル化反応は、標的化合物Eを提供する。

## 【化42】



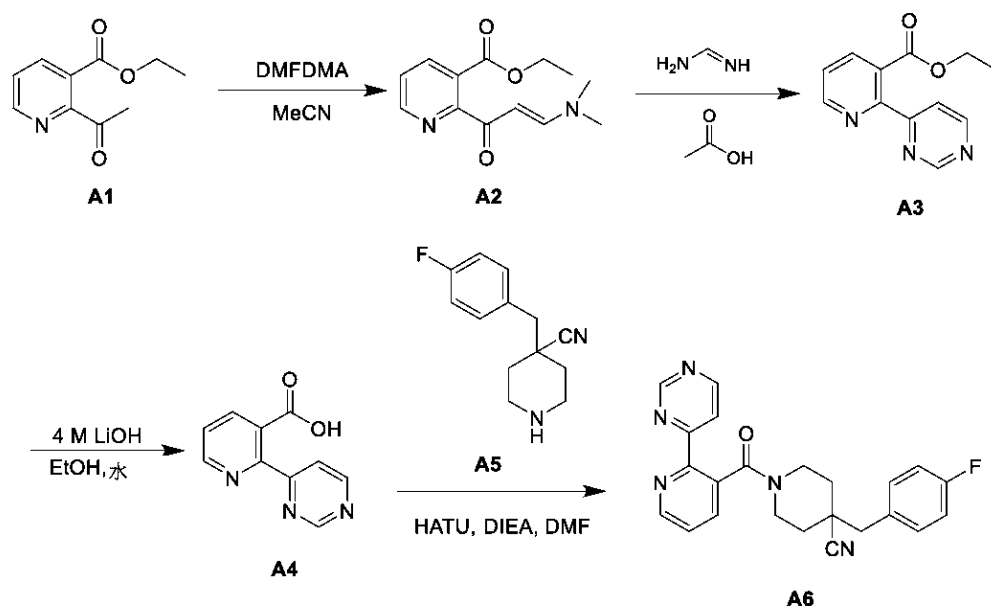
10

20

## 【0155】

実施例2. 4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A6)の合成

## 【化43】



30

40

## A2の合成

MeCN (27 mL) 中のエチル 2-アセチルニコチネート (2.7 g、13.9 mmol) の溶液に、DMF-DMA (27 mL) を25℃で、1回で添加した。混合物を85℃で2時間攪拌し、溶液を得た。反応混合物を濃縮して、エチル(E)-2-(3-(ジメチルアミノ)アクリロイル)ニコチネート(3.3 g)を油として得、次のステップに直接使用した。

## 【0156】

50

## A 3 の合成

*n*-BuOH (30 mL) 中のエチル (E)-2-(3-(ジメチルアミノ) アクリロイル) ニコチネート (3.3 g、13.3 mmol) および酢酸 (9.96 g、166 mmol) の溶液に、DIPEA (30 mL) を 25℃で、1回で添加した。混合物を 120℃で 40 時間攪拌し、溶液を得た。残渣を水 (50 mL) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> (18 mL) 中に注いだ。水相を EtOAc (3×20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE 中の 0~30% の EtOAc) により精製し、エチル 2-(ピリミジン-4-イル) ニコチネート (2.3 g) を赤色油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.29–9.12 (m, 1H), 9.01–8.86 (m, 1H), 8.83–8.68 (m, 1H), 8.17–7.94 (m, 2H), 7.58–7.38 (m, 1H), 4.34–4.20 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。

【0157】

## A 4 の合成

THF (10 mL) および MeOH (10 mL) 中のエチル 2-(ピリミジン-4-イル) ニコチネート (2.3 g 10.0 mmol) および LiOH·H<sub>2</sub>O (629 mg、15.0 mmol) の懸濁液を 25℃で 2 時間攪拌し、懸濁液を得た。混合物を濃縮し、残渣を真空乾燥オーブン内で、70℃で 2 時間、次いで 100℃で 10 分間乾燥させ、2-(ピリミジン-4-イル) ニコチン酸 (2.48 g) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.16–9.03 (m, 1H), 8.84–8.72 (m, 1H), 8.55–8.41 (m, 1H), 7.97–7.84 (m, 1H), 7.76–7.67 (m, 1H), 7.44–7.32 (m, 1H)。

【0158】

## A 5 の合成

ステップ 1. THF (4 mL) 中の DIPEA (642 mg、6.3 mmol) の溶液に、*n*-BuLi (2.53 mL、ヘキサン中の 2.5 M、6.3 mmol) を -70℃で添加した。混合物を 0℃に温め、1 時間攪拌した。この冷たい (0℃) LDA 溶液に、THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.33 g、6.3 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌した。次いで、1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン (1 g、5.3 mmol) を添加し、混合物を 75℃で 5 時間攪拌し、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、固体として生成物 2 g を得た。残渣を、0~30% の EtOAc および PE の勾配溶出を使用してシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (1.6 g、収率 80%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26–7.19 (m, 2H), 7.03 (t), 4.25–4.05 (m, 2H), 3.10–2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.87–1.77 (m, 2H), 1.55–1.42 (m, 11H)。

【0159】

ステップ 2. DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.9 mmol) の溶液に、TFA (527 mg、4.7 mmol) を添加した。反応物を 10℃で 3 時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 mL) を添加して、pH を 8 に調整し、水層を DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (200 mg、99%) を油として得た。

【0160】

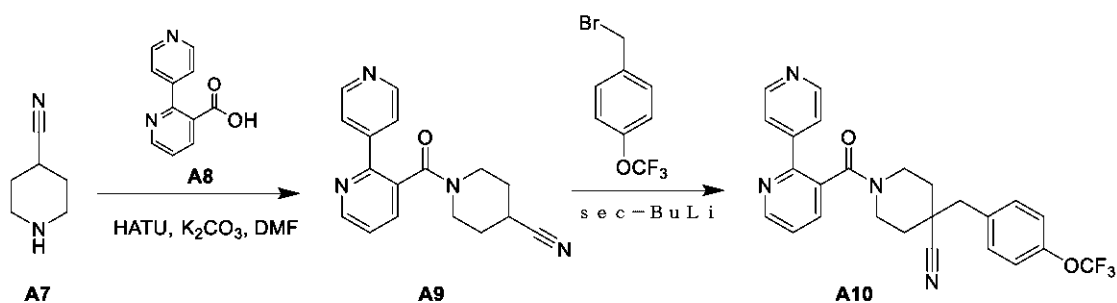
## A 6 の合成

DMF (5 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (138 mg、0.7 mmol) の溶液に、0℃で、HATU (208 mg、0.5 mmol) および DIPEA (176 mg、1.4 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、次いで、DMF (3 mL) 中の 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (100 mg、0.5 mmol) の溶液を添加した。反応物を 10℃で 2 時間攪拌し、次いで、重複反応物と合わせた。水 (30 mL) を添加し、水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10/1) による精製により、160 mg の油を得、これを分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150\*25 5 μm。条件; 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 25、終了 B: 55、25 mL/分の流速によってさらに精製し、4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (118.8 mg、収率 32%) を固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, t=80℃) δ<sub>H</sub> 9.10 (s, 1H), 8.97 (d), 8.79 (t), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H)。LC-ELSD/MS 純度 ≥ 99%、C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 402 に対する MS ESI 計算値、実測値 402。

【0161】

実施例 3. 1-( [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル) -4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A10) の合成

【化 44】



#### A9 の合成

THF (10.6 mL) および DMF (106 mL) の混合物中のピペリジン-4-カルボニトリルトリフルオロ酢酸 (2.37 g、10.6 mmol) およびリチオ [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボキシレート (2.2 g、10.6 mmol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (4.39 g、31.8 mmol) を 1 回で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで HATU (4.22 g、11.1 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌を続けた。混合物を EtOAc (250 mL) で希釈し、ガラス綿を通して濾過し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー、ISCO 2×60 g C-18 シリカ、溶媒: 溶媒 A: 水中の 0.1% の炭酸アンモニウム、溶媒 B (アセトニトリル)、10% の MeCN (3 CV)、10%~50% の MeCN (5 CV)、50% の MeCN (3 CV) で精製した。生成物を含む画分を合わせて凍結乾燥し、1-{ [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル } ピペリジン-4-カルボニトリル (2.33 g、7.97 mmol、収率 75%) を発泡体として得た。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値 293.2、実測値 293.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.78 (d, 1H); 8.69 (m; 2H); 7.93-7.87 (m; 1H); 7.54-7.60 (m; 3H); 3.88 (s; 1H); 3.2 (m; 1H); 3.12 (m; 0.5H); 2.79 (s; 2H); 2.8 (s; 0.5); 1.9-1.5 (

m; 3 H); 1.3 (m; 1 H); 0.66 (s; 0.4 H)。

【0162】

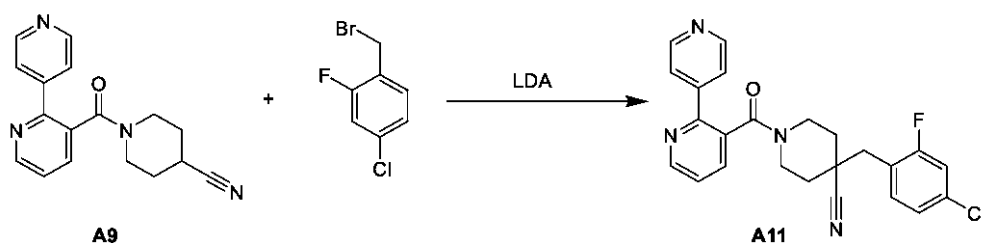
A10の合成

THF (1.97 mL) 中の1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル} ピペリジン-4-カルボニトリル (116.2 mg、396 μmol) の溶液に、-78℃で sec-BuLi (シクロヘキサン中1.4 M、367 μL、514 μmol) を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。固体1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (131 mg、514 μmol) を1回で添加し、反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで室温に温め、一晚攪拌した。水を添加し、混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、勾配溶出を使用して12 gのC18逆相カラムで精製した。溶媒Aは、水中0.1%の炭酸アンモニウムであり、溶媒Bは、アセトニトリルであり、勾配は、20%溶媒B (5分)、20%~100%溶媒B (15分)、および100%溶媒B (5分) であり、生成物 (30 mg、77 μmol、17.4%、90%) を固体として得た。材料をHPLCによりさらに精製し、1- ([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (11.2 mg、32 μmol、収率7.2%) を固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値467.2、実測値467.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.79 (m; 2 H); 8.66 (s; 1 H); 7.92 (s; 1 H); 7.79 (s; 1 H); 7.66 (s; 1 H); 7.60 (s; 1 H); 7.38 (s; 1 H); 7.25 (m; 3 H); 4.69 (s; 1.2 H); 3.4 (m, 0.4 H); 3.11 (s; 0.8 H); 2.94 (s; 1.7 H); 2.72 (m; 1.7 H); 2.57 (m; 0.6 H); 1.91 (d; 1 H); 1.63 (s; 1 H); 1.45 (s; 0.5 H); 1.29 (s; 0.6 H); 0.10 (s; 0.5 H)。

【0163】

実施例4. 1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル (A11) の合成

【化45】



THF (1.32 mL) 中の1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル} ピペリジン-4-カルボニトリル (116 mg、396 μmol) の溶液に、-78℃でTHF (217 μL、435 μmol) 中の2 MのLDAを添加し、反応混合物を30分間攪拌した。1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン (56.6 μL、407 μmol) を1回で添加し、反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで室温に温め、一晚攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、勾配溶出を使用して12 gのC18逆相カラムで精製した。溶媒Aは、水中0.1%の炭酸アンモニウムであり、溶媒Bは、アセトニトリルであり、勾配は、20%溶媒B (5分)、20%~100%溶媒B (15分)、および100%溶媒B (5分) であり、生成物 (55 mg、純度90%) を固体として得た。材料をHPLCによりさらに精製し、1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル (35 mg、80.4 μmol、収率20%、純度99%) を固体として得た。LCMS (ESI): [

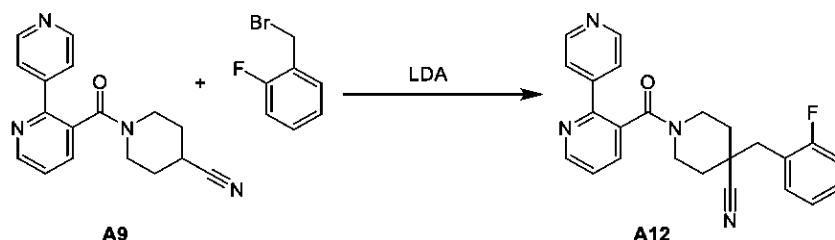
$M+H]^+$  計算値 435.1、437.1、実測値 435.1、437.1。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.80 (dd; 1H); 8.73 (m; 2H); 7.91 (m; 1H); 7.77 (s; 1H); 7.66 (s; 1H); 7.60 (t; 1H); 7.30 (m; 1H); 7.17–7.22 (m; 2H); 4.70 (s; 1.2H); 3.39 (s; 0.5H); 3.11 (m; 0.6H); 2.96 (s; 1.5H); 2.60–2.76 (m; 2.2H); 1.93 (s; 1H); 1.66 (m; 1.2H); 1.47 (m; 0.6H); 1.27 (s; 0.6H); 0.18 (s; 0.5H)。

【0164】

実施例 5. 1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル (A12) の合成

10

【化 46】



20

THF (1.14 mL) 中の 1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル} ピペリジン-4-カルボニトリル (100 mg、342  $\mu$ mol) の溶液に、 $-78^\circ C$  で LDA (THF 中 2 M、188  $\mu$ L、376  $\mu$ mol) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで 1-(ブromoメチル)-2-フルオロベンゼン (66.5 mg、352  $\mu$ mol) を 1 回で添加し、 $-78^\circ C$  で 2 時間攪拌を続け、次いで室温に温め、一晚攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、固体を濾過によって除去し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、勾配溶出を使用して 12 g の C18 逆相カラムで精製した。溶媒 A は、水中 0.1% の炭酸アンモニウムであり、溶媒 B は、アセトニトリルであり、勾配は、20% 溶媒 B (5 分)、20%~100% 溶媒 B (15 分)、および 100% 溶媒 B (5 分) であり、生成物 (50 mg、純度 90%) を固体として得た。材料を HPLC によりさらに精製し、1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(2-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル (20 mg、49.9  $\mu$ mol、収率 14.7%、純度 99%) を固体として得た。LCMS (ESI):  $[M+H]^+$  計算値 401.2、実測値 401.2。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.80 (d; 1H); 8.69 (m; 2H); 7.91 (m; 1H); 7.77 (s; 1H); 7.66 (s; 1H); 7.60 (s; 1H); 7.30–7.33 (br; 2H); 7.07–7.16 (m; 2H); 4.70 (br; 1.2H); 3.10 (m; 0.7H); 2.97 (s; 1.6H); 2.73 (m; 1.6H); 2.62–2.65 (m; 0.8H); 1.93 (s; 1.2H); 1.76 (s; 0.4H); 1.66 (s; 0.7H); 1.48 (d; 0.6H); 1.29 (s; 0.6H); 0.22 (s; 0.5H)。

30

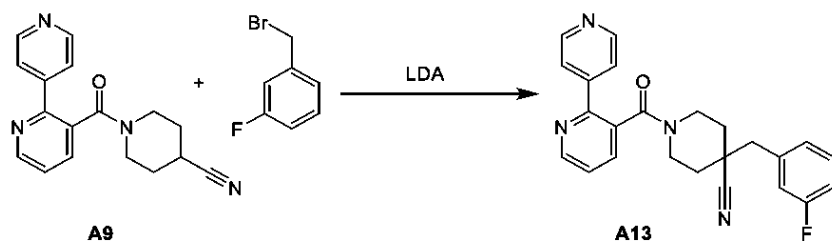
40

【0165】

実施例 6. 1- {[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(3-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル (A13) の合成

50

## 【化 4 7】

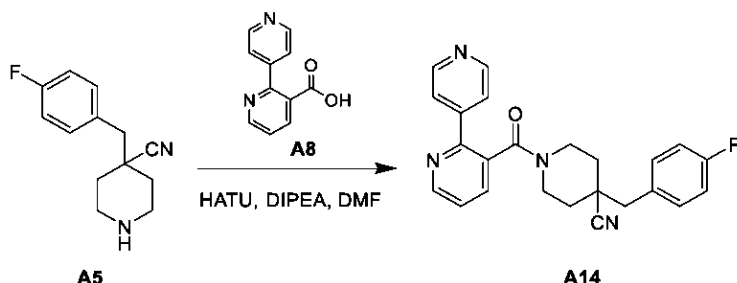


THF (1.14 mL) 中の 1- { [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル} ピペリジン-4-カルボニトリル (100 mg、342  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で LDA (THF 中 2 M、188  $\mu\text{L}$ 、376  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、反応混合物を 30 分間撹拌した。1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (43.1  $\mu\text{L}$ 、352  $\mu\text{mol}$ ) を 1 回で添加し、反応混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間撹拌し、次いで室温に温め、一晚撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、固体を濾過によって除去し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、勾配溶出を使用して 12 g の C18 逆相カラムで精製した。溶媒 A は、水中 0.1% の炭酸アンモニウムであり、溶媒 B は、アセトニトリルであり、勾配は、20% 溶媒 B (5 分)、20% ~ 100% 溶媒 B (15 分)、および 100% 溶媒 B (5 分) であり、生成物 (50 mg、純度 90%) を固体として得た。HPLC によりさらに精製し、1- { [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル} -4- [ (3-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル (15 mg、37.4  $\mu\text{mol}$ 、収率 11%、純度 99%) を固体として得た。LCMS (ESI):  $[M+H]^+$  計算値 401.1、実測値 401.2。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.80 (m; 1H); 8.75–8.66 (m; 2H); 7.93 (s; 1H); 7.77 (s; 1H); 7.66 (s; 1H); 7.60 (s; 1H); 7.33 (m; 1H); 7.03 (s; 3H); 4.69 (s; 1.2H); 3.4 (s; 0.5H); 3.1 (m; 0.6H); 2.92 (m; 1.5H); 2.73 (s; 1.5H); 2.68 (m; 0.6H); 1.91 (d; 1H); 1.62 (m; 1.3H); 1.41 (m; 0.5H); 1.28 (m; 0.5H); 0.01 (m; 0.5H)。

## 【0166】

実施例 7. 1- ( [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル) -4- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A14) の合成

## 【化 4 8】



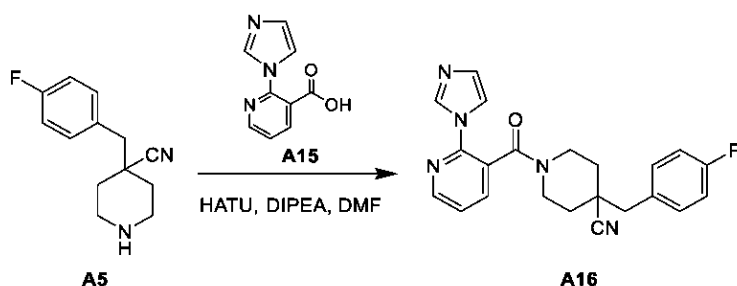
4- [ (4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (0.39 mmol)、[2, 4'-ビピリジン] -3-カルボン酸二塩酸塩 (0.47 mmol)、および HATU (0.51 mmol) を、窒素下で DMF (3 mL) に溶解し、DIPEA (3.13 mmol) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。混合物を EtOAc 中に取り込み、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和、 $\text{NaHCO}_3$  飽和、および塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2% ~ 10% の MeOH / DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を 30% アセトニトリル / 水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、1- ( [2, 4'-ビピリジン] -3-カ

ルボニル) - 4 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリルを固体として得た (45 mg、収率 28%)。LCMS (ESI):  $[M+H]^+$  計算値 401.2、実測値 401.2。 $^1H$  NMR, (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 回転異性体の混合物: 8.79 (d; 1H); 8.75 (s; 1H); 8.66 (s; 1H); 7.90 (s; 1H); 7.60 (d, 2H); 7.55 (s; 2H); 7.27 (s; 1H); 7.16 (t; 3H); 4.51 (t; 1H); 3.34 (s; 0.5H); 3.18 (d; 0.5H); 2.98 (t; 0.5H); 2.88 (s; 1H); 2.79 (t; 0.5H); 2.66 (t; 1H); 2.55 (s; 0.5H); 1.81-1.82 (m; 0.5H); 1.64 (m; 1H); 1.52 (d, 0.5H); 1.40 (d; 0.5H); 1.23 (t; 0.5H); 0.14 (t; 0.5H)。

【0167】

実施例 8. 1 - (2 - (1H-イミダゾール-1-イル) ニコチノイル) - 4 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A16) の合成

【化 49】



4 - [(4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (0.39 mmol)、2 - (1H-イミダゾール-1-イル) ニコチン酸 (0.47 mmol)、および HATU (0.51 mmol) を、窒素下で DMF (3 mL) に溶解し、DIPEA (3.13 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc 中に取り込み、飽和  $NH_4Cl$ 、飽和  $NaHCO_3$  およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2% ~ 10% の MeOH / DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を 30% アセトニトリル / 水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、1 - (2 - (1H-イミダゾール-1-イル) ニコチノイル) - 4 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリルを固体として得た (106 mg、収率 70%)。LCMS (ESI):  $[M+H]^+$  計算値 390.2、実測値 390.2。 $^1H$  NMR, (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 回転異性体の混合物: 8.61 (dd, 1H); 8.21 (s; 1H); 7.84 (d, 1H); 7.61 (s; 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.18 (dd, 2H); 7.02 (t, 2H); 4.83 (d, 1H); 3.12 (d, 1.5H); 2.95 (t, 1H); 2.70 (d, 0.5H); 2.58 (d, 0.5H); 1.90 (d, 0.5H); 1.46 (m; 1.5H); 0.09 (m; 0.5H)。

【0168】

実施例 9. 1 - ([2, 3'-ビピリジン] - 3-カルボニル) - 4 - (4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A18) の合成

10

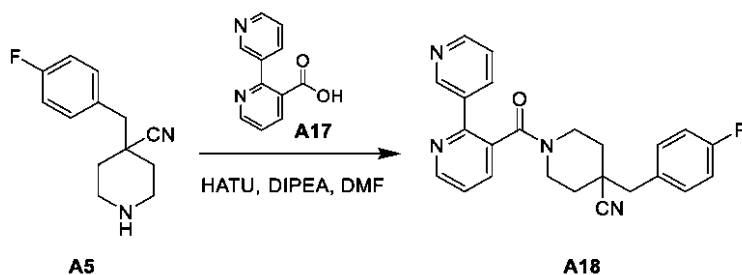
20

30

40

50

## 【化50】

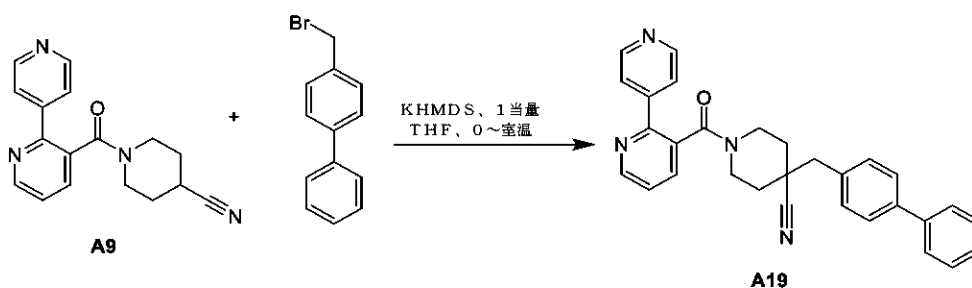


4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (0.39 mmol)、[2,3'-ビピリジン]-3-カルボン酸二塩酸塩 (0.47 mmol)、および HATU (0.51 mmol) を、窒素下で DMF (3 mL) に溶解し、DIPEA (3.13 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc 中に取り込み、飽和 NH<sub>4</sub>Cl、飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2%~10% の MeOH/DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を 30% アセトニトリル/水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、1-([2,3'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリルを固体として得た (125 mg、収率 80%)。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値 401.2、実測値 401.2。<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 回転異性体の混合物: 8.74-8.82 (m; 2H); 8.68 (m; 1H); 8.62 (m; 1H); 7.95 (m; 2H); 7.54 (m; 2H); 7.27 (m; 1H); 7.16 (d, 3H); 4.49 (m; 1H); 3.31 (m; 0.5H); 3.17 (d, 0.5H); 2.87 (m; 1.5H); 2.76 (t, 0.5H); 2.64 (m; 1H); 2.56 (d, 0.5H); 1.81 (t, 1H); 1.62 (m; 1H); 1.49 (d, 0.5H); 1.39 (d, 0.5H); 1.07 (m; 0.5H); -0.01 (t, 0.5H)。

## 【0169】

実施例 10. 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A19) の合成

## 【化51】



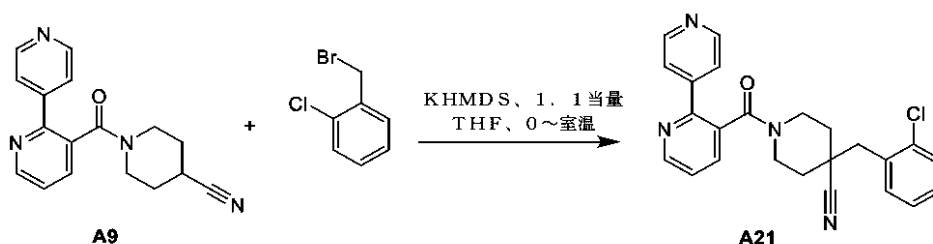
1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (0.34 mmol) を THF (10 mL) 中に溶解し、0℃ に冷却し、ヘキサメチルジシリザンカリウム (0.37 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで 4-(ブロモメチル)-1,1'-ビフェニル (0.41 mmol) を添加し、0℃ で 1 時間攪拌した。水および EtOAc を添加し、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2%~10% の MeOH/DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を 30% アセトニトリル/水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニ

ル) ピペリジン-4-カルボニトリルを固体として得た (73 mg、収率46%)。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値459.2、実測値459.3。<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 回転異性体の混合物: 8.76–8.79 (m, 2H); 8.66 (s, 1H); 7.97 (s, 0.5H); 7.90 (s, 0.5H); 7.78 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.57 (d, 5H); 7.42 (t, 2H); 7.24–7.34 (m, 3H); 4.69 (m, 2H); 3.38 (d, 0.5H); 3.25 (d, 0.5H); 3.10 (t, 0.5H); 2.94 (s, 1.5H); 2.73 (d, 1H); 2.56 (d, 0.5H); 1.94 (d, 1H); 1.65 (m, 2H); 1.45 (d, 0.5H); 1.29 (t, 0.5H); 0.12 (t, 0.5H)。

【0170】

実施例11. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A21) の合成

【化52】



1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (0.34 mmol) を THF (10 mL) 中に溶解し、0℃に冷却し、ヘキサメチルジシリザンカリウム (0.37 mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで1-(ブロモメチル)-2-クロロベンゼン (0.32 mmol) を添加し、0℃で1時間攪拌した。水および EtOAc を添加し、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2%~10% の MeOH/DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を30%アセトニトリル/水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリルを固体として得た (68 mg、収率48%)。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値417.1、実測値417.2。<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 回転異性体の混合物: 8.80 (dd, 1H); 8.70 (s, 2H); 7.98 (s, 0.5H); 7.90 (s, 0.5H); 7.78 (s, 1H); 7.66 (s, 0.5H); 7.60 (s, 1H); 7.40–7.42 (m, 1.5H); 7.27–7.29 (m, 2H); 4.71 (m, 1H); 3.39 (d, 0.5H); 3.24 (m, 0.5H); 3.12 (m, 1H); 2.94 (m, 0.5H); 2.85 (s, 1H); 2.81 (s, 0.5H); 2.73 (m, 0.5H); 1.91 (m, 1H); 1.71 (s, 0.5H); 1.50 (d, 0.5H); 1.35 (t, 0.5H); 0.32 (t, 0.5H)。

【0171】

実施例12. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A22)

10

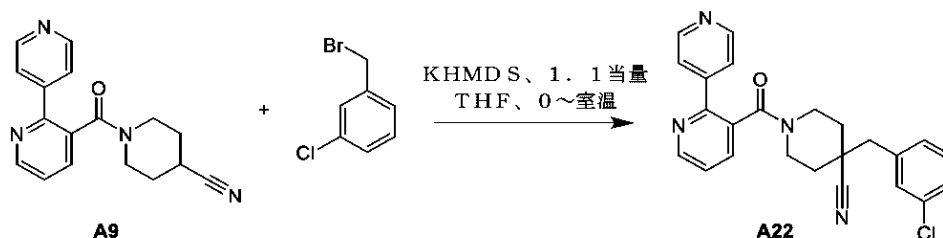
20

30

40

50

## 【化 5 3】

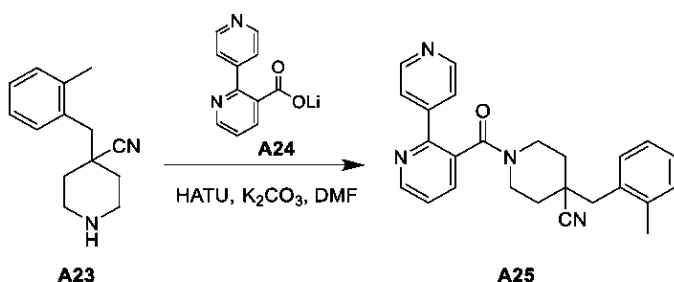


1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl) piperidine-4-carbonitrile (0.34 mmol) を THF (10 mL) 中に溶解し、0℃に冷却し、ヘキサメチルジシランカリウム (0.37 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、1-(bromomethyl)-3-chlorobenzene (0.32 mmol) を添加し、0℃で 1 時間攪拌した。水および EtOAc を添加し、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2%~10%の MeOH/DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を 30% アセトニトリル/水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、固体を得た (32 mg、収率 22%)。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値 417.1、実測値 417.2。<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 回転異性体の混合物: 8.80 (dd; 1H); 8.71 (d; 2H); 7.97 (m; 1H); 7.91 (m; 1H); 7.77 (s; 1H); 7.66 (br s; 1H); 7.60 (m; 1H); 7.31 (d; 2H); 7.21 (s; 1H); 7.11 (s; 1H); 4.69 (m; 1H); 3.39 (d; 0.5H); 3.25 (d; 0.5H); 3.10 (t; 0.5H); 2.90-2.98 (m; 1H); 2.69-2.75 (m; 1H); 2.54 (d; 0.5H); 1.91 (d; 1H); 1.71 (m; 0.5H); 1.62 (s; 0.5H); 1.40 (d; 0.5H); 1.28 (t; 0.5H); 0.07 (t; 0.5H)。

【0172】

実施例 13. 1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)-4-(2-methylbenzyl) piperidine-4-carbonitrile (A25) の合成

## 【化 5 4】



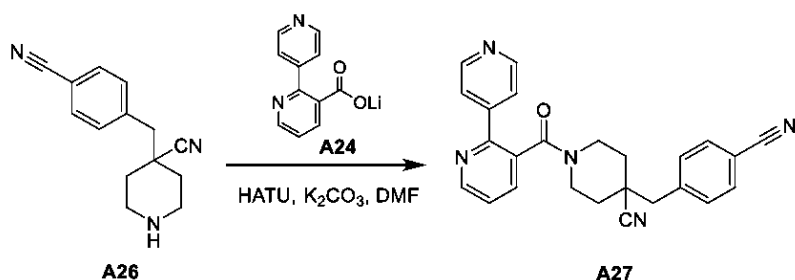
THF (0.3 mL) および DMF (2.7 mL) の混合物中の 4-(2-methylbenzyl) piperidine-4-carbonitrile トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、0.30 mmol) および リチオ [2,4'-bipyridin]-3-carboxylate (65.8 mg、0.32 mmol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (126 mg、0.91 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。HATU (121 mg、0.32 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、ガラス綿を通して濾過し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (10%の NH<sub>4</sub>OH/DCM を有する 0%~100%の MeOH) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)-4-(2-methylbenzyl) piperidine-4-carbonitrile (101 mg、0.25 mmol、収率 83%) を得た。LCMS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> 計算値 397.2、実測値 397

． 2。  $^1\text{H}$  NMR, (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 回転異性体の混合物、8.79 (d; 1H) ; 8.70 (d; 2H) ; 7.88-7.96 (m; 1H) ; 7.64 (s; 1H) ; 7.56 (d; 2H) ; 7.11-7.17 (m; 3H) ; 4.51-4.60 (m; 1H) ; 3.31 (br s; 0.7H) ; 3.17 (d; 0.4H) ; 2.87-3.00 (m; 1.2H) ; 2.60-2.80 (m; 2H) ; 2.33 (s; 1.2H) ; 2.24 (s; 1.5H) ; 1.89 (d; 0.8H) ; 1.67-1.79 (m; 1.1H) ; 1.49 (d; 0.4H) ; 1.19-1.26 (m; 0.6H) ; 0.20 (t; 0.3H)。

【0173】

実施例 14. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-シアノベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A27) の合成

【化 55】



THF (0.3 mL) および DMF (2.7 mL) の混合物中の 4-(4-シアノベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩 (104 mg、0.31 mmol) およびリチオ [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (66.3 mg、0.32 mmol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (127 mg、0.92 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。HATU (122 mg、0.32 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、ガラス綿を通して濾過し、有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (10% の  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}$  を有する 0%~100% の MeOH) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-シアノベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (89 mg、0.21 mmol、収率 70%) を得た。LCMS (ESI) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値 408.2、実測値 408.2。  $^1\text{H}$  NMR, (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 回転異性体の混合物。8.79 (s; 1H) ; 8.70 (d; 2H) ; 7.90 (t; 1H) ; 7.82 (d; 2H) ; 7.53-7.61 (m; 4H) ; 7.40 (dd; 2H) ; 4.51 (t; 1H) ; 3.17-3.28 (m; 1.2H) ; 3.00 (s; 1.6H) ; 2.62-2.82 (m; 2.8H) ; 1.82-1.85 (m; 1.1H) ; 1.62-1.73 (m; 1H) ; 1.41-1.54 (m; 1H) ; 1.22-1.29 (m; 0.5H) ; 0.19 (t; 0.3H)。

【0174】

実施例 15. 4-ベンジル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A31) の合成

10

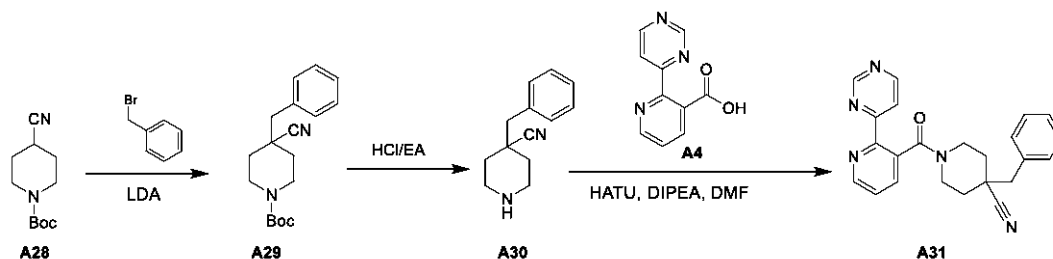
20

30

40

50

## 【化 5 6】



## A 2 9 の合成

THF (40 mL) 中の DIPEA (5.75 g、56.9 mmol) の溶液に、BuLi (22.7 mL、ヘキサン中の 2.5 M、56.9 mmol) を  $-70^{\circ}\text{C}$  で添加した。混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  に温め、30 分間攪拌して、LDA 溶液を得た。冷たい ( $0^{\circ}\text{C}$ ) LDA 溶液に、THF (20 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、47.5 mmol) の溶液を添加した。 $0^{\circ}\text{C}$  で 0.5 時間攪拌した後、(ブromoメチル) ベンゼン (9.73 g、56.9 mmol) を添加した。混合物を  $75^{\circ}\text{C}$  で 5 時間攪拌し、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) で抽出した。合わせた有機相をブライン ( $2 \times 100\text{ mL}$ ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、勾配溶出 (PE 中 0~30% の EtOAc) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 4-ベンジル-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、収率 70.4%) を固体として得、次のステップのために直接使用した。

【0175】

## A 3 0 の合成

EtOAc (40 mL) 中の 4-ベンジル-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、33.2 mmol) の溶液に、EtOAc 中の 4 M HCl の 40 mL を添加した。混合物を  $25^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、4-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル塩化水素塩 (5.5 g) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  10.20–9.66 (m, 2H), 7.27–7.40 (m, 5H), 3.55 (d, 2H), 3.28–3.07 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.25–1.97 (m, 4H)。

【0176】

## A 3 1 の合成

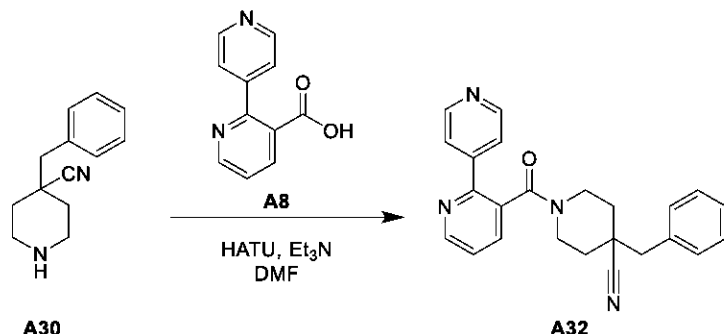
DMF (10 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (203 mg、1.00 mmol) および HATU (384 mg、1.00 mmol) の溶液に、DIPEA (435 mg、3.36 mmol) および 4-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル-HCl (200 mg、0.844 mmol) を  $10\sim 15^{\circ}\text{C}$  で添加した。混合物を  $10\sim 15^{\circ}\text{C}$  で 12 時間攪拌し、氷水 (60 mL) 中に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル ( $3 \times 60\text{ mL}$ ) で抽出し、合わせた有機相をブライン ( $3 \times 60\text{ mL}$ ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (分取 HPLC 法、機器: Gilson GX-281 液体ハンドラー、Gilson 322 ポンプ、Gilson 156 UV 検出器、カラム: Phenomenex Gemini-NX 150 \* 30 mm \* 5  $\mu\text{m}$ 、移動相 A: 水 (0.04%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  + 10 mM の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )、移動相 B: MeCN、勾配: B は 10 分間で 29%~59% になり、次いで 100% B を 2.5 分間保持する、流速: 25 mL/分、カラム温度:  $30^{\circ}\text{C}$ 、波長: 220 nm、254 nm) により精製し、4-ベンジル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (115.1 mg、0.3 mmol) を固体として得た。LC-MS 純度 99%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  に対する MS ESI 計算値 384.2、実測値 384.2。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.17 (s, 0.5H), 8.98–8.95 (m, 1.5H), 8.79 (s

, 1 H), 8.24–8.19 (m, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.37–7.32 (m, 5 H), 4.62–4.56 (m, 1 H), 3.52–3.49 (m, 0.5 H), 3.29 (s, 1.5 H), 3.00–2.88 (m, 3 H), 1.95 (d, 1 H), 1.75–1.67 (m, 3 H)。

【0177】

実施例16. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル (A32) の合成

【化57】



DMF (5 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (0.3 g、1.49 mmol)、HATU (1.13 g、2.98 mmol)、トリエチルアミン (452 mg、4.47 mmol) の溶液に、4-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル塩化水素 (421 mg、1.78 mmol) を添加した。混合物を 15℃ で 16 時間攪拌し、氷水 (60 mL) に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3×60 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (3×60 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: YMC Triart C18 150×25 mm×5 μm) によって、9.5 分間かけて 41%~71% の B から、次いで 100% の B になる勾配溶出 (条件 A: 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液および条件 B: アセトニトリル) を 2 分間使用しながら精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-ベンジルピペリジン-4-カルボニトリル (120 mg、収率 21.0%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.84–8.76 (m, 2.4 H), 8.75–8.67 (m, 0.6 H), 7.80–7.72 (m, 2.4 H), 7.63–7.54 (m, 0.6 H), 7.48–7.40 (m, 1 H), 7.35–7.27 (m, 3 H), 7.23–7.17 (m, 0.5 H), 7.16–7.07 (m, 1.5 H), 4.88–4.67 (m, 1 H), 3.26–2.16 (m, 0.2 H), 3.14–2.98 (m, 1.5 H), 2.97–2.63 (m, 2 H), 2.63–2.55 (m, 0.8 H), 2.50–2.38 (m, 0.8 H), 1.99–1.91 (m, 0.2 H), 1.91–1.80 (m, 0.8 H), 1.66 (brs, 0.2 H), 1.35–1.23 (m, 1 H), 1.22–1.09 (m, 0.8 H), –0.07–0.20 (m, 0.7 H)。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 383.2、実測値 383.2。

【0178】

実施例17. 4-(4-メチルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A35) の合成

10

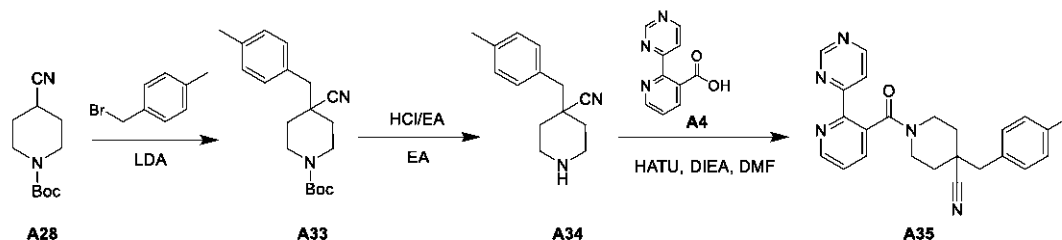
20

30

40

50

## 【化 5 8】



## A 3 3 の合成

THF (20 mL) 中の DIPEA (2.87 g、28.4 mmol) の溶液に、BuLi (11.3 mL、ヘキサン中の 2.5 M、28.4 mmol) を  $-70^{\circ}\text{C}$  で添加した。混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  に 30 分間温め、LDA 溶液を得た。冷たい ( $0^{\circ}\text{C}$ ) LDA 溶液 (28.4 mmol) に、THF (10 mL) 溶液として tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、23.7 mmol) を  $0^{\circ}\text{C}$  で添加し、0.5 時間攪拌した。次いで、1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼン (5.25 g、28.4 mmol) を添加し、混合物を  $75^{\circ}\text{C}$  で 5 時間攪拌し、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc ( $3 \times 30$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( $2 \times 50$  mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (PE 中 0~15% の EtOAc) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-メチルベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (6.1 g、81.8%) を固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.15 (s, 4H), 4.29–4.08 (m, 2H), 3.08–2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.89–0.85 (m, 2H)。

## 【0179】

## A 3 4 の合成

EtOAc の 2 mL 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-メチルベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.59 mmol) の溶液に、EtOAc 中の 4 M HCl の 2 mL を添加し、混合物を  $25^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、4-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル HCl 塩 (0.3 g) を固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.17 (s, 4H), 3.53 (d, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18–1.99 (m, 4H), 1.35–1.17 (m, 1H)。

## 【0180】

## A 3 5 の合成

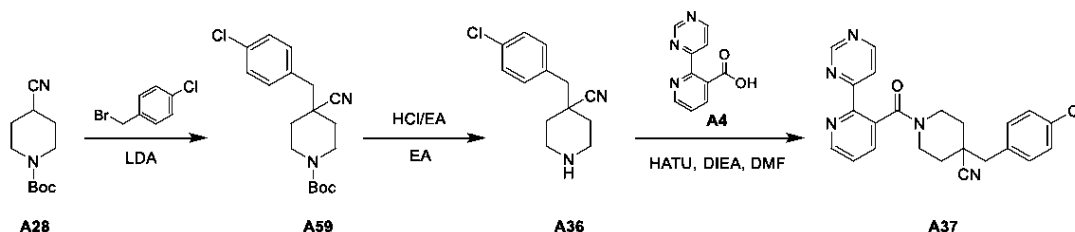
DMF (5 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (200 mg、0.994 mmol) の溶液に、 $15^{\circ}\text{C}$  で、HATU (452 mg、1.19 mmol) および DIEA (384 mg、2.98 mmol) を添加した。 $15^{\circ}\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、DMF (3 mL) 中の 4-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (255 mg、1.19 mmol) の溶液を添加し、 $15^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌し、水 (30 mL) で処理し、EtOAc ( $3 \times 30$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、200 mg の生成物を油として得た。残渣を HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 150  $\times$  2.5 mm  $\times$  5  $\mu\text{m}$ ) によって、9.5 分間かけて 36%~46% の B になる勾配溶出 (条件 A: 10 mM の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液および条件 B: アセトニトリル) を使用しながら精製し、4-(4-メチルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (72.4 mg、36.3%) を固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (s, 0.3H)

, 8.88 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.73–8.70 (m, 1H), 8.72 (s, 0.7H), 8.30–8.18 (m, 1H), 7.71–7.60 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.17–7.09 (m, 4H), 4.98–4.63 (m, 1H), 3.72–3.02 (m, 3H), 2.99–2.75 (m, 2H), 2.39–2.32 (m, 3H), 2.17–1.96 (m, 1H), 1.91–1.57 (m, 3H)。LCMS純度>99%、 $C_{24}H_{24}N_5O$   $[M-H]^+$ に対するMS ESI計算値398.1、実測値398.1。

【0181】

実施例18. 4-(4-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A37) の合成

【化59】



#### A59の合成

THF (20 mL) 中のDIPA (2.87 g、28.4 mmol) の溶液に、BuLi (11.3 mL、ヘキサン中の2.5 M、28.4 mmol) を-70℃で添加した。混合物を0℃に温め、30分間攪拌して、LDA溶液を得た。冷たい(0℃) LDA溶液 (28.4 mmol) に、THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、23.7 mmol) を0℃で0.5時間かけて添加した。次いで、1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン (4.57 g、28.4 mmol) を添加し、混合物を75℃で5時間攪拌し、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (PE中0~10%のEtOAc) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル4-(4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (6.7 g、84.4%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.30–3.94 (m, 2H), 3.11–2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.56–1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0182】

#### A36の合成

EtOAcの2 mL中のtert-ブチル4-(4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.49 mmol) に、EtOAc中の4 M HClの2 mLを添加した。混合物を25℃で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (0.3 g) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.34 (d, 2H), 7.25–7.21 (m, 2H), 3.60–3.45 (m, 2H), 3.23–3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.21–2.01 (m, 4H)。

【0183】

#### A37の合成

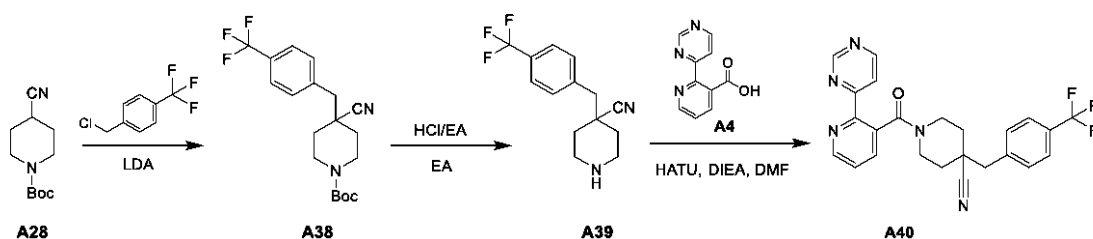
DMF (5 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (200 mg、0.9941 mmol) の溶液に、15℃で、HATU (452 mg、1.19 mmol) およびDIEA (384 mg、2.98 mmol) を添加し、15℃で10分間攪拌した。DMF (3 mL) 中の4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (27

9 mg、1.19 mmol) の溶液を反応混合物に添加し、15℃で2時間攪拌し、次いで、水(30 mL)でクエンチし、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、生成物(200 mg)を油として得、これをHPLC(カラム: Waters Xbridge BEH C18 150×25 mm×5 μm、条件: 水(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)–ACN、開始B: 37、終了B: 47)により精製し、4-(4-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(61.9 mg、収率31.1%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.4 H), 8.96 (s, 0.6 H), 8.91 (d, 0.6 H), 8.87 (d, 0.4 H), 8.76 (dd, 1 H), 8.32–8.20 (m, 1 H), 7.72–7.63 (m, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.24–7.16 (m, 2 H), 4.99–4.70 (m, 1 H), 3.69–3.01 (m, 3 H), 2.98–2.81 (m, 2 H), 2.16–1.97 (m, 1 H), 1.88–1.66 (m, 2 H), 1.56–1.39 (m, 1 H)。LCMS純度99.1%、C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値418.0、実測値418.0。

【0184】

実施例19. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A40)の合成

【化60】



#### A38の合成

THF(20 mL)中のDIPEA(2.87 g、28.4 mmol)の溶液に、BuLi(11.3 mL、ヘキサン中の2.5 M、28.4 mmol)を-70℃で添加した。混合物を0℃に温め、30分間攪拌して、LDA溶液を得た。冷たい(0℃)LDA(28.4 mmol)に、THF(10 mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(5 g、23.7 mmol)を0℃で0.5時間かけて添加した。次いで、1-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.52 g、28.4 mmol)を添加し、混合物を75℃で5時間攪拌し、水(20 mL)に注ぎ、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出(PE中0~20%のEtOAc)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5 g、収率57.2%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.61 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 4.30–4.03 (m, 2 H), 3.11–2.94 (m, 2 H), 2.92 (s, 2 H), 1.84 (d, 2 H), 1.57–1.45 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

【0185】

#### A39の合成

tert-ブチル4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5 g、1.35 mmol)に、EtOAc中の4 M HClの2 mLを添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮

し、4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(0.3g)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.8(s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.43(d, 2H), 3.57(d, 2H), 3.26-3.10(m, 2H), 3.00(s, 2H), 2.27-2.02(m, 4H), 1.38-1.13(m, 1H)。

【0186】

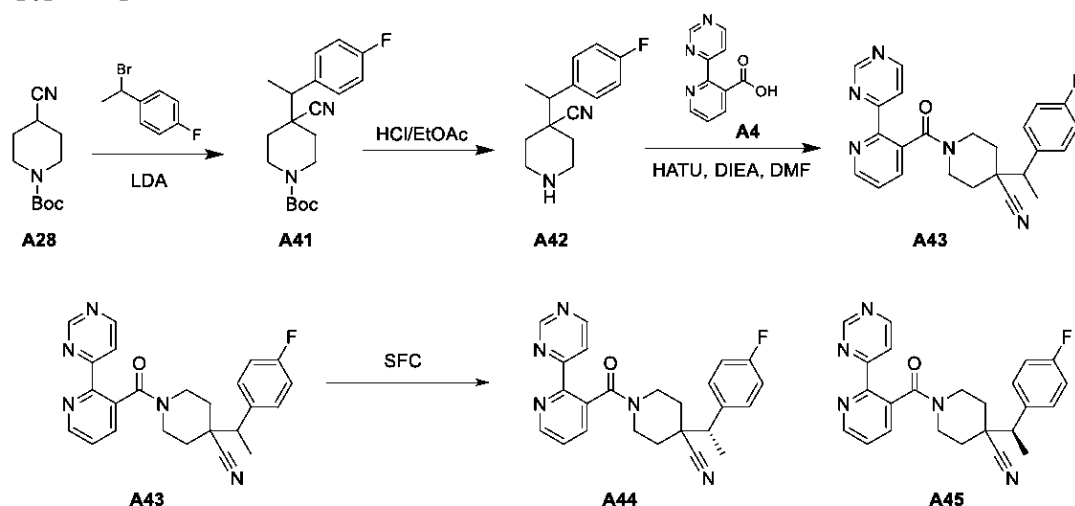
#### A40の合成

DMF(5mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸(185mg、0.9195mmol)の溶液に、15℃で、HATU(418mg、1.10mmol)およびDIEA(354mg、2.75mmol)を添加し、15℃で10分間攪拌した。DMF(3mL)中の4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(295mg、1.10mmol)の溶液を添加し、反応混合物を15℃で2時間攪拌し、水(30mL)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、生成物(200mg)を油として得、これをHPLC(カラム: Waters Xbridge BEH C18 150×25mm×5μm)によって、条件A: 10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液および条件B: アセトニトリル、9.5分間かけて40%~50%のBになる勾配溶出を使用しながら精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(96.4mg、48.4%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21(s, 0.4H), 9.05(s, 0.6H), 8.96-8.82(m, 1H), 8.77(dd, 1H), 8.30-8.25(m, 1H), 7.74-7.59(m, 3H), 7.50-7.36(m, 3H), 5.04-4.72(m, 1H), 3.70-3.18(m, 2H), 3.17-2.91(m, 3H), 2.09-1.99(m, 1H), 1.96-1.56(m, 3H)。LCMS純度>99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値452.1、実測値452.1。

【0187】

実施例20. (S)-4-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A44)および(R)-4-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A45)の合成

【化61】



#### A41の合成

THF(10mL)中のDIPA(574mg、5.68mmol)の溶液に、n-BuLi(2.27mL、ヘキサン中の2.5M、5.68mmol)を-70℃で添加し

、0℃で30分間撹拌した。THF（5mL）中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（500mg、2.37mmol）の溶液を添加し、0℃で0.5時間撹拌し、続いて、1-（1-ブロモエチル）-4-フルオロベンゼン（576mg、2.84mmol）を添加し、混合物を75℃で5時間撹拌し、水（10mL）に注ぎ、EtOAc（3×10mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（2×10mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、勾配溶出（PE中0～30%のEtOAc）を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（250mg、収率31.7%）を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub> ppm 7.26（m, 2H）, 7.03（m, 2H）, 3.34-3.92（m, 2H）, 3.12-2.78（m, 2H）, 2.66（m, 1H）, 2.12（m, 1H）, 1.49-1.47（m, 3H）, 1.44（s, 9H）, 1.46（m, 1H）, 1.39（m, 1H）, 1.37-1.27（m, 1H）。

【0188】

#### A42の合成

EtOAc（10mL）中のtert-ブチル4-シアノ-4-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（250mg、0.752mmol）の溶液に、EtOAc中の4M HClの10mLを添加した。混合物を25℃で16時間撹拌し、減圧下で濃縮し、4-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボニトリル（200mg）を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, メタノール-d<sub>4</sub>）δ<sub>H</sub> ppm 7.45-7.36（m, 2H）, 7.11（m, 2H）, 3.54（m, 1H）, 3.42（m, 1H）, 3.24-3.13（m, 1H）, 3.06（m, 1H）, 2.96（q, 1H）, 2.44（dd, 1H）, 1.94-1.82（m, 1H）, 1.78（m, 1H）, 1.74-1.65（m, 1H）, 1.51（d, 3H）。

【0189】

#### A43の合成

DMF（5mL）中の2-（ピリミジン-4-イル）ニコチン酸（100mg、0.497mmol）の溶液に、15℃で、HATU（226mg、0.596mmol）およびDIEA（192mg、1.49mmol）を添加し、15℃で10分間撹拌した。DMF（3mL）中の4-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボニトリル（160mg、0.596mmol）の溶液を添加し、反応物を15℃で2時間撹拌し、水（30mL）で処理し、EtOAc（3×30mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（30mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、生成物（200mg）を固体として得た。

【0190】

#### A44およびA45の合成

ラセミ体4-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（200mg）を、SFCクロマトグラフィーによって、DAICEL CHIRALCEL OD-H（250mm×30mm、5μmカラムおよび25：75 0.1%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O：EtOHで溶出、流速60mL／分を使用して精製し、（ピーク1、R<sub>t</sub>=2.82分、71.3mg）を固体として、（ピーク2、R<sub>t</sub>=3.13分、74.5mg）を固体として得た。生成物（54.5mg、0.1311mmol）をEtOAc（30mL）で希釈し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（30mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、固体として鏡像異性体的に純粋な化合物を得た。（S）-4-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub> 9.21（s, 0.3H）, 8.94（s, 0.3H）, 8.92-8.83（m, 1.4H）, 8.74（m, 1H）, 8.30-8.19（m, 1H）, 7.69-7.61（m, 1H）, 7.49-7.4

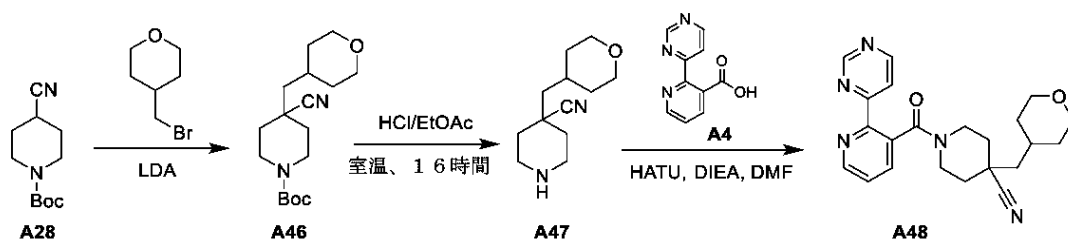
0 (m, 1H), 7.26 (m, 1.4H), 7.19 (m, 0.6H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.00-4.64 (m, 1H), 3.74-3.39 (m, 1H), 3.38-2.91 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 0.5H), 2.10-1.86 (m, 0.5H), 1.85-1.57 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 3H), 1.38-1.19 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -114.485. LC-ELSD/MS 純度 99%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$  [M+H] $^{+}$  に対する MS ESI 計算値 416.2、実測値 416.3。分析 SFC 100% de 値。

【0191】

(R)-4-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (s, 0.3H), 8.95 (s, 0.3H), 8.92-8.84 (m, 1.4H), 8.75 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1.4H), 7.22-7.15 (m, 0.6H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.99-4.63 (m, 1H), 3.71-3.39 (m, 1H), 3.37-2.93 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.44-2.19 (m, 0.5H), 2.11-1.85 (m, 0.5H), 1.84-1.72 (m, 0.7H), 1.71-1.67 (m, 0.3H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.41-1.22 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -114.485. LC-ELSD/MS 純度 99%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$  [M+H] $^{+}$  に対する MS ESI 計算値 416.2、実測値 416.1。分析 SFC 100% de 値。

【0192】

実施例 21. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A48) の合成【化 62】



#### A46 の合成

THF (10 mL) 中の DIPEA (574 mg、5.68 mmol) の溶液に、n-BuLi (2.27 mL、ヘキサン中の 2.5 M、5.68 mmol) を  $-70^{\circ}\text{C}$  で添加した。混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  に温め、30 分間攪拌した。LDA 溶液 (2.84 mmol) に、THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) を  $0^{\circ}\text{C}$  で 0.5 時間にわたって添加した。次いで、4-(ブROMOMETHYL)テトラヒドロ-2H-ピラン (508 mg、2.84 mmol) を添加し、混合物を  $75^{\circ}\text{C}$  で 5 時間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2×10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、勾配溶出 (PE 中 0~30% の EtOAc) を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、41%) を固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  4.28-4.00 (m, 2H), 3.94 (dd, 2H), 3.40 (td, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.74

(d, 2H), 1.53 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44–1.36 (m, 4H)。

【0193】

#### A47の合成

EtOAc (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg, 0.973 mmol) の溶液に、EtOAc 中の4M HCl の10 mL を添加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (218 mg) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ<sub>H</sub> 3.92 (dd, 2H), 3.52–3.40 (m, 4H), 3.20 (td, 2H), 2.27 (d, 2H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.87–1.74 (m, 4H), 1.66 (d, 2H), 1.34–1.34 (m, 2H)。

【0194】

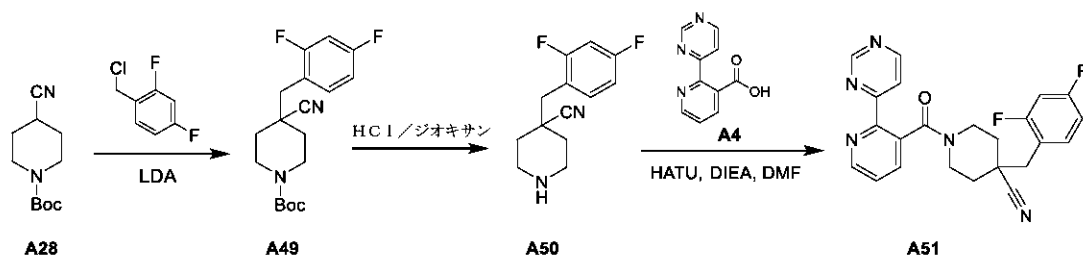
#### A48の合成

DMF (5 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (150 mg, 0.7455 mmol) の溶液に、15℃で、HATU (339 mg, 0.895 mmol) およびDIEA (287 mg, 2.23 mmol) を添加し、10分間攪拌した。DMF (3 mL) 中の4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (218 mg, 0.8946 mmol) の溶液を添加し、反応物を15℃で2時間攪拌し、水 (30 mL) で処理し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をHPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 μm、条件: 水 (0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) – ACN、開始B: 17%、終了B: 47%) により精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (46.0 mg、収率15.8%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.23 (s, 0.4H), 9.10 (s, 0.6H), 8.89 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.32–8.17 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52–7.42 (m, 1H), 4.87 (d, 0.6H), 4.75 (d, 0.4H), 4.02–3.89 (m, 2H), 3.66–3.55 (m, 0.5H), 3.51–3.35 (m, 3H), 3.34–3.23 (m, 0.5H), 3.21–3.10 (m, 1H), 2.19 (d, 0.4H), 2.12 (d, 0.6H), 1.92–1.61 (m, 5H), 1.60–1.30 (m, 5H)。LC-MS純度99%、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値392.2、実測値392.3。

【0195】

実施例22. 4-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A51) の合成

【化63】



#### A49の合成

冷たい (0℃) LDA 溶液 (11.4 mmol) に、THF (5 mL) 中のtert-

ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.51 mmol) を 0℃ で 0.5 時間かけて添加した。1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼン (2.36 g、11.4 mmol) を添加し、混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、勾配溶出 (PE 中 0~30% EtOAc) を使用してフラッシュカラムにより精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、62.6%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.29 (dt, 1H), 6.87–6.73 (m, 2H), 4.21–3.97 (m, 2H), 3.0–2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.84–1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

10

【0196】

## A50の合成

ジオキサン (15 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2 g) の溶液に、HCl/ジオキサン (20 mL) を添加し、25℃ で 16 時間攪拌し、濃縮して、4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (1.7 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.5–9.0 (m, 2H), 7.53–7.43 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.19–7.10 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.92–2.80 (m, 2H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H)。

20

【0197】

## A51の合成

DMF (5 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (221 mg) の溶液に、20℃ で HATU (627 mg、1.65 mmol) および DIPEA (0.575 mL) を添加し、30 分間攪拌し、4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリルを添加した。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌し、水 (30 mL) で処理し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム (Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 μm)、条件：水 (0.04% の NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) – CAN、開始 B : 30%、終了 B : 60%、流速 30 mL/分) により精製し、4-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (146.3 mg、31.6%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.24–8.94 (m, 1H), 8.92–8.85 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 7.72–7.63 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 6.97–6.80 (m, 2H), 5.00–4.72 (m, 1H), 3.68–3.20 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.99–2.91 (m, 2H), 2.15–1.98 (m, 1H), 1.97–1.61 (m, 3H)。LC-MS 純度 99%、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS 420.2、実測値 420.2。

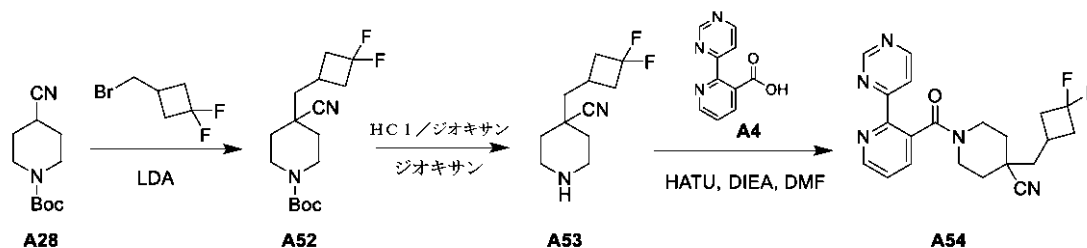
30

40

【0198】

実施例 23. 4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A54) の合成

## 【化 6 4】



## A 5 2 の合成

THF (17 mL) 中の DIPEA (1.72 g、17.09 mmol) の溶液に、BuLi (6.8 mL、ヘキサン中の 2.5 M、17 mmol) を  $-70^{\circ}\text{C}$  で添加した。混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  に温め、30 分間攪拌して、LDA 溶液を得た。冷たい ( $0^{\circ}\text{C}$ ) LDA 溶液に、THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.75 mmol) を 0.5 時間かけて添加した。3-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロブタン (1.05 g、5.69 mmol) を添加し、混合物を  $25^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) でクエンチし、EtOAc ( $2 \times 20$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、勾配溶出 (PE 中 0~30% EtOAc) を使用して精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (900 mg、収率 60.8%) を固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 4.27-4.00$  (m, 2H), 3.13-2.92 (m, 2H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.88 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}} = 81.612$ ,  $-82.127$ ,  $-97.509$ ,  $-98.025$ 。

## 【0199】

## A 5 3 の合成

ジオキサン (3 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (900 mg、2.86 mmol) の溶液に、ジオキサン/HCl (10 mL) を  $25^{\circ}\text{C}$  で添加し、16 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (620 mg、収率 86.4%) を得、次のステップで直接使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}} = 8.96$  (br s, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.10 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{F}} = 79.392$ ,  $-79.898$ ,  $-96.561$ ,  $-97.067$ 。

## 【0200】

## A 5 4 の合成

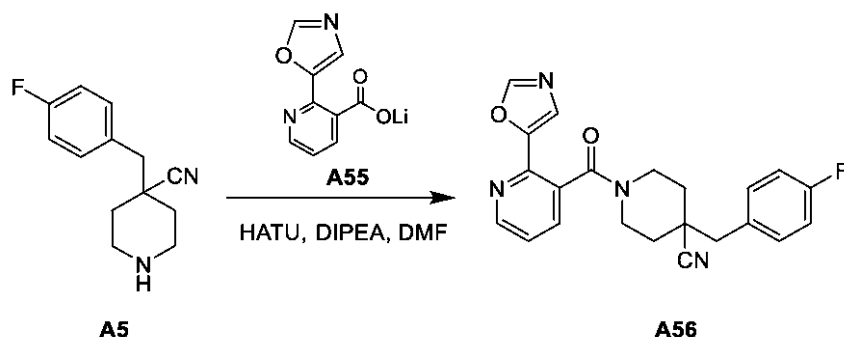
DMF (6 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (250 mg、1.24 mmol) および HATU (707 mg、1.86 mmol) の溶液に、DIPEA (0.65 mL、3.72 mmol) を  $25^{\circ}\text{C}$  で添加し、30 分間攪拌した。4-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (310 mg、1.24 mmol) を添加し、混合物を  $25^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌し、水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc ( $3 \times 30$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18  $2.1 \times 50$  mm  $\times 5 \mu\text{m}$ 、条件: 水 (0

． 04%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + 10\text{mM}$ の $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）-ACN、開始B：32%、終了B：52%、勾配時間：8分）により精製し、生成物（87.6mg、17.8%）を固体として得た。固体を水（5mL×2）で洗浄し、濾過し、濾過ケーキを $i\text{-Pr}_2\text{O}$ （2mL）から粉砕し、4-（（3，3-ジフルオロシクロブチル）メチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（19.2mg、収率22.2%）を固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.32-9.06（m，1H），8.94-8.86（m，1H），8.77（dd，1H），8.33-8.22（m，1H），7.68（d，1H），7.52-7.42（m，1H），4.96-4.71（m，1H），3.68-3.06（m，3H），2.91-2.74（m，2H），2.48-2.24（m，3H），2.18-2.03（m，1H），1.92-1.61（m，4.6H），1.48-1.39（m，0.4H）。 $^{19}\text{F}$  NMR（400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{F}}$  1-81.575，-81.731，-82.090，-82.256，-97.270，-97.654，-97.786，-98.172。LC-MS純度98%、 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値398.4、実測値398.4。

【0201】

実施例24．4-（4-フルオロベンジル）-1-（2-（オキサゾール-5-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A56）の合成

【化65】



4-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（0.39mmol）、リチウム2-（オキサゾール-5-イル）ニコチネート（0.47mmol）、およびHATU（0.51mmol）を、窒素下でDMF（4mL）に溶解し、DIPEA（3.13mmol）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAc中に取り込み、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、飽和 $\text{NaHCO}_3$ およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出（2～10%の $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、固体を得た。固体を30%ACN／水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、固体を得た（61mg、収率40%）。LCMS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup>計算値391.2、実測値391.2。 $^1\text{H}$  NMR，（400MHz， $\text{CD}_3\text{OD}$ ）：回転異性体の混合物：9.50（t；1H）；9.38（d；1H）；8.65（t；1H）；8.47（d；1H）；8.26-8.31（m；1H）；8.11（m；2H）；7.98（t；2H）；5.43（t；1H）；4.16（t；1H）；3.94（t；0.5H）；3.71（m；4H）；2.74（t；1H）；2.50-2.57（m；0.5H）；2.45（d；2H）；1.84（t；0.5H）。

【0202】

実施例25．4-（シクロプロピルメチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A58）の合成

10

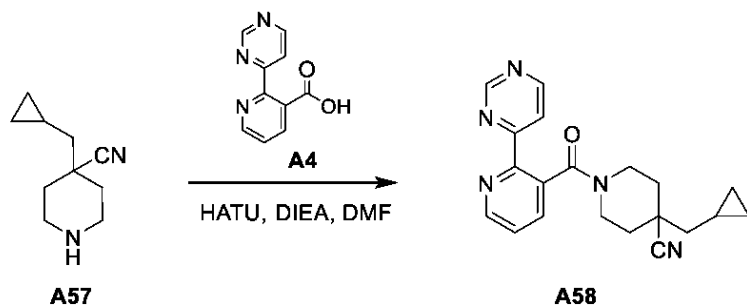
20

30

40

50

## 【化 6 6】

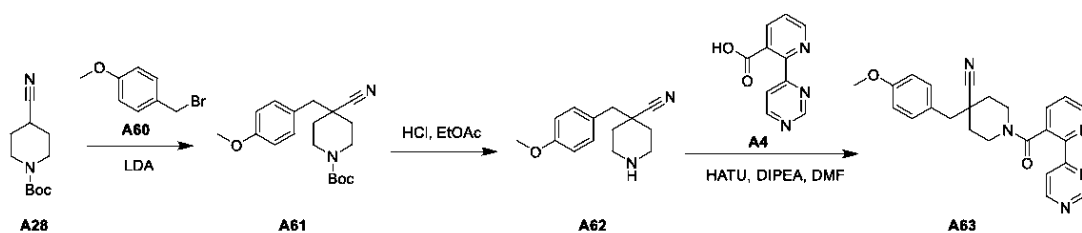


DMF (5 mL) 中の 4-(シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (300 mg、1.82 mmol) の溶液に、25℃で、HATU (828 mg、2.18 mmol) および DIEA (703 mg、5.45 mmol) を添加した。25℃で 10 分間攪拌した後、DMF (3 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル) ニコチン酸 (366 mg、1.82 mmol) の溶液を添加し、反応物を 25℃で 12 時間攪拌し、次いで水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、生成物 (200 mg) を油として得、これを HPLC (カラム: YMC Triart C18 150×25 mm×5 μm、溶出条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 43%、終了 B: 53%) により精製し、4-(シクロプロピルメチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (94.4 mg、収率 47.4%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25-9.24 (s, 0.4 H), 9.08-9.05 (s, 0.6 H), 8.88 (d, 1 H), 8.75 (dd, 1 H), 8.30-8.20 (m, 1 H), 7.73-7.65 (m, 1 H), 7.50-7.42 (m, 1 H), 4.95-4.85 (m, 0.6 H), 4.85-4.70 (m, 0.4 H), 3.64-3.55 (m, 0.6 H), 3.50-3.37 (m, 1 H), 3.35-3.25 (m, 0.4 H), 3.20-3.10 (m, 1 H), 2.30-2.15 (m, 1 H), 2.03-1.95 (m, 0.4 H), 1.83-1.68 (m, 2 H), 1.65-1.50 (m, 2.6 H), 0.95-0.85 (m, 1 H), 0.65-0.55 (m, 2 H), 0.25-0.12 (m, 2 H)。LC-MS 純度 99%、C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS 348.2、実測値 348.1。

## 【0203】

実施例 26. 4-(4-メトキシベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A63) の合成

## 【化 6 7】



## A61 の合成

THF (20 mL) 中の DIPEA (2.87 g、28.4 mmol) の溶液に、n-BuLi (11.3 mL、ヘキサン中で 2.5 M、28.4 mmol) を -70℃で添加した。混合物を 0℃に温め、0℃で 30 分間攪拌して、LDA 溶液を得た。LDA (28.4 mmol) に、THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、23.7 mmol) を 0℃で添加し、混合物を 0.5 時間攪拌

した。次いで、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(3.71g、23.7mmol)を添加し、混合物を75℃で5時間攪拌し、室温まで冷却し、水(50mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、勾配溶出(PE中0~30%EtOAc)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.5g、95.7%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.19(d, 2H), 6.87(d, 2H), 4.12(m, 2H), 3.80(s, 3H), 2.98(s, 2H), 2.80(s, 2H), 1.83(d, 2H), 1.51-1.42(m, 11H)。

10

【0204】

## A62の合成

EtOAc(2mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5g、1.59mmol)および4M HClの混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩化水素塩(0.3g)を固体として得た。残渣を次のステップに直接使用した。

【0205】

## A63の合成

DMF(5mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸(261mg、1.3mmol)の溶液に、25℃で、HATU(592mg、1.56mmol)およびDIEA(503mg、3.9mmol)を添加した。混合物を15℃で10分間攪拌し、DMF(3mL)中の4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩化水素塩(300mg、1.3mmol)の溶液を添加した。反応物を25℃で12時間攪拌し、水(30mL)で処理し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機画分をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、200mgの油を得た。HPLC(カラム:YMC Triart C18 150\*25mm\*5μm、条件:水(10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-CAN、開始B:42、終了B:52)による精製は、4-(4-メトキシベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(87mg、43.7%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21(s, 0.3H), 8.89(d), 8.80(s, 0.7H), 8.75(d), 8.08-8.40(m, 1H), 7.82-7.58(m, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 6.88(d, 2H), 4.96-4.70(m, 1H), 3.88-3.74(m, 3H), 3.61(d), 3.47-3.35(m, 1H), 3.26-3.03(m, 1.4H), 2.96-2.80(m, 2H), 2.14-1.96(m, 1H), 1.64(d), 1.54-1.39(m, 1H), 1.25(s, 1H)。LC-MS純度>97%、C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値414.1、実測値414.1。

20

30

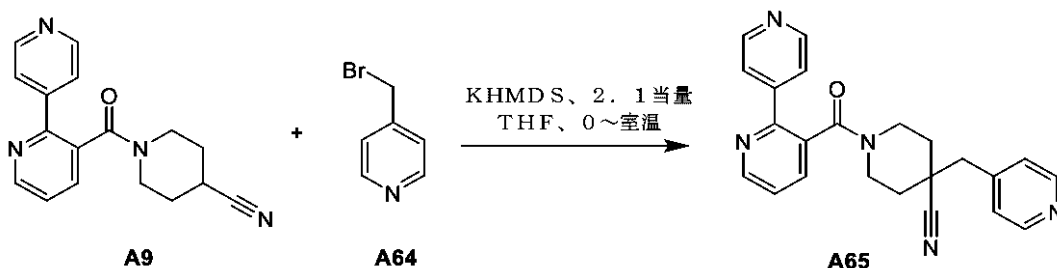
【0206】

40

実施例27. 1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A65)

50

## 【化 6 8】

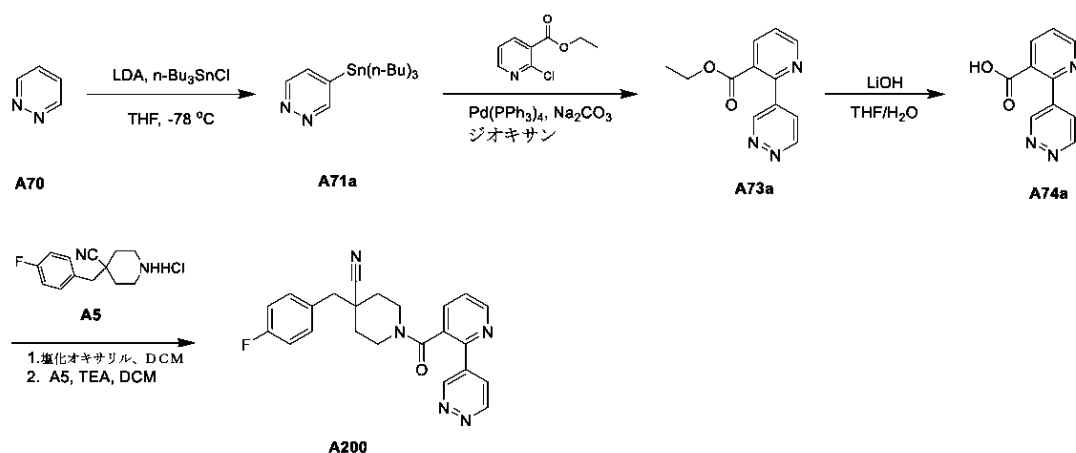


1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)piperidine-4-carbonitrile (0.34 mmol) を THF (10 mL) 中に溶解し、0℃に冷却し、ヘキサメチルジシリザンカリウム (0.71 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、4-(bromomethyl)pyridine 臭化水素酸塩 (0.32 mmol) を添加し、0℃で 1 時間攪拌した。水および EtOAc を添加し、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、勾配溶出 (2%~10%の MeOH/DCM) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。次いで、残渣を逆相クロマトグラフィーによりさらに精製した。残渣を 30% アセトニトリル/水に取り込み、凍結し、凍結乾燥して、1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)-4-(4-cyanophenyl)piperidine を固体として得た (2 mg、収率 2%)。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 計算値 384.2、実測値 384.2。<sup>1</sup>H NMR, (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 回転異性体の混合物: 8.80 (d; 1H); 8.77 (s; 1H); 8.67 (s; 1H); 8.50 (d; 2H); 7.94 (br s; 2H); 7.72 (d; 2H); 7.60 (s; 1H); 7.34 (d; 2H); 4.69 (m; 1H); 3.39 (br s; 0.5H); 3.12 (m; 1H); 2.97 (br s; 1H); 2.75 (m; 2H); 2.63 (m; 0.5H); 1.93 (d; 1H); 1.64 (s; 1H); 1.46 (d; 0.5H); 1.31 (m; 0.5H); 0.12 (m; 0.5H)。

## 【0207】

実施例 28. 4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリダジン-4-イル)ニコチノイル)piperidine-4-carbonitrile (A200) の合成

## 【化 6 9】



## A71a の合成

THF (50 mL) 中のピリダジン (5 g、62.4 mmol) および n-Bu<sub>3</sub>SnCl (22.3 g、68.6 mmol) の溶液に、LDA (31.2 mL、62.4 mmol) を -70℃で添加し、混合物を -70℃で 2 時間攪拌した。混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) を添加し、混合物を 15℃に温め、30 分間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブ

イン (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を得、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 10%~30%) により精製し、4-(トリブチルスタンニル) ピリダジン (5 g、21.7%) を得た。

【0208】

#### A73aの合成

DMF (10 mL) 中の 4-(トリブチルスタンニル) ピリダジン (2.38 g、6.44 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (563 mg、0.54 mmol) およびエチル 2-クロロピリジン-3-カルボキシレート (1 g、5.38 mmol) を、 $\text{N}_2$  下、120°C で 16 時間撹拌した。25°C まで冷却した後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 10~100%) により精製し、エチル 2-(ピリダジン-4-イル) ニコチネート (550 mg、44.7%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.40–9.17 (m, 2H), 8.86 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.72–7.59 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)。

【0209】

#### A74aの合成

エチル 2-(ピリダジン-4-イル) ニコチネート (300 mg、1.3 mmol) および  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (163 mg、3.9 mmol) を、THF (2 mL) および水 (0.5 mL) 中で合わせた。混合物を 15°C で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、EtOH (10 mL) を添加した。懸濁液を 15°C で 30 分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-(ピリダジン-4-イル) ニコチン酸 (200 mg) を得、これを次のステップで直接使用した。

【0210】

#### A200の合成

ステップ 1: DCM (5 mL) 中の 2-(ピリダジン-4-イル) ニコチン酸 (100 mg、0.50 mmol) および DMF (18.1 mg、0.248 mmol) の溶液に、0°C でシュウ酸二塩化物 (127 mg、1.0 mmol) を添加した。20°C で 1 時間撹拌した後、得られた塩化アシルを濃縮し、次のステップに直接使用した。

【0211】

ステップ 2: DCM (5 mL) 中の新たに調製した塩化アシルに、4-ピペリジン-4-カルボニトリル [メチル (4-フルオロフェニル)] 塩酸塩 (126 mg、0.50 mmol) および TEA (222 mg、0.19 mL、1.5 mmol) を 25°C で添加した。25°C で 16 時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濃縮して、生成物 (180 mg) を得、これを HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150\*25 mm\*5  $\mu\text{m}$ 、条件: 水 (0.225% FA) – ACN、開始 B: 25、終了 B: 55) により精製し、80 mg を得た。残渣を EtOAc (10 mL) に溶解し、水 (10 mL) を 1 回で添加した。混合物の pH を、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) で 7~8 に調整した。水相を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリダジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (29.2 mg、14.6%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.63 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 8.10–7.960 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.21–7.55 (m, 2H), 7.05–6.95 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 3.26–2.42 (m, 5H), 1.93 (s, 1H), 1.73–1.59 (m, 1H), 1.46–1.19 (m, 2H), 0.14–0.16 (m, 1H)。LC-MS 純度  $\geq 99\%$ 、 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  に対する MS ESI 計算値 402.2、実測値 402.1。

10

20

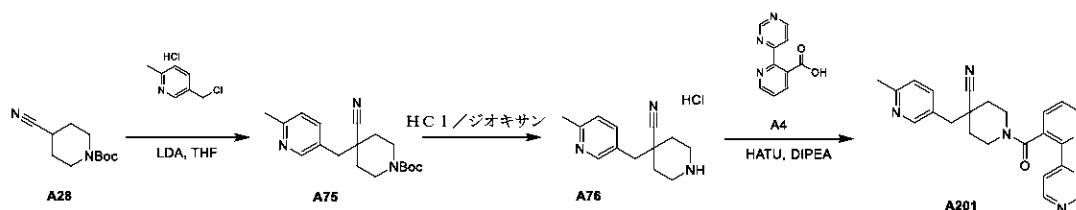
30

40

50

## 【0212】

実施例29. 4-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A201)の合成  
【化70】



10

## A75の合成

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (706 mg、3.36 mmol) の混合物に、LDA (3.36 mL、2 M) を-78℃で滴加した。 -78℃で1時間攪拌した後、5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン塩酸塩 (300 mg、1.68 mmol) を-78℃で添加し、次いで20℃に温め、16時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物をEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を得、残渣をカラム (DCM中0~10%のMeOH) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (250 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ H 8.36-8.33 (m, 1H), 8.70-8.55 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.55 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 11H)。LC-ELSD/MS純度99%、C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値316.0、実測値316.0。

20

## 【0213】

## A76の合成

HCl/ジオキサン (5 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.951 mmol) の混合物を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (300 mg) を得た。

30

## 【0214】

## A201の合成

DMF (2 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (49.9 mg、0.248 mmol)、4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (50 mg、0.20 mmol)、およびHATU (141 mg、0.372 mmol) の溶液に、DIPEA (159 mg、1.24 mmol) を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、40 mgを得、これを分取HPLC (カラム: YMC Triart C18 150×25 mm×5 μm、条件: 水 (10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 22%、終了52%) により精製し、4-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (7.0 mg、0.017 mmol、8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ H, 7.25-8.84 (m, 2H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.97-4.7

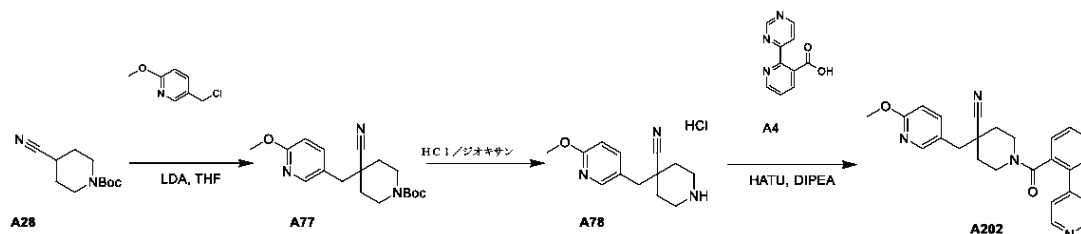
40

50

2 (m, 1H), 3.67–3.00 (m, 3H), 2.96–2.81 (m, 2H), 2.60–2.51 (m, 3H), 2.14–1.97 (m, 1H), 1.87–1.44 (m, 4H)。LC–ELSD/MS純度99%、 $C_{23}H_{23}N_6O$   $[M+H]^+$ に対するMS ESI計算値399.2、実測値399.2。

【0215】

実施例30.4–((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A202)の合成  
【化71】



10

#### A77の合成

THF (6 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (529 mg、2.52 mmol) に、LDA (2.52 mL、2 M) を−78℃で滴加した。−78℃で1時間攪拌した後、5-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン (200 mg、1.26 mmol) を−78℃で添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム溶液 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (PE中0~50%のEtOAc) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$ , 8.05–7.99 (m, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 6.77–6.72 (m, 1H), 4.25–4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.06–2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.89–1.80 (m, 2H), 1.49–1.43 (m, 11H)。LC–ELSD/MS純度99%、 $C_{14}H_{17}N_3O_3$   $[M-C_4H_9+H]^+$ に対するMS ESI計算値275.9、実測値275.9。

20

【0216】

#### 合成A78

HCl/ジオキサン (5 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.302 mmol) の混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg) を得、これを次の反応で直接使用した。

【0217】

#### 合成A202

DMF (2 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (93.8 mg、0.467 mmol)、4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg、0.373 mmol)、およびHATU (266 mg、0.700 mmol) の溶液に、DIPEA (300 mg、2.33 mmol) を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、100 mgを得、これをHPLC (カラム: YMC Triart C18 150×25 mm×5  $\mu$ m、勾配: 28~58%およびB: 条件: 水 (10 mMの $NH_4HCO_3$ ) – ACN、流速: 30 mL

30

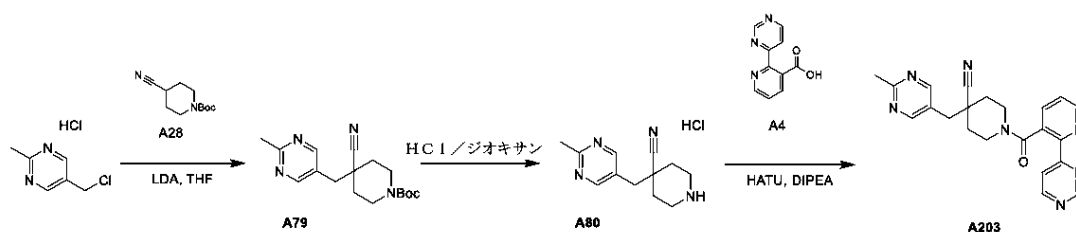
40

50

／分)により精製し、4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(20.8mg、20.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.24-8.93(m, 1H), 8.93-8.84(m, 1H), 8.79-8.74(m, 1H), 8.81-8.23(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.73-7.64(m, 1H), 7.60-7.42(m, 2H), 6.78-6.73(m, 1H), 4.99-4.72(m, 1H), 3.94(m, 3H), 3.67-3.56(m, 1H), 3.47-3.35(m, 1H), 3.29-3.03(m, 2H), 2.93-2.79(m, 2H), 2.16-1.99(m, 1H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.54-1.43(m, 1H)。LC-ELSD/MS純度99%、C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値415.2、実測値415.2。

【0218】

実施例31. 4-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A203)の合成【化72】



#### 合成A79

THF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(1.17g、5.60mmol)の混合物に、LDA(5.60mL、2M)を-78℃で滴加した。-78℃で1時間攪拌した後、5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン塩酸塩(400mg、2.80mmol)を-78℃で添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×10mL)で抽出した。有機層を塩化ナトリウム溶液(2×10mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE中0~50% EtOAc)により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(150mg)を得た。LC-ELSD/MS純度99%、C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値260.9、実測値260.9。

【0219】

#### 合成A80

HCl/ジオキサン(5mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(150mg、0.474mmol)の混合物を、25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(100mg)を得た。

【0220】

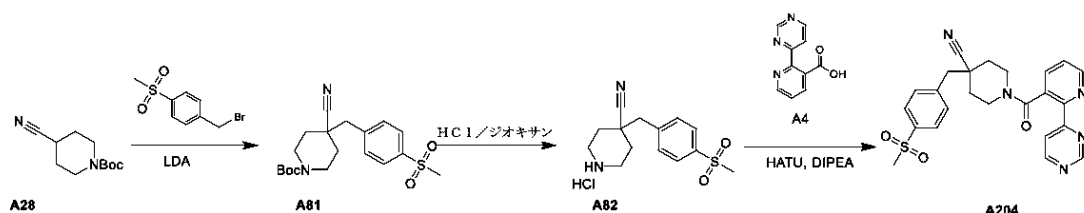
#### 合成A203

DMF(2mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸(99.4mg、0.495mmol)、4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(100mg、0.396mmol)、およびHATU(255mg、0.593mmol)の溶液に、DIPEA(254mg、1.97mmol)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、50mgを得、HPLC

(カラム: Welch Xtimate C18 150\*25mm\*5um、勾配: 12~42%B、条件: 水(0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) - ACN; 流速: 25mL/分) により精製し、4-((2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(27.6mg、0.069mmol、17%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>, 9.23-9.00(m, 1H), 8.93-8.85(m, 1H), 8.80-8.74(m, 1H), 8.61-8.54(m, 2H), 8.30-8.25(m, 1H), 7.71-7.64(m, 1H), 7.51-7.44(m, 1H), 4.98-4.77(m, 1H), 3.70-3.40(m, 2H), 3.40-3.04(m, 2H), 3.01-2.82(m, 2H), 2.82-2.70(m, 3H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.90-1.70(m, 2H)。LC-ELSD/MS純度99%、C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値400.2、実測値400.2。

【0221】

実施例32. 4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A204)の合成  
【化73】



#### 合成A81

THF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(600mg、2.85mmol)の混合物に、LDA(2.13mL、4.27mmol、THF/n-ヘプタン中2M)を-78℃で滴加した。窒素下、-78℃にて1時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-4-メタンスルホニルベンゼン(851mg、3.42mmol)を添加し、反応物を20℃に温めて16時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(PE中30~50%のEtOAc)により精製して、tert-ブチル4-シアノ-4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、46.7%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.95(d, 2H), 7.51(d, 2H), 4.26-4.05(m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.96(s, 2H), 1.93-1.78(m, 2H), 1.64-1.48(m, 4H), 1.47(s, 9H)。

【0222】

#### 合成A82

ジオキサン(10mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(550mg、1.45mmol)の混合物に、HCl/ジオキサン(4M、3.60mL、14.4mmol)を添加した。20℃で16時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを50mLのEtOAcで洗浄し、乾燥させて、4-(4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(400mg、99.2%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.07-7.91(m, 2H), 7.71-7.59(m, 2H), 3.59-3.43(m, 2H), 3.22-3.09(m, 7H), 2.20-2.10(m, 2H), 2.03-1.92(m, 2H)。

【0223】

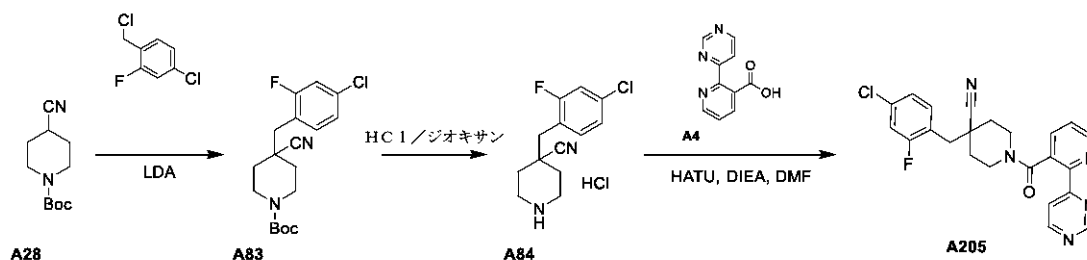
## 合成A204

DMF (5 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (72.2 mg、0.359 mmol)、4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg、0.359 mmol)、およびHATU (204 mg、0.538 mmol) の溶液に、DIPEA (360 mg、1.79 mmol) を添加した。20℃で3時間攪拌した後、反応混合物を、水 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、生成物を得、これをHPLC (Welch Xtimate C18 150×25 mm、5 μm、条件：水 (0.225% FA) - ACN、勾配：8.5分でBの52%~82%、および100%を2分間保持、流速：30 mL/分、注入：8) により精製し、4-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (69.7 mg、42.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25-9.19 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.87-8.83 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.32-8.24 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度98.19%、C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値462.2、実測値462.3。

【0224】

実施例33. 4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A205) の合成

【化74】



## A83の合成

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.75 mmol) の混合物に、LDA (3.56 mL、7.12 mmol、THF/n-ヘキサン中2 M) を-78℃で滴下した。窒素下、-78℃で1時間攪拌した後、4-クロロ-1-(クロロメチル)-2-フルオロベンゼン (1.01 g、5.69 mmol) を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (30 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAcを5:1~4:1) により精製し、tert-ブチル4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、77.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> 7.36-7.29 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0225】

## A84の合成

HCl/ジオキサン (4 M、10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、3.68 mmol) の混合物を 15°C で 16 時間攪拌し、濃縮して、4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (1.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  7.34–7.27 (m, 1H), 7.21–7.12 (m, 2H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.25–3.09 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.30–2.00 (m, 4H)。

【0226】

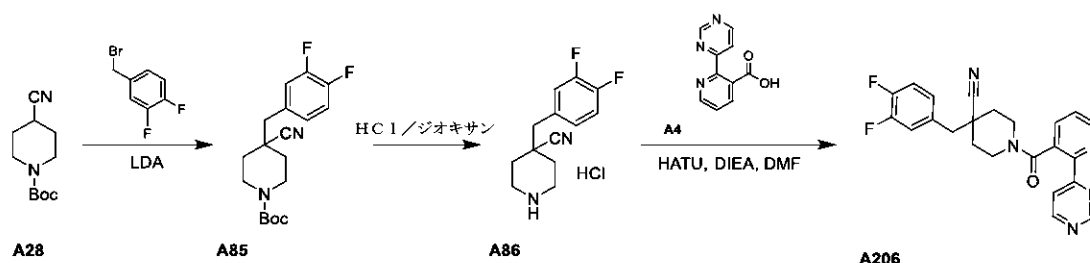
#### A205の合成

DMF (3 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (100 mg、0.497 mmol) の溶液に、HATU (283 mg、0.7455 mmol) および DIEA (0.259 mL、1.49 mmol) を 25°C で添加した。25°C で 30 分間攪拌した後、4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (125 mg、0.4970 mmol) を溶液に添加し、25°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、生成物を得、分取 HPLC (Welch Xtimate C18 150×25 mm×5  $\mu$ m、条件：水 (水 (0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) – ACN、開始 B: 33、終了 B: 63、勾配時間 (分): 8.5、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (23.7 mg、10.9%) を得た。<sup>1</sup>H NMR  $\delta_H$  9.21 (s, 0.3H), 8.98 (s, 0.6H), 8.93–8.83 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.36–8.18 (m, 1H), 7.75–7.60 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 1H), 7.37–7.29 (m, 1H), 7.19–7.10 (m, 2H), 4.95–4.85 (m, 0.6H), 4.83–4.72 (m, 0.4H), 3.68–3.58 (m, 0.6H), 3.48–3.34 (m, 1H), 3.22–3.07 (m, 2H), 3.01–2.89 (m, 3.4H), 2.16–1.80 (m, 3H)。LC-ELSD/MS 純度 100%、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 436、実測値 436。

【0227】

実施例 34. 4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A206) の合成

【化75】



#### A85の合成

THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.75 mmol) の混合物に、LDA (3.56 mL、7.12 mmol、THF/n-ヘプタン中 2 M) を −78°C で滴下した。窒素下、−78°C で 1 時間攪拌した後、4-(ブロモメチル)-1,2-ジフルオロベンゼン (1.17 g、5.69 mmol) を添加した。混合物を 20°C に温め、16 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: 5:1~3:1 の EtOAc) により

精製し、*tert*-ブチル 4-シアノ-4-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、82%) を得た。<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> 7.20–7.07 (m, 2H), 7.03–6.98 (m, 1H), 4.28–4.11 (m, 2H), 3.11–2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.92–1.75 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 11H)。

【0228】

#### A86の合成

HCl/ジオキサン (4M、10mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 g、3.86 mmol) の混合物を 15℃ で 16 時間 攪拌した。混合物を濃縮し、4-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (1.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> 7.22–7.10 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 1H), 3.63–3.51 (m, 2H), 3.26–3.09 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.23–1.99 (m, 4H)。

【0229】

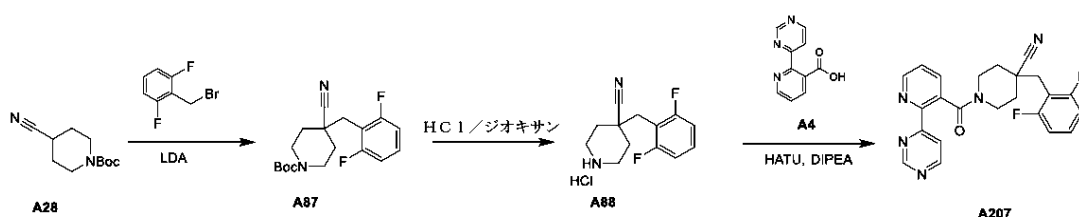
#### A206の合成

DMF (3mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (100mg、0.497 mmol) の溶液に、15℃ で HATU (283mg、0.745 mmol) および DIPEA (0.259 mL、1.49 mmol) を添加した。25℃ で 30 分間 攪拌した後、4-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150mg、0.572 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 10 時間 攪拌し、次いで、分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150\*25mm\*5 μm、条件: 水 (0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) – ACN、開始 B: 33、終了 B: 63、勾配時間 (分): 8.5、100% B 保持時間 (分): 2、流速 (mL/分): 30、注入: 9) により直接精製し、凍結乾燥し、DCM/n-ヘキサン (1:2、5mL) から粉砕して、4-(3,4-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (13.2mg、6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR δ<sub>H</sub> 9.15 (s, 0.4H), 8.95 (s, 0.6H), 8.89–8.77 (m, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.24–8.17 (m, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.13–6.99 (m, 2H), 6.98–6.88 (m, 1H), 4.89–4.80 (m, 0.6H), 4.78–4.68 (m, 0.4H), 3.62–3.51 (m, 0.5H), 3.43–3.26 (m, 1H), 3.22–2.96 (m, 1.5H), 2.89–2.73 (m, 2H), 2.08–1.90 (m, 1H), 1.82–1.66 (m, 1.5H), 1.63–1.53 (m, 1H), 0.84–0.72 (m, 0.5H)。LC-ELSD/MS 純度 100%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 420、実測値 420。

【0230】

実施例 35. 4-(2,6-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A207) の合成

【化76】



#### A87の合成

THF (10mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレー

ト (800mg、3.80mmol) の混合物に、LDA (2.85mL、5.70mmol、THF/n-ヘプタン中2M) を-78℃で滴加した。窒素下、-78℃にて1時間攪拌した後、2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン (944mg、4.56mmol) を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (100mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (2×100mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (PE中30~50%のEtOAc) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(2,6-ジフルオロベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2g、94%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.33-7.27 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.31-4.02 (m, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0231】

#### A88の合成

ジオキサン (12mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2,6-ジフルオロベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2g、3.56mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4M、8.90mL、35.6mmol) を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (50mL) で洗浄し、乾燥させて、4-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (800mg、95.1%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.51-7.35 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H)。

【0232】

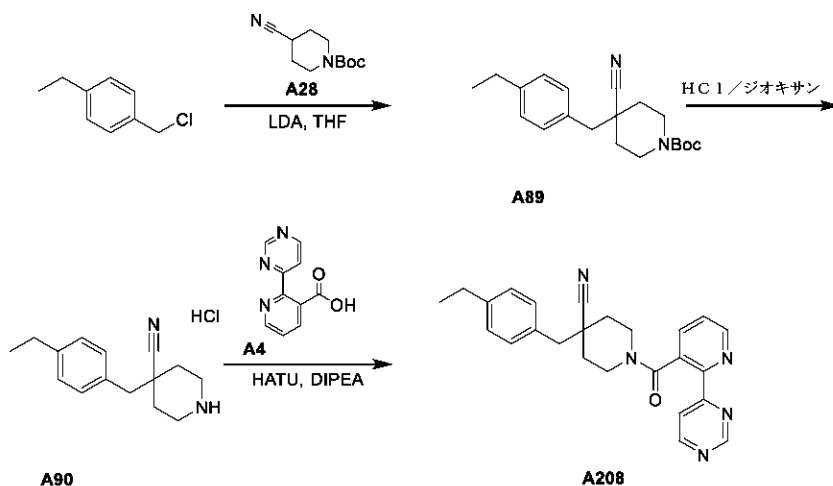
#### A207の合成

DMF (5mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (127mg、0.634mmol)、4-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150mg、0.634mmol)、およびHATU (361mg、0.951mmol) の溶液に、DIPEA (637mg、3.17mmol) を添加した。20℃で3時間攪拌した後、反応混合物を水 (150mL) に注いだ。水層をEtOAc (2×100mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物を得、HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150×30mm、5μm、条件：水 (0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、勾配：8分間でBの33%~57%、および100%を2分間保持、流速：30mL/分、注入：7) により精製し、4-(2,6-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (79.1mg、27.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.26-9.20 (m, 1H), 8.90-8.84 (m, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.23-2.06 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度100%、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値420.2、実測値420.3。

【0233】

実施例36. 4-(4-エチルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチ

ノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A208) の合成  
【化77】



A89の合成

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.75 mmol) の混合物に、LDA (3.56 mL、7.12 mmol、THF/n-ヘプタン中2 M) を-70℃で滴下した。窒素下、-70℃で1時間攪拌した後、1-(クロロメチル)-4-エチルベンゼン (734 mg、4.75 mmol) を添加し、25℃で16時間保持した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中0~30%のEtOAc) により精製し、1.5を得、さらにクロマトグラフィー (PE 中の0~30%のEA) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(4-エチルベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.16 g、77.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.17 (s, 4H), 4.25-3.90 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.64 (d, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.23 (t, 3H)。

【0234】

A90の合成

ジオキサン (12 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(4-エチルベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.16 g、3.53 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、8.82 mL、35.3 mmol) を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4-(4-エチルベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (895.8 mg、95.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 6.94 (d, 4H), 3.20 (d, 2H), 3.03-3.01 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.6-1.55 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

【0235】

A208の合成

DMF (5 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (143 mg、0.71 mmol)、4-(4-エチルベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (189.4 mg、0.71 mmol) およびHATU (406 mg、1.07 mmol) の溶液に、DIPEA (459 mg、3.56 mmol) を添加した。混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 μm、条件: 水 (0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B: 45、終了B: 61、勾配時間: 8

10

20

30

40

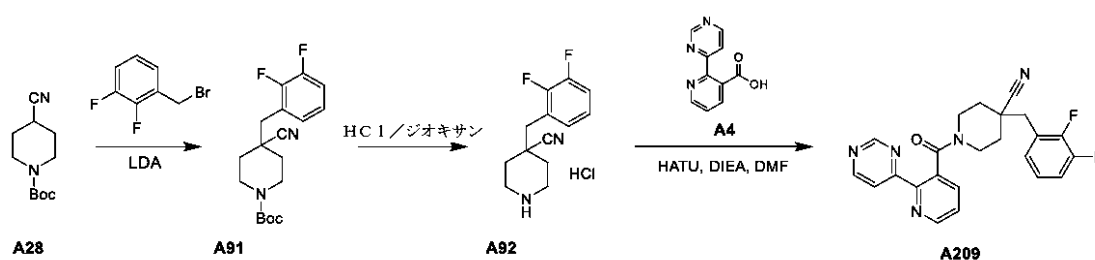
50

分、100%B保持時間：3.5分、流速：30mL/分)により精製し、4-(4-エチルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(89.3mg、32%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21(s, 1H), 8.88(d, 1H), 8.75(s, 1H), 8.30-8.19(m, 1H), 7.71-7.62(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.23-7.10(m, 4H), 4.91-4.73(m, 1H), 3.61(d, 1H), 3.47-3.36(m, 1H), 3.29-3.01(m, 2H), 2.95-2.85(m, 2H), 2.66(d, 2H), 2.12-1.99(m, 1H), 1.92-1.73(m, 2H), 1.29-1.20(m, 3H)。LC-ELSD/MS 純度98%、C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値412、実測値412。

#### 【0236】

実施例37. 4-(2,3-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A209)の合成

#### 【化78】



#### A91の合成

THF(15mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(1g、4.75mmol)の混合物に、LDA(4.01mL、2M、8.02mmol)を-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-2,3-ジフルオロベンゼン(1.17g、5.69mmol)を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水(25mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を得、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(PE中のEtOAcの10%~30%)により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.1g、69.1%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.22-7.04(m, 3H), 4.16(br s, 2H), 3.09-2.91(m, 4H), 1.87(br d, 2H), 1.62(br s, 1H), 1.55(br d, 1H), 1.49-1.44(m, 1H), 1.46(s, 8H)。

#### 【0237】

#### A92の合成

MeOH(10mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.1g、3.27mmol)の溶液に、HCl/ピリジン(0.817mL、3.27mmol、4M)を添加した。混合物を窒素下、25℃で12時間攪拌し、濃縮して、4-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(800mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.39-7.14(m, 3H), 3.58-3.48(m, 2H), 3.24-3.10(m, 4H), 2.21(br d, 2H), 2.06-1.94(m, 2H)。

#### 【0238】

#### A209の合成

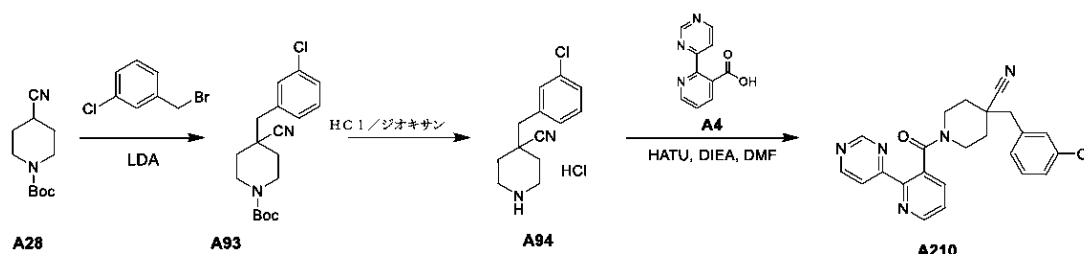
DMF(1mL)中の4-(2,3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニ

トリル塩酸塩 (150 mg、0.550 mmol) の溶液に、HATU (313 mg、0.825 mmol) および DIPEA (0.287 mL、1.65 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 30 分間攪拌した後、2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (110 mg、0.55 mmol) を添加した。混合物を、25℃ で 10 時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150\*30 mm\*5 μm、条件: 水 (0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 22、終了 B: 52、勾配時間 (分): 3、100% B 保持時間 (分): 2、流速 (mL/分): 30、注入: 7) により直接精製し、4-(2,3-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (20.7 mg、9.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.26-8.74 (m, 2H), 8.73-8.12 (m, 2H), 7.68-7.35 (m, 2H), 7.14-7.00 (m, 3H), 4.95-4.65 (m, 1H), 3.63-3.12 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 3H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.81-1.55 (m, 2H)。LC-MS 純度 > 99%、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 420.3、実測値 420.3。

【0239】

実施例 38. 4-(3-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A210) の合成

【化 79】



#### A93 の合成

THF (15 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.75 mmol) の混合物に、LDA (4.01 mL、2 M、8.02 mmol) を -78℃ で滴下した。-78℃ で 1 時間攪拌した後、1-(3-クロロベンジル)-3-クロロベンゼン (1.16 g、5.69 mmol) を添加した。混合物を 20℃ に温め、16 時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 10~30%) により精製し、tert-ブチル 4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、62.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.32-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 4.31-4.04 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.85 (br d, 2H), 1.55-1.40 (m, 11H)。

【0240】

#### A94 の合成

MeOH (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.98 mmol) の溶液に、HCl /ジオキササン (5, 95 mL、23.8 mmol、4 M) を添加した。混合物を窒素下、25℃ で 12 時間攪拌し、濃縮して、4-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (800 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.49-7.26 (m, 4H), 3.52 (br d, 2H), 3.18 (br t, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.16 (br d, 2H), 2.01-1.83 (m, 2

H)。

【0241】

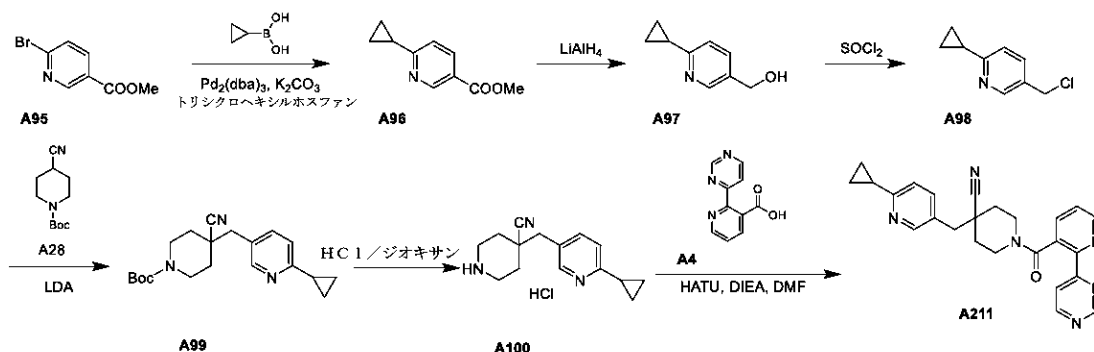
#### A210の合成

DMF (1 mL) 中の4-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg、0.553 mmol) の溶液に、HATU (315 mg、0.827 mmol) およびDIPEA (0.287 mL、1.65 mmol) を25℃で添加した。25℃で30分間攪拌した後、2-(ピリミジン-4-イル) ニコチン酸 (111 mg、0.553 mmol) を溶液に添加した。混合物を、25℃で10時間攪拌し、濃縮し、分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150\*30 mm\*5 μm、条件: 水 (0.04% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O + 10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 22、終了B: 52、勾配時間 (分): 3、100% B 保持時間 (分): 2、流速 (mL/分): 30、注入: 7) により直接精製し、4-(3-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (30.4 mg、13.1%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.27-8.74 (m, 3H), 8.31-8.21 (m, 1H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 4.97-4.74 (m, 1H), 3.72-3.07 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.21-1.96 (m, 1H), 1.91-1.61 (m, 3H)。LC-MS純度>99%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS 418.3、実測値 418.3。

【0242】

実施例39. 4-((6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A211) の合成

【化80】



#### A96の合成

トルエン (40 mL) / 水 (4 mL) 中のメチル6-ブロモニコチネート (2 g、9.25 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1 g、11.6 mmol)、トリシクロヘキシルホスファン (776 mg、2.77 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (847 mg、0.925 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.82 g、27.7 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、生成物を得、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (PE中のEtOAcの0~10%)、メチル6-シクロプロピルニコチネート (2 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.91-9.89 (m, 1H), 8.23-8.03 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 1H)。

## 【0243】

## A97の合成

THF (30 mL) 中のメチル6-シクロプロピルピリジニコチネート (2 g、11.2 mmol) の混合物に、0℃でLiAlH<sub>4</sub> (1.27 g、33.5 mmol) を1回で添加した。0℃で1時間攪拌した後、反応混合物をTHF (10 mL) で希釈し、水 (1.3 g) を添加した。15℃で5分間攪拌した後、15%のNaOH (1.3 g) を添加した。15℃で5分間攪拌した後、水 (3.9 g) を添加した。無水硫酸ナトリウムを添加し、混合物を濾過濃縮し、(6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタノール (1.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.45–8.35 (m, 1H), 7.53–7.58 (m, 1H), 7.09–7.01 (m, 1H), 4.60–4.53 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.03–0.90 (m, 4H)。

10

## 【0244】

## A98の合成

SOCl<sub>2</sub> (5.95 g、50.0 mmol) 中の(6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタノール (1.5 g、10.0 mmol) の混合物を、70℃で12時間攪拌した。反応物を冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50 mL) に注いだ。水層をEtOAc (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEAの0~10%) により精製し、5-(クロロメチル)-2-シクロプロピルピリジン (1.1 g、65.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.42–8.41 (m, 1H), 7.68–7.58 (m, 1H), 7.09–7.01 (m, 1H), 4.60–4.53 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.09–0.93 (m, 4H)。

20

## 【0245】

## A99の合成

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (626 mg、2.98 mmol) の混合物に、LDA (5 mL、4.47 mmol) を-78℃で滴加し、混合物を窒素下、-78℃で1時間攪拌した。5-(クロロメチル)-2-シクロプロピルピリジン (500 mg、2.98 mmol) を添加し、混合物を20℃に16時間温めた。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (30 mL) に注いだ。水層を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAcを5:1~4:1) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-((6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (460 mg、45.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.35–8.25 (m, 1H), 7.59–7.48 (m, 1H), 7.09–7.01 (m, 1H), 4.25–4.05 (m, 2H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.85–2.75 (m, 2H), 2.09–1.85 (m, 1H), 1.82–1.75 (m, 2H), 1.72–1.55 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 9H), 1.09–0.93 (m, 4H)。

30

40

## 【0246】

## A100の合成

tert-ブチル4-シアノ-4-((6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.5857 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、10 mL、40 mmol) を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-((6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (170 mg) を得、これを次のステップで直接使用した。

## 【0247】

50

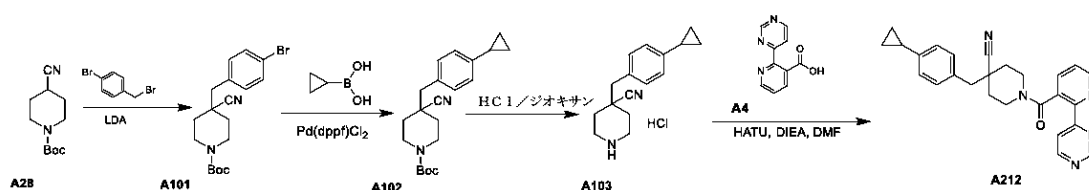
## A 2 1 1 の合成

DMF (3 mL) 中の 2- (ピリミジン-4-イル) ピリジン-3 カルボン酸 (142 mg、0.7073 mmol) の溶液に、HATU (403 mg、1.06 mmol) および DIPEA (273 mg、2.12 mmol) を 25℃ で添加した。25℃ で 30 分間攪拌した後、4- ( (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (170 mg、0.7073 mmol) を添加し、25℃ で 10 時間攪拌した。混合物を濃縮して、分取 HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150\*30 mm\*5 μm、条件：水 (0.04% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub> HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 30、終了 B: 50、勾配時間 (分): 8、100% B 保持時間 (分): 3.5、流速 (mL/分): 30、注入: 6) により精製し、4- ( (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) メチル) -1- (2- (ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (52.5 mg、17.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25-9.15 (m, 1H), 8.93-7.83 (m, 1H), 8.76-8.66 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.95-4.75 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.22-1.95 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.09-0.95 (m, 4H)。LC-ELSD/MS 純度 97%、C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 425.2、実測値 425.2。

【0248】

実施例 40. 4- (4-シクロプロピルベンジル) -1- (2- (ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A 2 1 2) の合成

【化 8 1】



## A 1 0 1 の合成

THF (100 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、23.7 mmol) の混合物に、LDA (17.7 mL、35.5 mmol、THF/n-ヘプタン中 2 M) を -78℃ で滴加し、混合物を窒素下、-78℃ で 1 時間攪拌した。1- (ブロモメチル) -4-フルオロベンゼン (7.09 g、28.4 mmol) を添加し、混合物を 20℃ に温め、16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (100 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc を 50:1~3:1) により精製し、tert-ブチル 4- (4-ブロモベンジル) -4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5.2 g、収率 57.9%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 7.49-7.47 (d, 2H), 7.16-7.14 (d, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.85-1.75 (d, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0249】

## A 1 0 2 の合成

トルエン (30 mL) / H<sub>2</sub>O (5 mL) 中の tert-ブチル 4- (4-ブロモベンジル) -4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、5.27 mmol)、シ

クロプロピルボロン酸 (1.35 g、15.8 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (430 mg、0.527 mmol) および DIPEA (3.39 g、26.3 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EA の 0~10%) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 7.15–7.13 (d, 2H), 7.04–7.02 (d, 2H), 4.22–4.00 (m, 2H), 3.05–2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.50–1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.98–0.93 (m, 2H), 0.70–0.66 (m, 2H)。

10

【0250】

## A103の合成

ジオキサン (15 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、3.52 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、17.6 mL、70.4 mmol) を添加し、混合物を 20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを 5 mL の EtOAc で洗浄し、乾燥させて、4-(4-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (800 mg、収率 82.1%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> ppm 7.23–7.19 (d, 2H), 7.09–7.04 (d, 2H), 3.52–3.45 (m, 2H), 3.18–3.08 (td, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.96–1.80 (m, 3H), 0.98–0.93 (m, 2H), 0.67–0.63 (m, 2H)。

20

【0251】

## A212の合成

DMF (5 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル) ピリジン-3カルボン酸 (159 mg、0.7947 mmol)、4-(4-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、0.7225 mmol)、および HATU (410 mg、1.08 mmol) の溶液に、DIPEA (465 mg、3.61 mmol) を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) 中に注ぎ、水層を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して、生成物を得、これを、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150\*30 mm\*5 μm、条件: 水 (0.04% の NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) – ACN、開始 B: 42%、終了 64%) により精製し、4-(4-シクロプロピルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (60.6 mg、収率 19.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.4H), 8.89–8.88 (m, 1H), 8.81 (s, 0.6H), 8.75–8.74 (m, 1H), 8.26–8.21 (m, 1H), 7.66–7.64 (m, 1H), 7.47–7.45 (m, 1H), 7.13–7.11 (m, 2H), 7.05–7.03 (m, 2H), 4.88–4.85 (m, 0.7H), 4.77–4.73 (m, 0.3H), 3.62–3.58 (m, 0.7H), 3.44–3.37 (m, 1H), 3.25–3.21 (m, 0.3H), 3.14–3.11 (m, 1H), 2.89–2.87 (m, 2H), 2.10–2.06 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 0.5H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.50–1.40 (m, 0.5H), 0.97–0.95 (m, 2H), 0.69–0.65 (m, 2H)。LC-ELSD/MS 純度 100%、C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 424.2、実測値 424.3。

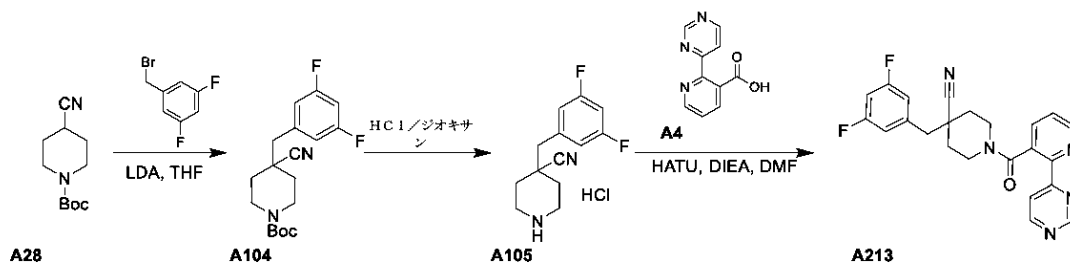
30

40

【0252】

50

実施例 41. 4-[(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A213) の合成  
【化 82】



10

A104の合成

THF (40 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.51 mmol) の混合物に、LDA (7.10 mL、14.2 mmol、THF/n-ヘプタン中2 M) を-78℃で滴下した。窒素下、-78℃で1時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン (2.36 g、11.4 mmol) を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (100 mL) に注いだ。水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEAの0~10%) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.4 g、75%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 6.88-6.68 (m, 4H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 13H)。

20

【0253】

A105の合成

ジオキサン (30 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.4 g、7.13 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、35.5 mL、142 mmol) を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを10 mLのEtOAcで洗浄し、乾燥させて、4-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (600 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.13-7.01 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H)。

30

【0254】

A213の合成

DMF (5 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (200 mg、0.9941 mmol)、4-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (243 mg、0.8946 mmol)、およびHATU (566 mg、1.49 mmol) の溶液に、DIEA (641 mg、4.97 mmol) を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) に注いだ。水層をEtOAc (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮して、生成物を得、これを分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150\*30 mm\*5 μm、条件: 水 (0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B: 38%、終了58%) により精製し、4-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-[2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボニル]ピペリジン-4-カルボニトリル (54.1 mg、15%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9

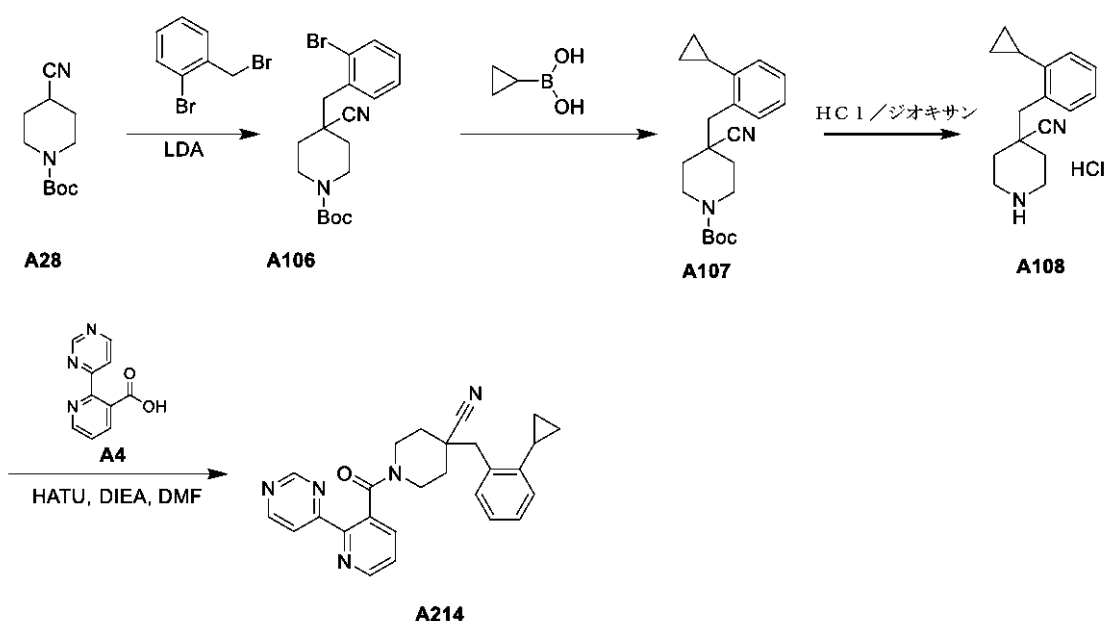
40

50

. 21 (s, 0.34 H), 8.97 (s, 0.56 H), 8.96–8.86 (m, 1 H), 8.78–8.68 (m, 1 H), 8.30–8.20 (m, 1 H), 7.70–7.60 (m, 1 H), 7.49–7.39 (m, 1 H), 6.80–6.68 (m, 3 H), 4.95–4.85 (m, 0.60 H), 3.65–3.55 (m, 0.61 H), 3.50–3.35 (m, 1 H), 3.32–3.21 (m, 0.39 H), 3.20–3.05 (m, 1 H), 2.95–2.75 (m, 2 H), 2.21–2.01 (m, 1 H), 1.85–1.75 (m, 1.6 H), 1.71–1.59 (m, 1 H), 1.55–1.45 (m, 0.43 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –108.921, δ<sub>F</sub> –108.986。LC–ELSD/MS 純度 99%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 420.3、実測値 420.3。  
【0255】

10

実施例 42.4 – (2-シクロプロピルベンジル) – 1 – (2 – (ピリミジン – 4 – イル)ニコチノイル) ピペリジン – 4 – カルボニトリル (A214) の合成  
【化 83】



20

30

#### A106の合成

THF (30 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.51 mmol) の混合物に、LDA (8.00 mL、2 M、16.0 mmol) を –78℃ で滴下した。–78℃ で 1 時間攪拌した後、1-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゼン (2.84 g、11.4 mmol) を添加した。混合物を 20℃ に温め、16 時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を得、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 10%~30%) により精製し、tert-ブチル 4-(2-ブロモベンジル) – 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2.6 g、74.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.59 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.32 (dt, 1 H), 7.16 (dt, 1 H), 4.25–4.06 (m, 2 H), 3.13 (s, 2 H), 2.99 (br s, 2 H), 1.87 (br d, 2 H), 1.68 (dt, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

40

【0256】

#### A107の合成

トルエン (15 mL) / H<sub>2</sub>O (2.5 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-ブロモベンジル) – 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、2.63 mmol)

50

、シクロプロピルボロン酸 (677mg、7.89mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (214mg、0.263mmol) およびDIPEA (2.27mL、13.1mmol) の混合物を、窒素下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>O (50mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×20mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、生成物を得、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (PE中のEtOAcの0~10%)、tert-ブチル4-シアノ-4-(2-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.30 (dd, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.33-4.01 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (br d, 2H), 1.63 (br d, 1H), 1.56 (br d, 1H), 1.46 (s, 8H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。

【0257】

#### A108の合成

MeOH (10mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1g、2.93mmol) の溶液に、25℃でHCl/ジオキサン (5.85mL、4M、23.4mmol) を添加した。混合物を窒素下、25℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、4-(2-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (900mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.52 (br d, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.19 (br t, 2H), 2.25 (br d, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 2H)。

【0258】

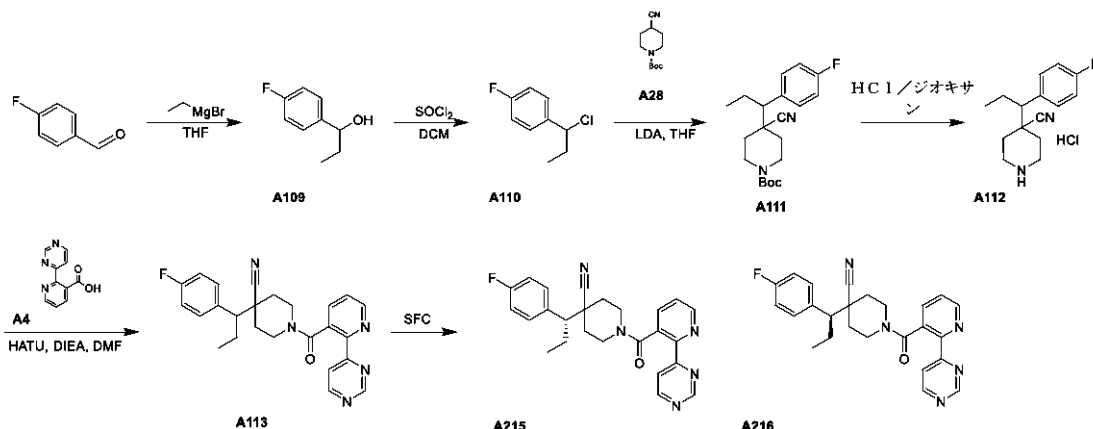
#### A214の合成

DMF (1mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル) ニコチン酸 (100mg、0.3612mmol) の溶液に、HATU (206mg、0.5418mmol) およびDIPEA (0.187mL、1.08mmol) を25℃で添加した。25℃で30分間撹拌した後、4-(2-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (72.6mg、0.3612mmol) を溶液に添加した。混合物を25℃で10時間撹拌し、濃縮し、分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150\*30mm\*5um、条件: 水 (0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 37、終了B: 67、勾配時間 (分): 3、100%B保持時間 (分): 2、流速 (mL/分): 30、注入: 7) により直接精製し、4-(2-シクロプロピルベンジル) -1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (30.2mg、19.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.22 (s, 1H), 8.89-8.82 (m, 1H), 8.75 (br d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (br d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.01 (br d, 1H), 4.91 (br d, 1H), 4.79 (br d, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.32-3.04 (m, 3H), 2.23-2.07 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.73-0.58 (m, 2H)。LC-MS純度100%、C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値424.3、実測値424.3。

【0259】

実施例43. (R)-4-(1-(4-フルオロフェニル) プロピル) -1-(2-(ピ

リミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A215) および (S)-4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A216) の合成  
【化84】



10

#### A109の合成

THF (100 mL) 中の4-フルオロベンズアルデヒド (5 g、40.2 mmol) の混合物に、0℃でEt<sub>2</sub>O (26.8 mL、80.4 mmol、Et<sub>2</sub>O中の3 M) 中のブromo (エチル) マグネシウムを滴加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (6.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 7.32–7.28 (dd, 2H), 7.04–7.01 (td, 2H), 4.60–4.57 (td, 1H), 1.88–1.87 (dd, 1H), 1.84–1.68 (m, 2H), 0.92–0.88 (t, 3H)。

【0260】

#### A110の合成

DCM (15 mL) 中の1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (1 g、6.48 mmol) の混合物に、0℃で塩化チオニル (1.03 mL、14.2 mmol) を添加した。混合物を20℃に温め、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1-(1-クロロプロピル)-4-フルオロベンゼン (1 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 7.36–7.32 (dd, 2H), 7.05–7.01 (td, 2H), 4.79–4.75 (t, 1H), 2.15–2.02 (m, 2H), 1.01–0.97 (t, 3H)。

【0261】

#### A111の合成

THF (20 mL) 中のtert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、4.75 mmol) の混合物に、LDA (3.56 mL、7.12 mmol、THF/n-ヘプタン中2 M) を-78℃で滴加し、混合物を窒素下、-78℃で1時間攪拌し、1-(1-クロロプロピル)-4-フルオロベンゼン (982 mg、5.69 mmol) を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (100 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEAの0~10%) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (700 mg、収率42.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> ppm 7.25–7.21 (dd, 2H), 7.05–7.01 (

20

30

40

50

t, 2H), 4.25–3.90 (m, 2H), 3.10–2.75 (td, 2H), 2.38–2.34 (dd, 2H), 2.05–1.97 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39–1.30 (m, 2H), 0.74–0.70 (t, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –114.911.

【0262】

#### A112の合成

ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (700 mg、2.02 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、10.1 mL、40.4 mmol) を添加し、混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (550 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  ppm 7.40–7.36 (dd, 2H), 7.15–7.10 (t, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.54–3.50 (m, 1H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.21–3.15 (td, 1H), 3.10–3.02 (td, 1H), 2.70–2.66 (dd, 1H), 2.51–2.46 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.96–1.62 (m, 4H), 0.78–0.74 (t, 3H).

【0263】

#### A113の合成およびSFC分離

DMF (15 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (500 mg、2.48 mmol)、4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (525 mg、1.86 mmol)、および HATU (1.41 g、3.72 mmol) の溶液に、DIPEA (1.58 g、12.3 mmol) を添加した。混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150 × 30 mm × 5  $\mu\text{m}$ 、条件: 水 (0.04% の  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  + 10 mM の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) – ACN、開始 B: 38%、終了 68%) により精製し、ラセミー 4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル) – 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (300 mg、収率 28.3%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (s, 0.4H), 8.93–8.85 (m, 1.6H), 8.76–8.72 (m, 1H), 8.27–8.22 (m, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1.4H), 7.19–7.14 (m, 0.6H), 7.11–7.07 (m, 1H), 7.02–6.98 (m, 1H), 4.93–4.65 (m, 1H), 4.05–3.95 (m, 0.1H), 3.75–3.65 (m, 0.3H), 3.50–3.25 (m, 1.6H), 3.20–2.80 (m, 1.4H), 2.50–2.25 (m, 1.6H), 2.20–1.75 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.35–1.15 (m, 2H), 0.80–0.70 (m, 3H)、を SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm × 30 mm、10  $\mu\text{m}$ )、条件: 0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH、開始 B: 25%) によりさらに精製し、

(R) – 4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル) – 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (87.0 mg、29%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (s, 0.4H), 8.93–8.85 (m, 1.6H), 8.76–8.72 (m, 1H), 8.27–8.22 (m, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1.4H), 7.19–7.14 (m, 0.6H), 7.11–7.07 (m, 1H), 7.02–6.98 (m, 1H), 4.93–4.65 (m, 1

10

20

30

40

50

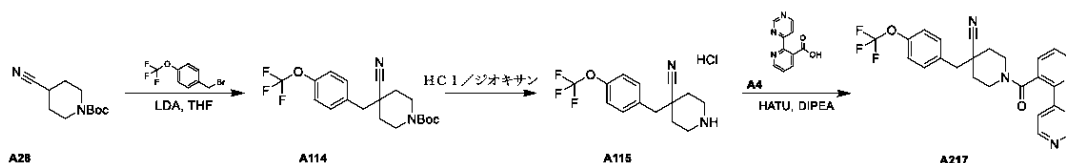
H), 4.05–3.95 (m, 0.1H), 3.75–3.65 (m, 0.3H), 3.50–3.25 (m, 1.6H), 3.20–2.80 (m, 1.4H), 2.50–2.25 (m, 1.6H), 2.20–1.75 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.35–1.15 (m, 2H), 0.80–0.70 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}} -114.475$ 。LC-ELSD/MS 純度100%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}$  [M+H] $^{+}$ に対するMS ESI計算値430.2、実測値430.3。分析SFC98% de値。

【0264】

(S)-4-(1-(4-フルオロフェニル)プロピル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (102.5 mg、34%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} 9.21$  (s, 0.4H), 8.93–8.85 (m, 1.6H), 8.76–8.72 (m, 1H), 8.27–8.22 (m, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 1.4H), 7.19–7.14 (m, 0.6H), 7.11–7.07 (m, 1H), 7.02–6.98 (m, 1H), 4.93–4.65 (m, 1H), 4.05–3.95 (m, 0.1H), 3.75–3.65 (m, 0.3H), 3.50–3.25 (m, 1.6H), 3.20–2.80 (m, 1.4H), 2.50–2.25 (m, 1.6H), 2.20–1.75 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.35–1.15 (m, 2H), 0.80–0.70 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}} -114.466$ 。LC-ELSD/MS 純度98%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}$  [M+H] $^{+}$ に対するMS ESI計算値430.2、実測値430.3。分析SFC99% de。

【0265】

実施例44. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A217) の合成  
【化85】



#### A114の合成

THF (100 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、23.7 mmol) の混合物に、LDA (17.7 mL、35.5 mmol、THF/n-ヘプタン中2M) を窒素下-78℃で滴加した。-78℃で1時間攪拌した後、混合物を20℃に温め、1-(プロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (7.27 g、28.5 mmol) を添加し、16時間攪拌した。反応混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (100 mL、飽和) に注ぎ、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの0~30%) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (6 g、65.8%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} 7.29$ –7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.01–2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.05–1.92 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.43–1.40 (m, 9H)。

【0266】

#### A115の合成

ジオキサン (63 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(4-(トリフルオロ

メトキシ)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(6g、15.8mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(4M、50mL、200mmol)を20℃で添加した。20℃で16時間攪拌した後、反応物を濃縮して、4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(3.28g、64.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 10.04-9.60(m, 2H), 7.33(d, 2H), 7.22(d, 2H), 3.61-3.52(m, 2H), 3.21-3.09(m, 3H), 2.95(s, 2H), 2.22-2.12(m, 2H), 2.10-2.02(m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -57.86。

【0267】

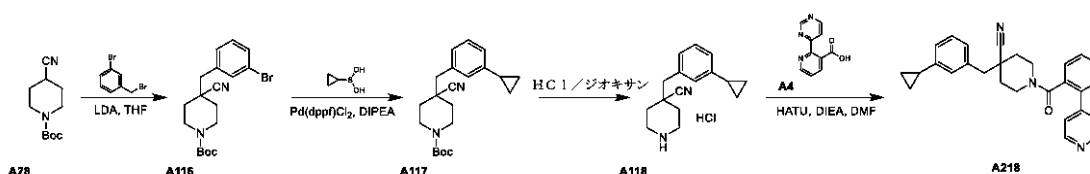
#### A217の合成

DMF(5mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸(200mg、0.994mmol)、4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(287mg、0.894mmol)、およびHATU(566mg、1.49mmol)の溶液に、DIPEA(641mg、4.97mmol)を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Gemini-NX 150×30mm×5μm、条件:水(0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B:40%、終了60%)により精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(95mg、20%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25-9.17(m, 1H), 9.04(s, 1H), 8.91(br d, 1H), 8.76(dd, 1H), 8.26(br d, 1H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.21(s, 2H), 4.94-4.86(m, 1H), 4.83-4.74(m, 1H), 3.68-3.56(m, 1H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.30-3.18(m, 1H), 3.10(br d, 1H), 2.92(br d, 2H), 2.01(br d, 1H), 1.83(br d, 2H), 1.66(br s, 1H), 1.49(br d, 1H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -57.84。LC-ELSD/MS純度100%、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>[M+H]に対するMS ESI計算値467.4、実測値467.4。

【0268】

実施例45. 4-(3-シクロプロピルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A218)の合成

【化86】



#### A116の合成

窒素下で、THF(100mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(5g、23.7mmol)の混合物に、LDA(17.7mL、35.5mmol、THF/n-ヘプタン中2M)を-78℃で滴加した。-78℃で1時間攪拌した後、混合物を20℃に温め、1-ブロモ-3-(プロモメチル)ベンゼン(7.09g、28.4mmol)を添加した。20℃で16時間攪拌した後、反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(100mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、

10

20

30

40

50

濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE中のEtOAcの0～30%）により精製し、tert-ブチル4-（3-ブロモベンジル）-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（5g、55.6%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub>7.47-7.43（m, 1H）, 7.40（s, 1H）, 7.24（s, 2H）, 3.07-2.92（m, 2H）, 2.82（s, 2H）, 1.91-1.78（m, 2H）, 1.53-1.47（m, 2H）, 1.45（s, 9H）。

【0269】

#### A117の合成

トルエン（30mL）／水（5mL）中のtert-ブチル4-（3-ブロモベンジル）-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（2g、5.27mmol）、シクロプロピル硼酸（1.35g、15.8mmol）、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>（430mg、0.527mmol）およびDIPEA（3.39g、26.3mmol）の混合物を、窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水（50mL）に注ぎ、EtOAc（2×20mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE中のEAの0～10%）により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-（3-シクロプロピルベンジル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.21g、67.5%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub>7.24-7.18（m, 1H）, 6.97（br s, 3H）, 4.23-4.02（m, 2H）, 3.05-2.91（m, 2H）, 2.81（s, 2H）, 1.81（br s, 1H）, 1.65（s, 2H）, 1.45（s, 12H）, 1.01-0.92（m, 2H）, 0.74-0.66（m, 2H）。

【0270】

#### A118の合成

ジオキサン（15mL）中のtert-ブチル4-シアノ-4-（3-シクロプロピルベンジル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.19g、3.52mmol）の混合物に、HCl／ジオキサン（4M、17.6mL、70.4mmol）を20℃で添加した。20℃で16時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾過ケーキをEtOAc（5mL）で洗浄し、乾燥させて、4-（3-シクロプロピルベンジル）ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（1.2g、77.4%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub>9.81（br s, 2H）, 7.25-7.20（m, 1H）, 7.08-6.97（m, 3H）, 3.55（br d, 2H）, 3.16（br d, 2H）, 2.89（s, 2H）, 2.19-1.95（m, 4H）, 1.87（dt, 1H）, 1.01-0.91（m, 2H）, 0.76-0.63（m, 2H）。

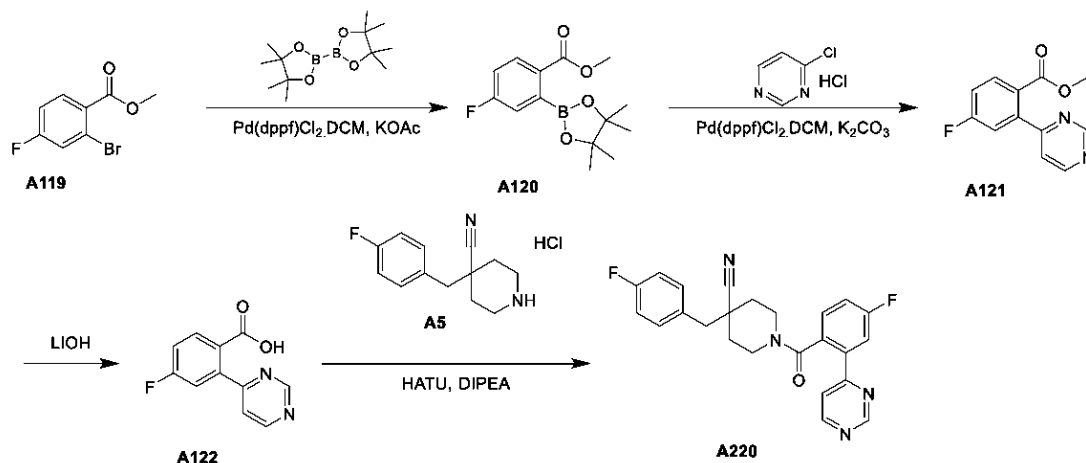
【0271】

#### A218の合成

DMF（5mL）中の2-（ピリミジン-4-イル）ニコチン酸（200mg、0.994mmol）、4-（3-シクロプロピルベンジル）ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（247mg、0.892mmol）、およびHATU（566mg、1.49mmol）の溶液に、DIPEA（641mg、4.97mmol）を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水（5mL）に注いだ。水層をEtOAc（2×10mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（10mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX 150\*30mm\*5um、条件：水（0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）-ACN、開始B：37%、終了67%）により精製し、4-（3-シクロプロピルベンジル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（20mg、4.76%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub>8.87（d, 1H）, 8.75（br d, 1H）, 8.60（s, 1H）, 8.22（br s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.46（dd, 1H）, 7.22（br d, 1H）, 7.07-6.91（m, 3H）, 4.93-

4.73 (m, 1H), 3.69–3.56 (m, 1H), 3.49–3.35 (m, 1H), 3.11 (br d, 1H), 2.95–2.84 (m, 2H), 2.00 (br d, 1H), 1.86 (br d, 3H), 1.66 (br s, 1H), 0.95 (br d, 2H), 0.73–0.65 (m, 2H)。LC-ELSD/MS純度100%、 $C_{26}H_{25}N_5O$  [M+Na] に対するMS ESI計算値446.3、実測値446.3。  
【0272】

実施例46. 1-(4-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A220)の合成  
【化87】



#### A120の合成

ジオキサン(30mL)中の2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸メチル(2g、8.58mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.59g、10.2mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (350mg、0.4290mmol)およびAcOK(849mg、8.58mmol)の混合物を、窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、生成物を得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEAの0~10%)により精製し、メチル4-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(1.7g、70.8%)を得た。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  7.93–7.85 (m, 1H), 7.08–7.05 (m, 1H), 7.04–6.96 (m, 1H), 3.89–3.79 (m, 3H), 1.55–1.50 (m, 4H), 1.41–1.31 (m, 13H)。

【0273】

#### A121の合成

ジオキサン(10mL)/水(2.5mL)中のメチル4-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩(500mg、1.78mmol)、4-クロロピリミジン塩酸塩(241mg、1.60mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (205mg、0.1780mmol)および $K_2CO_3$ (1.22g、8.90mmol)の混合物を、窒素下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEAの0~10%)により精製し、メチル4-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)安息香酸塩(330mg、82.7%)を得た。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  10.42–10.33 (m, 1H), 8.93–8.65 (m, 1H), 8.42–7.82 (m, 1H)

, 7.37-7.27 (m, 1H), 7.24-7.06 (m, 2H), 3.78-3.52 (m, 3H)。

【0274】

#### A122の合成

MeOH (10mL) 中のメチル4-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)安息香酸塩 (330mg、1.42mmol) の溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O (65.5mg、1.56mmol) を25℃で添加した。混合物を60℃に温め、窒素下で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、4-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)安息香酸 (310mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.19-9.16 (m, 1H), 8.75-8.72 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H)。

10

【0275】

#### A220の合成

DMF (1mL) 中の4-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)安息香酸 (100mg、0.458mmol) の溶液に、25℃でHATU (261mg、0.687mmol) およびDIPEA (0.239mL、1.37mmol) を添加し、25℃で30分間撹拌した後、4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (116mg、0.458mmol) を添加し、25℃で10時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 150\*30mm\*5μm、条件: 水 (0.225%FA) - ACN、開始B: 35、終了B: 65、勾配時間 (分): 3、100%B保持時間 (分): 2、流速 (mL/分): 30、注入: 7) により精製し、凍結乾燥して、1-(4-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (20.3mg、10%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.23 (s, 0.34H), 9.01 (s, 0.58H), 8.87-8.72 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.80-4.60 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 0.63H), 3.55-3.45 (m, 0.38H), 3.45-3.25 (m, 0.52H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -110.204, δ<sub>F</sub> -114.432。LC-ELSD/MS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値419.3、実測値419.3。

20

30

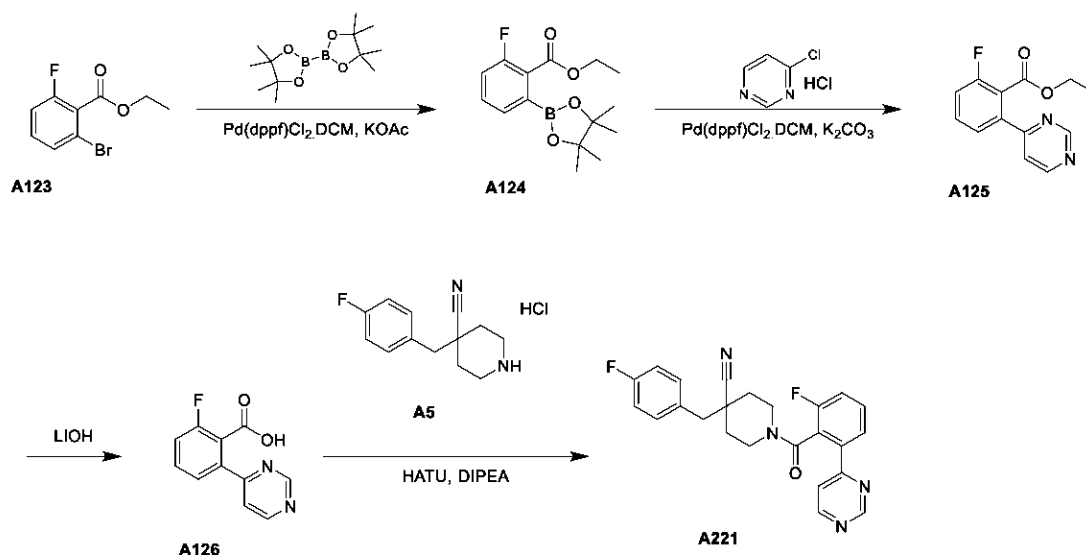
【0276】

実施例47. 1-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A221) の合成

40

50

## 【化 8 8】



## A 1 2 4 の合成

ジオキサン（30 mL）中のエチル 2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸（2 g、8.09 mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（2.46 g、9.70 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（329 mg、0.404 mmol）および AcOK（2.39 g、24.2 mmol）の混合物を、窒素下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を水（50 mL）に注ぎ、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE中のEAの0～10%）により精製し、エチル 2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩（1.41 g、59.4%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub> 7.43–7.39 (m, 2H), 7.12 (ddd, 1H), 4.44–4.33 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.35 (s, 12H)。

【0277】

## A 1 2 5 の合成

ジオキサン（10 mL）／水（2.5 mL）中のエチル 2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸塩（500 mg、1.69 mmol）、4-クロロピリミジン塩酸塩（229 mg、1.52 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（124 mg、0.169 mmol）および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（1.16 g、8.45 mmol）の混合物を、窒素下、100℃で3時間撹拌した。反応物を水（50 mL）に注ぎ、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE中のEAの0～10%）により精製し、2-フルオロ-6-(ピリミジン-4-イル)安息香酸エチル（170 mg、40.8%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 1.24 (d, 2H), 1.20 (s, 1H)。

【0278】

## A 1 2 6 の合成

MeOH（5 mL）／水（0.5 mL）中の 2-フルオロ-6-(ピリミジン-4-イル)安息香酸エチル（170 mg、0.69 mmol）の混合物に、LiOH·H<sub>2</sub>O（31.8 mg、0.759 mmol）を添加した。60℃で16時間撹拌した後、反応物

を濃縮して2-フルオロ-6-(ピリミジン-4-イル)安息香酸(140mg、93.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>13.13(s, 1H), 12.71(d, 1H), 12.01-11.85(m, 1H), 11.57(s, 1H), 11.66-11.52(m, 1H), 11.43-11.31(m, 1H), 11.21(s, 1H)。

【0279】

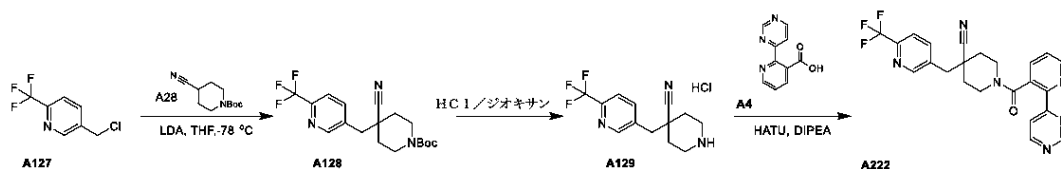
#### A221の合成

DMF(5mL)中の2-フルオロ-6-(ピリミジン-4-イル)安息香酸(130mg、0.595mmol)、4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(136mg、0.535mmol)、およびHATU(338mg、0.892mmol)の溶液に、DIPEA(383mg、2.97mmol)を添加した。20℃で2時間攪拌した後、反応混合物を水(50mL)に注ぎ、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Venusil ASB Phenyl 150\*30mm\*5um、条件: 水(0.05%のHCl)-ACN、開始B: 50%、終了80%)により精製し、1-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(9.7mg、3.9%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>9.33-9.20(m, 1H), 9.08(br s, 1H), 8.88(br s, 1H), 7.76(br s, 1H), 7.52(br s, 2H), 7.50-7.26(m, 2H), 7.05(br t, 2H), 4.88-4.65(m, 1H), 3.67(s, 1H), 3.52-3.27(m, 1H), 3.19-2.95(m, 1H), 2.95-2.80(m, 2H), 1.86(br d, 2H), 1.78-1.54(m, 2H)。LC-ELSD/MS純度100%、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値419.0、実測値419.0。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub>-113.89。

【0280】

実施例48. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A222)の合成

【化89】



#### A128の合成

THF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(300mg、1.42mmol)の混合物に、LDA(1.18mL、2M、2.36mmol)を-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、5-(クロロメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(307mg、1.57mmol)を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水(25mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEtOAcの10~30%)により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、34.5%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>8.60(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.71(d, 1H), 4.28-4.06(m, 2H), 2.95(s, 4H), 1.85(d, 2H), 1.60-

1.53 (m, 5H), 1.49–1.43 (m, 9H)。

【0281】

#### A129の合成

ジオキサン (2 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.54 mmol) の溶液に、25℃で HCl/ジオキサン (3 mL、4 M、12.0 mmol) を添加し、混合物を窒素下で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg) を得、さらに精製することなく使用した。

【0282】

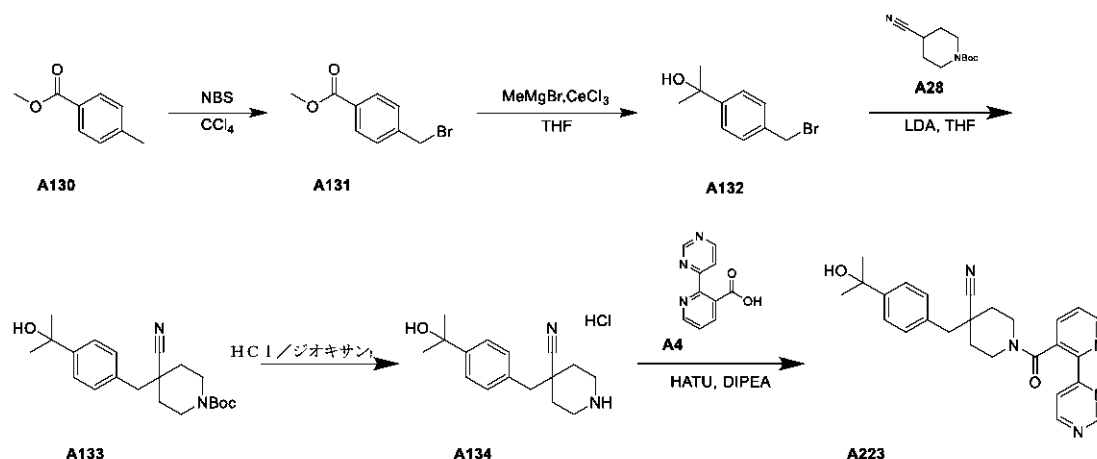
#### A222の合成

DMF (2 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (78.9 mg、0.39 mmol) の溶液に、HATU (186 mg、0.49 mmol) および DIPEA (0.17 mL、0.981 mmol) を 25℃で添加した。25℃で 30 分間攪拌した後、4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg、0.33 mmol) を溶液に添加した。混合物を 25℃で 2 時間攪拌し、水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、条件水 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)–ACN、開始 B:30、終了 B:60、勾配時間 (分) 8、100% B 保持時間 (分):2) により精製し、凍結乾燥して、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (21.1 mg、14%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.4 H), 9.12 (s, 0.6 H), 8.97–8.85 (m, 1 H), 8.80–8.73 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.32–8.24 (m, 1 H), 7.98–7.82 (m, 1 H), 7.76–7.63 (m, 2 H), 7.52–7.43 (m, 1 H), 4.99–4.89 (m, 0.5 H), 4.87–4.76 (m, 0.5 H), 3.69–3.57 (m, 0.5 H), 3.53–3.32 (m, 1 H), 3.29–3.18 (m, 0.5 H), 3.17–2.88 (m, 3 H), 2.18–1.99 (m, 1 H), 1.92–1.61 (m, 3 H)。LC–ELSD/MS 純度 100%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 453、実測値 453。

【0283】

実施例 49. 4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A223) の合成

【化90】



10

20

30

40

50

## A 1 3 1 の合成

MeOH (80 mL) 中の 4-メチル安息香酸メチル (5 g、33.2 mmol) の溶液に、NBS (11.8 g、66.4 mmol) および BPO (1.6 g、6.64 mmol) を 25℃ で添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) によってクエンチし、水 (100 mL) で処理し、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (7 g) を得た。

【0284】

## A 1 3 2 の合成

ブロモ(メチル)マグネシウム (30.5 mL、ジエチルエーテル中の 3 M、91.5 mmol) の溶液に、THF (100 mL) 中のメチル 4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (7 g、30.5 mmol) を、25℃ で、1 回で添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-(4-(ブロモメチル)フェニル)プロパン-2-オール (6.9 g) を得た。

【0285】

## A 1 3 3 の合成

THF (30 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2.73 g、13 mmol) の混合物に LDA (6.5 mL、2 M、13 mmol) を -78℃ で滴加し、混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。次いで、2-(4-(ブロモメチル)フェニル)プロパン-2-オール (2 g、8.72 mmol) を添加し、混合物を 20℃ に温め、16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g) を得た。

【0286】

## A 1 3 4 の合成

ジオキサン (30 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1.5 g、4.18 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中に 4 M、2.09 mL) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (1.2 g) を得た。

【0287】

## A 2 2 3 の合成

DMF (15 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (508 mg、2.53 mmol) の溶液に、15℃ で、HATU (962 mg、2.53 mmol) および DIPEA (653 mg、5.06 mmol) を添加した。15℃ で 10 分間攪拌した後、4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (500 mg、1.69 mmol) を上記反応混合物に添加した。混合物を 15℃ で 2 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、水層を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (3×100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物 (300 mg) を得た。残渣を HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm)、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 21%、終了 B: 51%) により精製し、4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (92.5 mg、31%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

10

20

30

40

50

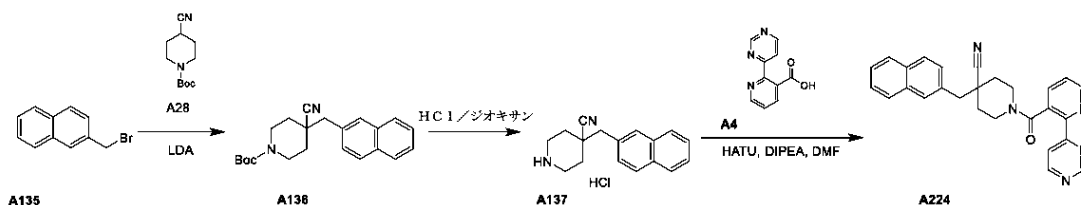
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.65–8.74 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.03–7.12 (m, 3H), 4.97–4.90 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.42–3.57 (m, 2H), 3.06–3.21 (m, 3H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.79–1.94 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.59–1.63 (m, 1H), 1.54 (s, 3H)。LCMS 純度 99%、 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$ ] $^{+}$  に対する MS ESI 計算値 424.2、実測値 424.2。

【0288】

実施例 50. 4-(ナフタレン-2-イルメチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A224) の合成

10

【化91】



#### A136の合成

THF (20 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) の混合物に、LDA (1.77 mL、3.55 mmol、THF/n-ヘプタン中2 M) を-78℃で滴加し、混合物を窒素下、-78℃で1時間攪拌し、次いで2-(プロモメチル)ナフタレン (627 mg、2.84 mmol) を-78℃で添加した。混合物を20℃まで温め、窒素下で16時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの0~5%) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (630 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  7.86–7.80 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 2H), 4.18–4.06 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 1.88 (br d, 2H), 1.48–1.39 (m, 11H)。

20

30

【0289】

#### A137の合成

ジオキサン (20 mL) 中のtert-ブチル4-カルボキシイミドイル-4-[(ナフタレン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (630 mg、1.78 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、4.45 mL、17.8 mmol) を添加し、混合物を20℃で攪拌した。混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを50 mLのEtOAcで洗浄し、乾燥させて、4-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (247 mg、48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{H}}$  7.94–7.80 (m, 4H), 7.55–7.45 (m, 3H), 3.49 (br d, 2H), 3.23–3.09 (m, 4H), 2.18 (br d, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H), 1.98 (br dd, 2H)。

40

【0290】

#### A224の合成

DMF (50 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (247 mg、1.23 mmol) およびHATU (703 mg、1.85 mmol) の溶液に、DIPEA (478 mg、3.71 mmol) を添加した。混合物を15℃で10分間攪拌し、次いで、4-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル

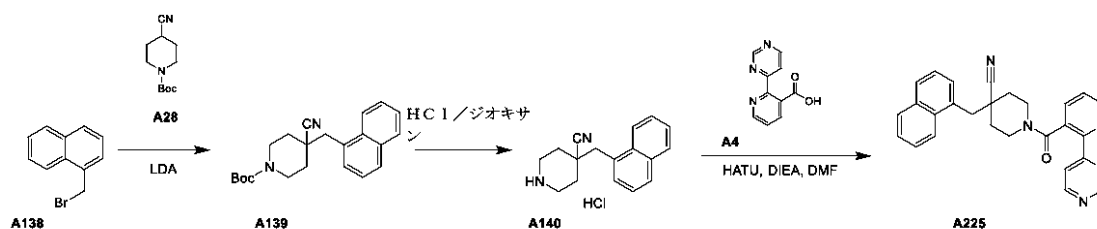
50

塩酸塩 (247 mg、0.8673 mmol) を添加した。混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を HPLC により精製し、4-(ナフタレン-2-イルメチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (160.6 mg、30%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.93 (br d, 2H), 8.80 (br d, 1H), 8.41 (br s, 1H), 7.93–7.79 (m, 3H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.41 (br d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.68–3.54 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.21–3.03 (m, 3H), 2.10 (br s, 1H), 1.96–1.69 (m, 3H), 1.54–1.44 (m, 1H)。LC-ELSD/MS 純度 95%、C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434.2、実測値 434.0。

【0291】

実施例 51. 4-(ナフタレン-1-イルメチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A225) の合成

【化92】



#### A139の合成

THF (40 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.51 mmol) の混合物に、LDA (7.10 mL、14.2 mmol、THF/n-ヘプタン中 2 M) を -78℃ で滴加し、混合物を窒素下、-78℃ で 1 時間攪拌した。次いで、1-(ブロモメチル)ナフタレン (2.52 g、11.4 mmol) を -78℃ で添加し、混合物を 20℃ に温め、窒素下で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (50 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL×2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。生成物をカラム (PE 中の EtOAc の 0~10%) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-(2-(4-cyanophenyl)-1-methylpiperidin-1-yl)-4-cyanophenyl)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.89 g、5.39 mmol、56.7%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.05 (d, 1H), 7.91–7.79 (m, 2H), 7.57–7.44 (m, 4H), 4.12 (q, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 1.86 (br d, 2H), 1.62 (br d, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0292】

#### A140の合成

ジオキサン (40 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-[(1-(ナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート] (1.89 g、5.39 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、13.4 mL、53.9 mmol) を添加し、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (50 mL) で洗浄し、乾燥させて、4-(1-(2-(4-cyanophenyl)-1-methylpiperidin-1-yl)-4-cyanophenyl)-1-methylpiperidine 塩酸塩 (660 mg、49.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.61–7.46 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.21–3.09 (m, 2H), 2.24–2.14 (m, 2H), 2.07–1.96 (m, 2H)。

## 【0293】

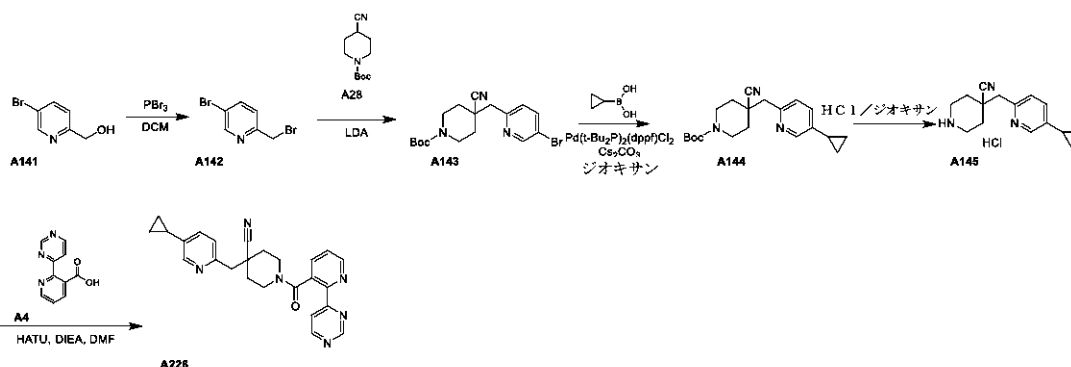
## A225の合成

DMF (50 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (301 mg、1.50 mmol) およびHATU (855 mg、2.25 mmol) の溶液に、DIPEA (580 mg、4.50 mmol) を添加した。混合物を15℃で10分間攪拌し、次いで、4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (300 mg、1.05 mmol) を添加した。混合物を15℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をHPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 μm、条件: 水 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始: B33、終了: B57、勾配時間 (分): 9、100% B 保持時間 (分): 4、流速 (mL/分): 30、注入: 7) により精製し、4-(ナフタレン-1-イルメチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (84.7 mg、13%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.20 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30-8.14 (m, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 5H), 4.94-4.67 (m, 1H), 3.63-3.31 (m, 4H), 3.27-2.95 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.67 (d, 1H) LCMS: 純度99%、C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M+Na]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値456.2、実測値456.0およびC<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値434.2、実測値434.0。

## 【0294】

実施例52. 4-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)メチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A226) の合成

## 【化93】



## A142の合成

DCM中の(5-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (3 g、15.9 mmol) の窒素下での溶液に、PBr<sub>3</sub> (10.7 g、39.7 mmol) を0℃で添加した。25℃で2時間攪拌した後、飽和NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) を添加した。混合物をDCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、5-ブromo-2-(ブromoメチル)ピリジン (1.6 g、40%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.55 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.43 (s, 2H)。

## 【0295】

## A143の合成

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.11 g、5.30 mmol) の混合物に、窒素下でLDA (3.98 mL、2 M、7.96 mmol) を-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、THF (30 mL) 中の5-ブロモ-2- (ブロモメチル) ピリジン (1.6 g、6.37 mmol) を添加した。25℃で16時間攪拌した後、混合物を水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの10~30%) により精製し、tert-ブチル4- ( (5-ブロモピリジン-2-イル) メチル) -4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g、55%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.64-8.62 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0296】

#### A144の合成

ジオキサン (30 mL) 中のtert-ブチル4- ( (5-ブロモピリジン-2-イル) メチル) -4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g、2.89 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (744 mg、8.67 mmol)、Pd (t-Bu<sub>2</sub>P)<sub>2</sub> (dppf) Cl<sub>2</sub> (188 mg、0.289 mmol) およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.19 g、8.67 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの0~15%) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4- ( (5-シクロプロピルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (780 mg、79%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.37 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 4H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.03 (d, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H)。

【0297】

#### A145の合成

ジオキサン (5 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4- ( (5-シクロプロピルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.879 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (4 M、4.37 mL、17.5 mmol) を25℃で添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾過ケーキをEtOAc (5 mL) で洗浄し、乾燥させて、次のステップに直接使用した4- ( (5-シクロプロピルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、82%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8.72 (s, 1H), 8.37-8.18 (m, 1H), 8.09-7.90 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.32-2.09 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.30 (d, 2H), 1.08-0.94 (m, 2H)。

【0298】

#### A226の合成

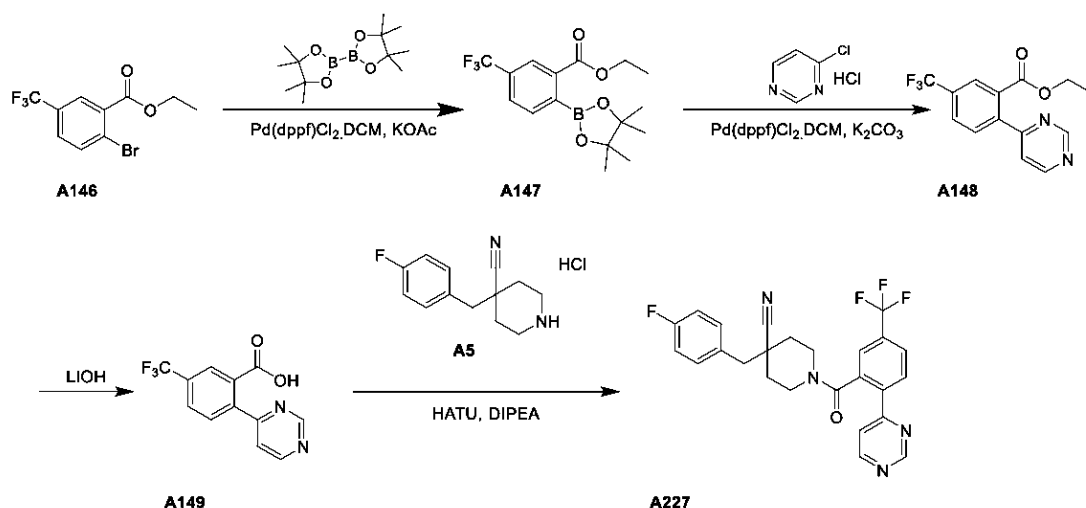
DMF (5 mL) 中の2- (ピリミジン-4-イル) ピリジン-3-カルボン酸 (200 mg、0.994 mmol)、HATU (566 mg、1.49 mmol) の溶液に、DIPEA (641 mg、4.97 mmol) を25℃で添加した。30分間攪拌した後、4- ( (5-シクロプロピルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (193 mg、0.696 mmol) を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×30 mL) で

抽出した。合わせた有機層を、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX 80\*40mm\*3um、条件：水（0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）-ACN、開始B：22%、終了48%）により精製し、4-（（5-シクロプロピルピリジン-2-イル）メチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（31mg、7%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.22-8.93（m, 1H）, 8.87（s, 1H）, 8.77-8.84（m, 1H）, 8.36（s, 1H）, 8.25-8.21（m, 1H）, 7.65-7.63（m, 1H）, 7.48-7.42（m, 1H）, 7.33-7.27（m, 1H）, 7.25-7.19（m, 1H）, 4.96-4.65（m, 1H）, 3.63-3.61（m, 1H）, 3.50-3.33（m, 1H）, 3.50-3.33（m, 1H）, 3.31-2.94（m, 4H）, 2.22-2.02（m, 1H）, 1.92-1.75（m, 2H）, 1.03（d, 2H）, 0.73（s, 2H）。LCMS純度97.8%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$  [M+H] $^{+}$ に対するMS ESI計算値425、実測値425。

【0299】

実施例53. 4-（4-フルオロベンジル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）-5-（トリフルオロメチル）ベンゾイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A227）の合成

【化94】



#### A147の合成

ジオキサン（30 mL）中のエチル 2-ブromo-5-（トリフルオロメチル）安息香酸塩（3 g、10.0 mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（3.80 g、15.0 mmol）、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ （408 mg、0.5 mmol）およびAcOK（4.14 g、30.0 mmol）の混合物を、窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）に注ぎ、水層をEtOAc（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー（PE中のEAの0~10%）により精製し、エチル 2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5-（トリフルオロメチル）安息香酸塩（1.2 g、収率34.8%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  8.18（s, 1H）, 7.77-7.73（m, 1H）, 7.61（d, 1H）, 4.42（d, 2H）, 1.43（s, 15H）。 $^{19}\text{F}$  NMR（376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{F}}$  -62.92。

## 【0300】

## A148の合成

ジオキサン (20 mL) / H<sub>2</sub>O (2 mL) 中のエチル 2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -5- (トリフルオロメチル) 安息香酸塩 (600 mg、1.74 mmol)、4-クロロピリミジン塩酸塩 (235 mg、1.56 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (128 mg、0.174 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 g、8.70 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で3時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EA の 20~25%) により精製し、2- (ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (330 mg、64.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.27 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 4.22 (d, 2H), 1.15 (t, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -62.92。

10

## 【0301】

## A149の合成

MeOH/水 (5/1、6 mL) 中の 2- (ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (340 mg、1.14 mmol) の混合物に、LiOH H<sub>2</sub>O (52.5 mg、1.25 mmol) を添加し、混合物を 60℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、2- (ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) 安息香酸 (340 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.19 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.72 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>F</sub> -64.35。

20

## 【0302】

## A227の合成

DMF (3 mL) 中の 2- (ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) 安息香酸 (190 mg、0.708 mmol)、4- [(4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (180 mg、0.708 mmol)、および HATU (402 mg、1.05 mmol) の溶液に、DIPEA (456 mg、3.54 mmol) を添加した。混合物を 20℃で2時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。生成物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) -ACN、開始 B: 38%、終了 68%) により精製し、4- (4-フルオロベンジル) -1- (2- (ピリミジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (35.9 mg、収率 10.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.42-8.96 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.93-7.76 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.91-4.59 (m, 1H), 3.66-3.33 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H)。LC/MS 純度 99%、C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 469.0、実測値 469.0。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -62.86、-62.95、-114.37。

30

40

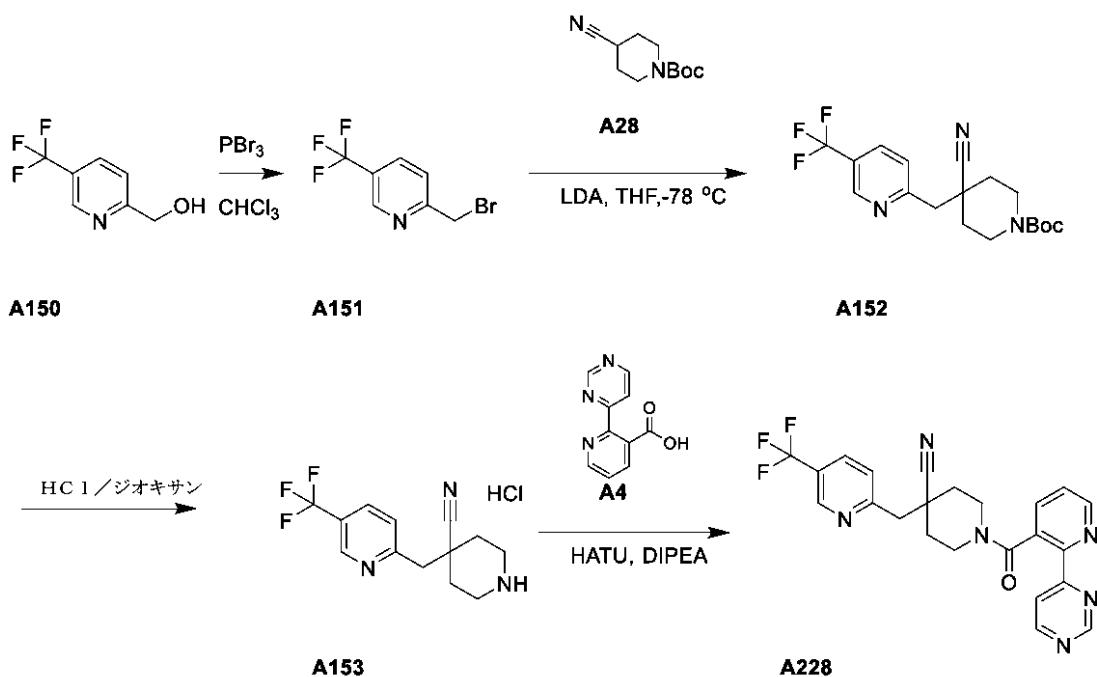
## 【0303】

実施例 54. 1- (2- (ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) -4- ( (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A2

50

## 28) の合成

## 【化95】



10

20

## A151の合成

CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 中の (5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタノール (1 g、5.64 mmol) の溶液に、窒素下で、トリブロモホスファン (4.57 g、16.9 mmol) を 25 °C で、1 回で添加した。混合物を 25 °C で 2 時間撹拌した。混合物を氷水 (50 mL) 中にゆっくりと注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (670 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.84 (s, 1H), 7.97–7.90 (m, 1H), 7.61–7.54 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.70 (s, 3H)。

30

## 【0304】

## A152の合成

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (656 mg、3.12 mmol) の混合物に、-78 °C で LDA (1.56 mL、2 M、3.12 mmol) を滴下し、混合物を -78 °C で 1 時間撹拌した後、2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (500 mg、2.08 mmol) を添加した。混合物を 20 °C に温め、16 時間撹拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 0~30%) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.3 g、39%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.85 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.23–4.06 (m, 2H), 3.15–3.10 (m, 2H), 3.07–2.97 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.4–1.45 (m, 9H)。

40

## 【0305】

## A153の合成

窒素下、ジオキサン (5 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-4-((5-(トリ

50

フルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.18 g、0.49 mmol) の溶液に、25℃でHCl/ジオキサン (0.12 mL、ジオキサン中の4 MのHCl) を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (140 mg) を得た。

【0306】

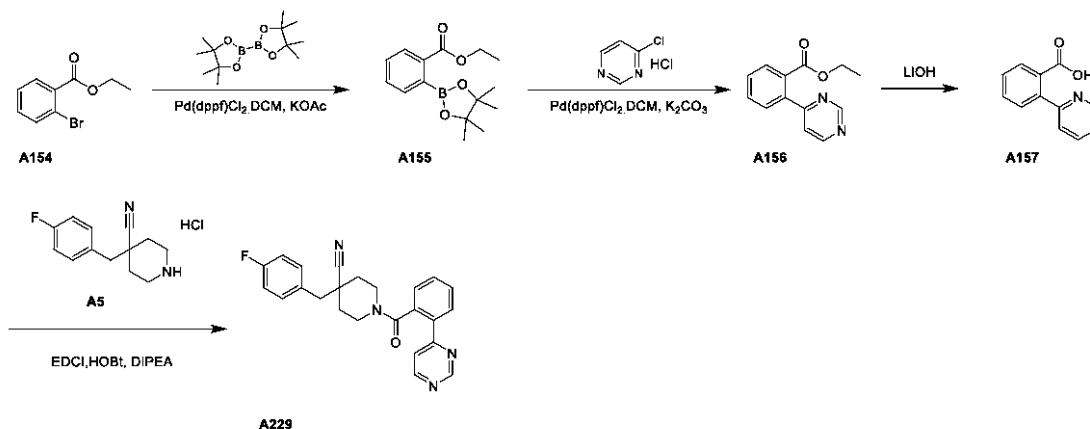
#### A228の合成

DMF (10 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル) ピリジン-3カルボン酸 (128 mg、0.64 mmol)、HATU (242 mg、0.64 mmol)、DIPEA (0.37 mL、2.12 mmol) および4-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (130 mg、0.43 mmol) の溶液に、0℃で2時間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、295 mgを得、これを分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm、条件: 水 (10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 28%、終了B: 58%) により精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) -4-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (166.5 mg、56%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.32-9.02 (m, 1H), 8.94-8.85 (m, 1H), 8.85-8.80 (m, 1H), 8.79-8.73 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 4.97-4.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 0.5H), 3.26-3.12 (m, 3H), 2.25-2.06 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 1.5H), 1.71-1.61 (m, 0.5H), 1.39-1.20 (m, 0.5H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -62.430。LCMS純度99%、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対する計算値453.2、実測値453.2。

【0307】

実施例55. 4-(4-フルオロベンジル) -1-(2-(ピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A229) の合成

【化96】



#### A155の合成

乾燥トルエン (50 mL) 中の2-ブromo安息香酸エチル (5 g、21.8 mmol) の溶液に、窒素下で、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -1,3,2-ジオキサボロラン (6.62 g、26.1 mmol)、KOAc (4.27 g、43.6 mmol) およびPd

(p d d f) C l<sub>2</sub> (1.59 g、2.18 mmol) を 20℃ で添加した。100℃ で 16 時間加熱した後、水 (50 mL) を添加し、生成物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸エチル (5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.78-7.74 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.50-4.32 (M, 3H), 1.44-1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 3H)。

【0308】

#### A156の合成

ジオキサン (15 mL) / 水 (2 mL) 中の 2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸安息香酸エチル (1 g、3.62 mmol)、4-クロロピリミジン塩酸塩 (490 mg、3.25 mmol)、Pd (dppf) C l<sub>2</sub> (267 mg、0.3620 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.50 g、18.1 mmol) の混合物を、窒素下、100℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注いだ。水層を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EA の 0~30%) により精製し、2- (ピリミジン-4-イル) 安息香酸エチル (800 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H)。

【0309】

#### A157の合成

MeOH (10 mL) / 水 (1 mL) 中の 5-フルオロ-2- (ピリミジン-4-イル) 安息香酸エチル (400 mg、1.75 mmol) の混合物に、LiOH·H<sub>2</sub>O (80.6 mg、1.92 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、5-フルオロ-2- (ピリミジン-4-イル) 安息香酸 (300 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.13 (s, 1H), 8.72-8.66 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H)。

【0310】

#### A229の合成

DMF (5 mL) 中の 2- (ピリミジン-4-イル) 安息香酸エチル (350 mg、1.74 mmol)、HOBt (469 mg、3.48 mmol)、EDCI (664 mg、3.48 mmol)、DIPEA (0.908 mL、5.22 mmol) および 4- [ (4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (443 mg、1.74 mmol) の溶液を 0℃ で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150×40 mm×5 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 25、終了 B: 35、勾配時間 (分): 8、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、4- (4-フルオロベンジル)-1- (2- (ピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (49.1 mg、7%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.40-9.02 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.86-4.66 (m, 1H), 3.68-3.24 (m, 2H), 3.10-2.74 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -114.52。LC-ELSD/MS 純度 98%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対

10

20

30

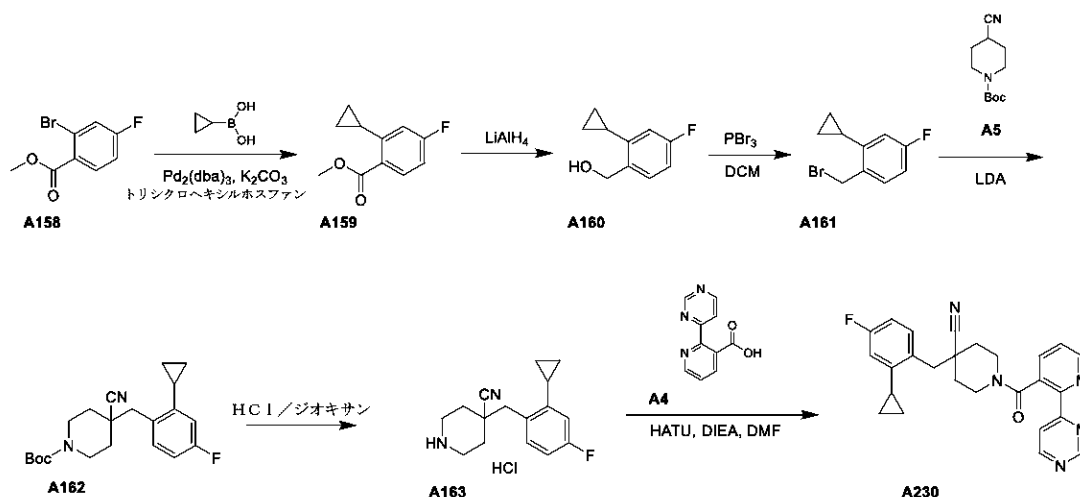
40

50

するMS ESI計算値401、実測値401。

【0311】

実施例56. 4-(2-シクロプロピル-4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A230)の合成【化97】



10

#### A159の合成

ジオキサン(40 mL)中の2-ブromo-4-フルオロ安息香酸メチル(3 g、12.8 mmol)、シクロプロピルボロン酸(1.53 g、17.9 mmol)、パラジウム(2+)ビス(ジ-tert-ブチル(シクロペンター-1,3-ジエン-1-イル)ホスファン)二塩化鉄(834 mg、1.28 mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.64 g、19.2 mmol)の混合物を、窒素下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEtOAcの0~30%)により精製し、2-シクロプロピル-4-フルオロ安息香酸メチル(1.2 g、収率48.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.85 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -107.49。

20

【0312】

#### A160の合成

THF(10 mL)中の2-シクロプロピル-4-フルオロ安息香酸メチル(500 mg、2.57 mmol)の溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(195 mg、5.14 mmol)を1回で添加した。撹拌後0℃で1時間撹拌した。反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、(2-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)メタノール(330 mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.30 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83 (ms, 1H), 1.06-0.91 (m, 2H), 0.74-0.59 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -114.77。

30

40

【0313】

#### A161の合成

(2-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)メタノール(100 mg、0.601 mmol)の溶液に、DCM(20 mL)中で撹拌し、窒素下で、25℃でPBr<sub>3</sub>(243 mg、0.901 mmol)を添加した。反応物を25℃で2時間撹拌した。混合物

50

を氷浴中で冷却し、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液（30 mL）を添加した。混合物を $\text{DCM}$ （2×30 mL）で抽出し、合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{PE}$ 中の $\text{EA}$ の0～5%）により精製し、1-（ブロモメチル）-2-シクロプロピル-4-フルオロベンゼン（110 mg、収率80.2%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz, クロロホルム- $d$ ） $\delta_{\text{H}}$  7.29（m, 1H）, 6.89–6.81（m, 1H）, 6.70（m, 1H）, 4.74–4.66（m, 2H）, 1.54（s, 1H）, 1.11–1.02（m, 2H）, 0.78–0.69（m, 2H）。

【0314】

#### A162の合成

$\text{THF}$ （30 mL）中の $\text{tert}$ -ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（175 mg、0.833 mmol）に、 $\text{LDA}$ （0.63 mL、1.25 mmol、 $\text{THF}/n$ -ヘプタン中2 M）を $-78^\circ\text{C}$ で滴加し、混合物を $78^\circ\text{C}$ で、窒素下で1時間攪拌した。次いで、1-（ブロモメチル）-2-シクロプロピル-4-フルオロベンゼン（230 mg、1.0 mmol）を $-78^\circ\text{C}$ で添加し、混合物を $20^\circ\text{C}$ に温め、窒素下で16時間攪拌した。反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液（50 mL）に注ぎ、水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（ $\text{PE}$ 中の $\text{EtOAc}$ の0～10%）により精製し、 $\text{tert}$ -ブチル 4-シアノ-4-（2-シクロプロピル-4-フルオロベンジル）ピペリジン-1-カルボキシレート（110 mg、収率36.9%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  7.24（d, 1H）, 6.86（m, 1H）, 6.67（m, 1H）, 4.14（m, 2H）, 3.09（s, 2H）, 3.05–2.90（m, 2H）, 2.06–1.97（m, 1H）, 1.91（m, 2H）, 1.46（s, 10H）, 1.07–0.99（m, 2H）, 0.67（q, 2H）。

【0315】

#### A163の合成

ジオキサン（20 mL）中の $\text{tert}$ -ブチル 4-シアノ-4-（2-シクロプロピル-4-フルオロベンジル）ピペリジン-1-カルボキシレート（110 mg、0.306 mmol）の混合物に、 $\text{HCl}/\text{ジオキサン}$ （4 M、0.77 mL、3.06 mmol）を添加し、混合物を $20^\circ\text{C}$ で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、4-（2-シクロプロピル-4-フルオロベンジル）ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（120 mg）を得、さらに精製することなく使用した。

【0316】

#### A230の合成

$\text{DMF}$ （20 mL）中の2-（ピリミジン-4-イル）ピリジン-3カルボン酸（117 mg、0.584 mmol）および $\text{HATU}$ （332 mg、0.876 mmol）の溶液に、 $\text{DIEA}$ （225 mg、1.75 mmol）を添加した。混合物を $25^\circ\text{C}$ で10分間攪拌し、次いで、4-（2-シクロプロピル-4-フルオロベンジル）ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（120 mg、0.409 mmol）を添加した。混合物を $25^\circ\text{C}$ で16時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）に注ぎ、水層を $\text{EtOAc}$ （3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。生成物を $\text{HPLC}$ （カラム： $\text{Phenomenex Gemini-NX } 80 \times 40 \text{ mm} \times 3 \mu\text{m}$ 、条件：水（0.05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  + 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）- $\text{ACN}$ 、開始： $\text{B}40$ 、終了： $\text{B}56$ 、勾配時間（分）：8、100%  $\text{B}$  保持時間（分）：2.6、流速（mL/分）：30、注入：5）により精製し、4-（2-シクロプロピル-4-フルオロベンジル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（9.3 mg、3.61%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.22（s, 1H）, 8.88（d, 1H）, 8.83–8.72（m, 2H）, 8.24（d, 1H）, 7.66（d, 1H）

10

20

30

40

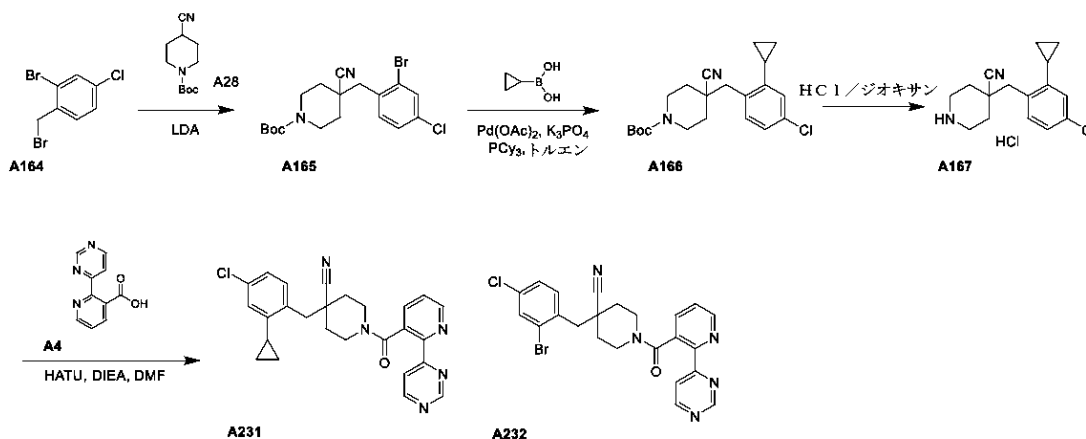
50

, 7.47 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.91–6.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.51–3.36 (m, 1H), 3.17 (d, 3H), 2.20–2.05 (m, 1H), 2.04–1.81 (m, 3H), 1.70 (d, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.08–0.92 (m, 2H), 0.67 (br s, 2H)。LCMS純度100%、 $C_{26}H_{24}FN_5O$   $[M+Na]^+$ に対するMSESI計算値464.2、実測値464.2。

【0317】

実施例57. 4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A231)および4-(2-ブromo-4-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A232)の合成

【化98】



#### A165の合成

THF (10mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (403mg、1.92mmol) の溶液に、 $-70^{\circ}C$ で、LDA (1.75mL、ヘキサン中の2M、3.50mmol) の溶液をゆっくりと添加した。30分後、2-ブromo-1-(ブromoメチル)-4-クロロベンゼン (500mg、1.75mmol) を添加した。反応混合物を $-70^{\circ}C$ で1時間攪拌し、次いで $25^{\circ}C$ に温め、16時間攪拌した。飽和 $NH_4Cl$ 水溶液 (50mL) を添加し、混合物をEtOAc ( $2 \times 30mL$ ) 抽出した。合わせた有機層を、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1~5/1) により精製し、tert-ブチル4-(2-ブromo-4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (400mg、55.2%) を得た。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.29–4.00 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.06–2.88 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0318】

#### A166の合成

tert-ブチル4-(2-ブromo-4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (400mg、0.97mmol)、シクロプロピルボロン酸 (165mg、1.93mmol)、 $Pd(OAc)_2$  (125mg、0.19mmol) および $K_3PO_4$  (331g、1.93mmol) をトルエン (10mL) および水 (1mL) 中で混合し、窒素下で、 $100^{\circ}C$ で16時間攪拌した。氷水 (10mL) を添加し、混合物をEtOAc (15mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機層を、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの0~90%)

によって2回精製し、tert-ブチル4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(150mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.62 (d, 0.5H), 7.47-7.42 (m, 0.5H), 7.34-7.29 (m, 0.5H), 7.24-7.20 (m, 0.5H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13-2.87 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H)。

【0319】

#### A167の合成

tert-ブチル4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(150mg、0.4mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(10mL、4M、40.0mmol)を25℃で添加した。混合物を窒素下、25℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(100mg)を得た。生成物を次のステップで直接使用した。

【0320】

#### A231およびA232の合成

DMF(2mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸(87.8mg、0.45mmol)、HOBt(98.2mg、0.73mmol)、EDCI(139mg、0.73mmol)、DIPEA(0.314mL、1.81mmol)および4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(100mg、0.36mmol)の溶液に、15℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC(カラム: Xtimate C18 150\*40mm\*5μm、条件: 水(0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)-ACN、開始B: 50、終了B: 80、勾配時間(分): 8.5、100%B保持時間(分): 2)により精製し、4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(30mg、12.0%)および4-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(30mg、16.6%)を得た。

【0321】

#### SFC精製

4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(20mg、0.045mmol)をSFC(カラムDAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm、5μm)、条件0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、開始B40、終了B40)によりさらに精製し、4-(4-クロロ-2-シクロプロピルベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(12.1mg、60.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.22 (s, 0.3H), 8.91-8.82 (m, 1.7H), 8.79-8.74 (m, 1H), 8.33-8.19 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 5.01-4.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 0.5H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.32-3.00 (m, 3.5H), 2.21-2.04 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.77-0.60 (m, 2H)。LCMS 純度100%、C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値480、実測値480。

【0322】

4-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコ

10

20

30

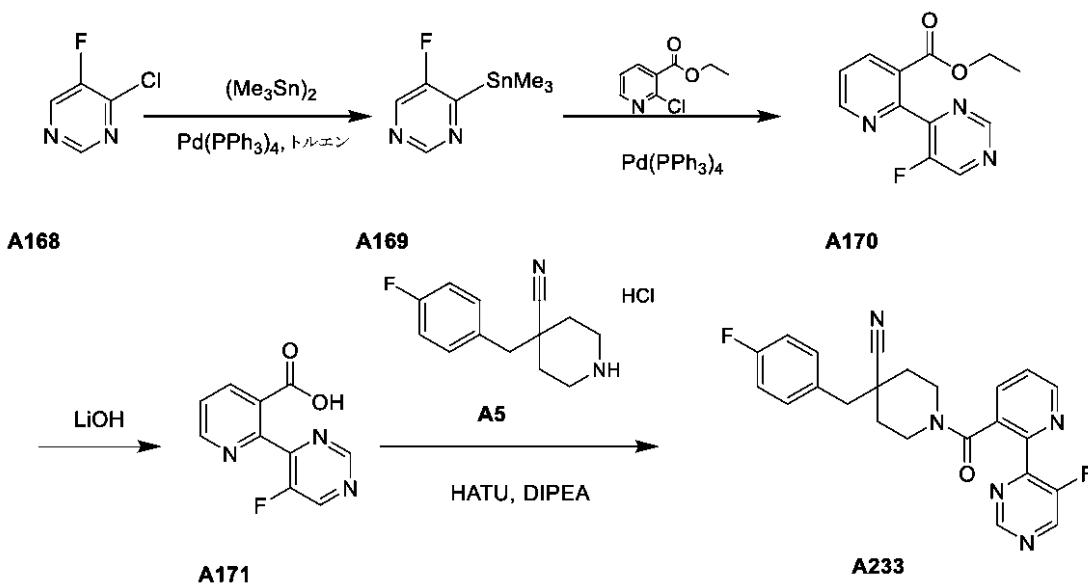
40

50

チノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (30 mg、0.06 mmol) を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm、5 μm)、条件 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、開始 B40、終了 B40) によりさらに精製し、4-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (20.6 mg、68.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.3 H), 9.09 (s, 0.7 H), 8.90 (d, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.74–7.58 (m, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 5.05–4.62 (m, 1 H), 3.63 (d, 1 H), 3.50–3.33 (m, 1 H), 3.29–3.01 (m, 3 H), 2.19–1.95 (m, 3 H), 1.88–1.76 (m, 1 H), 1.64 (d, 1 H)。LCMS 純度 98%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrClN<sub>5</sub>O Na [M+H+Na]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 520、実測値 520。

【0323】

実施例 58. 4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A233) の合成  
【化99】



#### A169の合成

トルエン (10 mL) 中の 4-クロロ-5-フルオロピリミジン (2 g、15 mmol)、ヘキサキス(λ<sup>3</sup>-メチル)ジチン (7.37 g、22.5 mmol) の混合物に、窒素下で Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (866 mg、0.75 mmol) を 25℃ で添加した。混合物を窒素下、110℃ で 2 時間攪拌した。残渣を KF 溶液 (200 mL) 中に注いだ。水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、5-フルオロ-4-(トリメチルスタンニル)ピリミジン (1 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.07–9.02 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 0.51–0.24 (m, 9 H)。

【0324】

#### A170の合成

DMF (20 mL) 中の 5-フルオロ-4-(トリメチルスタンニル)ピリミジン (500 mg、1.91 mmol) の溶液に、2-クロロピリジン-3-カルボキシレートエチル (0.53 g、2.86 mmol)、λ<sup>2</sup>-鉄(2+)ビス(シクロペンター-2,4-ジイン-1-イル)ジフェニル-λ<sup>4</sup>-ホスファン)二塩化パラジウム (138 mg、0.19 mmol) および CuI (36.3 mg、0.19 mmol) を窒素下 25℃ で添加した。混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (100

mL) に注ぎ、EtOAc (3×100mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ニコチン酸エチル (0.3g) を得、これを次のステップで直接使用した。

【0325】

#### A171の合成

THF (3mL) 中の2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ニコチン酸エチル (0.3g、1.21mmol)、MeOH (1mL) および水 (0.2mL) の溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O (91.9mg、2.42mmol) を窒素下、25℃で、1回で添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (180mg) を得、これを次のステップで直接使用した。

【0326】

#### A233の合成

DMF (5mL) 中の2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (150mg、0.68mmol) の溶液に、0℃で、HATU (387mg、1.02mmol) およびDIPEA (442mg、3.42mmol) を添加した。0℃で10分間攪拌した後、4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (226mg、0.89mmol) を添加した。混合物を15℃で2時間攪拌した。水 (20mL) を添加し、水層をEtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (3×20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をHPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×40mm×3μm)、条件: 水 (0.05% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O + 10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 34%、終了B: 54%) により精製し、4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (10.2mg、10%) を得る。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.82-8.78 (m, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 4.77-4.64 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 1H), 3.53-3.33 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 0.5H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1.5H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -114.337。LCMS純度99%、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対する5-95AB\_\_1.5min\_\_220&254計算値420.2、実測値420.2。

【0327】

実施例59. 1-(5-クロロ-2-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A234) の合成

10

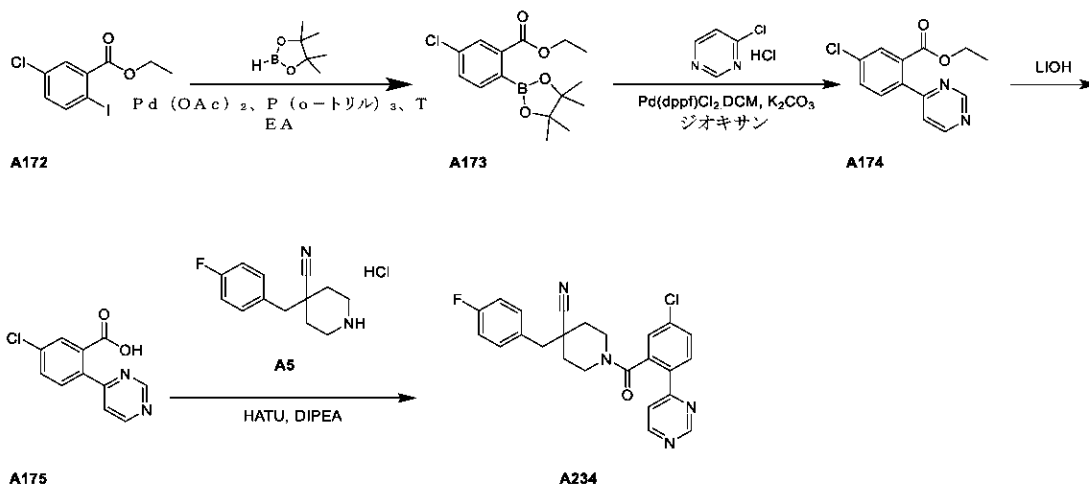
20

30

40

50

## 【化100】



## A173の合成

THF (30 mL) 中の5-クロロ-2-ヨード安息香酸エチル (3 g、9.66 mmol) の混合物にTEA (4.02 mL、28.9 mmol) を添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.09 mL、14.4 mmol) を添加した。さらに5分間攪拌した後、(アセチルオキシ)パラジオ酢酸塩 (108 mg、0.483 mmol) およびトリ-(*o*-トリル)ホスフィン (294 mg、0.966 mmol) を添加した。反応混合物を65℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフ (PE中のEtOAcの0~10%) により精製し、5-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル (1.2 g、収率39.9%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.91 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 1.41 (s, 12H), 1.40-1.34 (m, 3H)。

## 【0328】

## A174の合成

ジオキサン (15 mL) / 水 (2 mL) 中の5-クロロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル (1.2 g、3.86 mmol) 4-クロロピリミジン塩酸塩 (523 mg、3.47 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (284 mg、0.386 mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.66 g、19.3 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの0~25%) により精製し、5-クロロ-2-(ピリミジン-4-イル)安息香酸エチル (740 mg、収率73.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.23 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.13 (t, 2H), 1.10-1.10 (m, 1H)。

## 【0329】

## A175の合成

MeOH (5 mL) / 水 (1 mL) 中の5-クロロ-2-(ピリミジン-4-イル)安息香酸エチル (740 mg、2.81 mmol) に、LiOH·H<sub>2</sub>O (176 mg、4.21 mmol) を添加し、混合物を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、5

ークロロ-2-（ピリミジン-4-イル）安息香酸（1 g）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.14（s, 1H）, 8.72（d, 1H）, 7.76（d, 1H）, 7.67（d, 1H）, 7.61（d, 1H）, 7.46（m, 1H）。

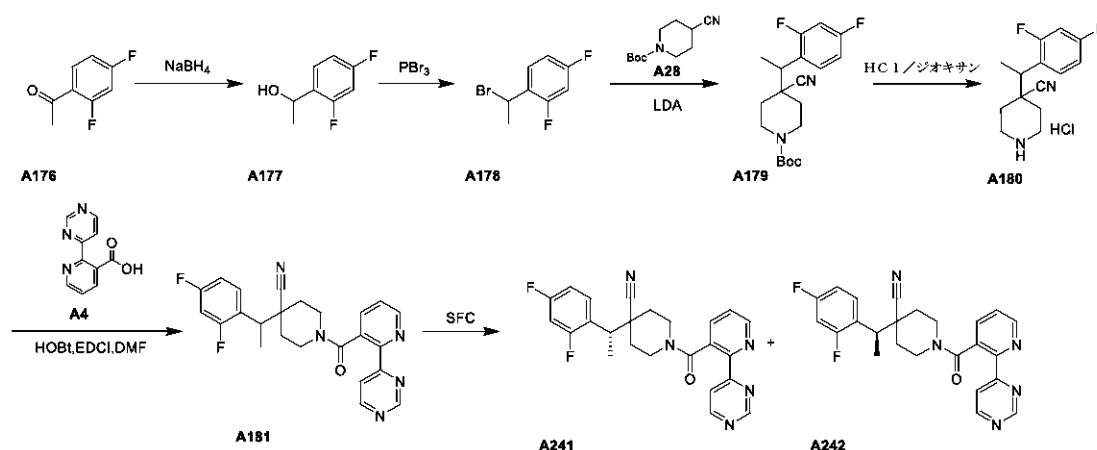
【0330】

#### A234の合成

5-クロロ-2-（ピリミジン-4-イル）安息香酸（100 mg、0.4261 mmol）、HOBt（190 mg、0.8509 mmol）、EDCI（171 mg、0.8522 mmol）、DIPEA（274 mg、2.13 mmol）および4-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（130 mg、0.5113 mmol）をDMF（5 mL）中で混合し、20℃で2時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX 80\*30 mm\*3  $\mu\text{m}$ 、条件：水（10 mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）-ACN、開始B：42、終了B：72）により精製し、1-（5-クロロ-2-（ピリミジン-4-イル）ベンゾイル）-4-（4-フルオロベンジル）ピペリジン-4-カルボニトリル（20 mg、10.8%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.24-8.75（m, 2H）, 7.75-7.48（m, 3H）, 7.35（d, 1H）, 7.26-7.17（m, 2H）, 7.04（s, 2H）, 4.82-4.63（m, 1H）, 3.69-3.57（m, 1H）, 3.52-3.28（m, 1H）, 3.14-2.98（m, 1H）, 2.87（s, 2H）, 2.21（s, 1H）, 2.13-1.73（m, 2H）, 1.61（s, 1H）, 1.54-1.45（m, 1H）。LC-ELSD/MS純度99%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}$  [M+H] $^{+}$ に対するMS ESI計算値435.2、実測値435.2。 $^{19}\text{F}$  NMR（376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{F}}$  -62.86、-62.95、-114.40。

【0331】

実施例60.（S）-4-（1-（2,4-ジフルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A241）および（R）-4-（1-（2,4-ジフルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A242）の合成【化101】



#### A177の合成

THF（100 mL）中の1-（2,4-ジフルオロフェニル）エタン-1-オン（10 g、64 mmol）の溶液に、 $\text{NaBH}_4$ （3.63 g、96 mmol）を、25℃でゆっくりと少量ずつ添加した。混合物を25℃で1時間撹拌した。飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液（100 mL）を添加し、30分間撹拌した。混合物をEtOAc（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-（2,4-ジフルオロフェニル）エタン-1-オール（10 g）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  7.54-7.44（m, 1H）, 6.96-6.86（m,

1 H), 6.86–6.74 (m, 1 H), 5.20–5.12 (m, 1 H), 1.50–1.40 (m, 3 H)。

【0332】

#### A178の合成

CHCl<sub>3</sub> (80 mL) 中の1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール (5 g、31.6 mmol) の溶液に、トリブモホスファン (8.98 mL、94.8 mmol) を1回で、25℃で、窒素下で添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を氷水 (100 mL) にゆっくりと注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-(1-ブromoエチル)-2,4-ジフルオロベンゼン (5.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.60–7.40 (m, 1 H), 6.94–9.86 (m=2.0 Hz, 1 H), 6.86–6.74 (s, 1 H), 5.48–5.36 (m, 1 H), 2.10–1.98 (m, 3 H)。

【0333】

#### A179の合成

THF (50 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (7.12 g、33.9 mmol) の混合物にLDA (16.9 mL、2 M、33.9 mmol) を-78℃で滴加し、混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、1-(1-ブromoエチル)-2,4-ジフルオロベンゼン (5 g、22.6 mmol) を添加し、-78℃で2時間攪拌を続けた。混合物を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中のEtOAcの0~30%) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、63.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.56–7.46 (m, 1 H), 6.98–6.88 (m, 1 H), 6.84–6.76 (m, 1 H), 4.30–4.14 (m, 1 H), 4.08–3.88 (m, 1 H), 3.20–3.10 (m, 1 H), 3.06–2.80 (m, 2 H), 2.22–2.10 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.46–1.44 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H)。

【0334】

#### A180の合成 (SFC分離を含む)

ジオキサン (5 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3 g、8.56 mmol) に、HCl/ジオキサン (4 M、21.4 mL、85.6 mmol) を添加し、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (2 g) を得た。残渣を次のステップに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.54–7.42 (m, 1 H), 7.02–6.88 (m, 1 H), 6.86–6.76 (m, 1 H), 3.66–3.42 (m, 2 H), 3.30–2.96 (m, 3 H), 2.44–2.30 (m, 1 H), 2.26–2.04 (m, 2 H), 1.76–1.64 (m, 1 H), 1.50–1.46 (m, 3 H), 1.44–1.42 (m, 1 H)。

【0335】

#### A181の合成

2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (400 mg、1.99 mmol)、HOBt (888 mg、3.98 mmol)、EDCI (800 mg、3.98 mmol)、DIPEA (760 mg、3.98 mmol) および4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (500 mg、1.99 mmol) をDMF (10 mL) 中で混合した。20℃で2時間攪拌した後、混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150\*40 mm\*5 μm、条件: 水 (10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 25、終了B: 35

10

20

30

40

50

、勾配時間（分）：8、100%B保持時間（分）：2）により精製し、ラセミー4-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（300mg、0.692mmol）を得、これをSFC（カラム：Chiralcel OD-3 150×4.6mm内径、3μm移動相：A：CO<sub>2</sub> B：エタノール（0.05%DEA）勾配：5分間にBの5%～40%を保持、2.5分間にわたって40%を保持し、次いで2.5分間Bの5%を保持する 流速：2.5mL/分 カラム温度：35℃ ABPR：1500psi）によりさらに精製し、

（S）-4-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（104.2mg、34%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub>9.30-9.00（m，1H），8.95-8.71（m，2H），8.34-8.18（m，1H），7.77-7.42（m，3H），7.07-6.66（m，2H），5.02-4.77（m，1H），3.77-2.89（m，5H），2.49-1.63（m，3H），1.54（s，1H），1.48（d，2H）。<sup>19</sup>F NMR（376.5MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>F</sub>-110.440，-110.463，-110.575，-110.680。LCMS純度99%、de値100%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値434.2、実測値434.2。

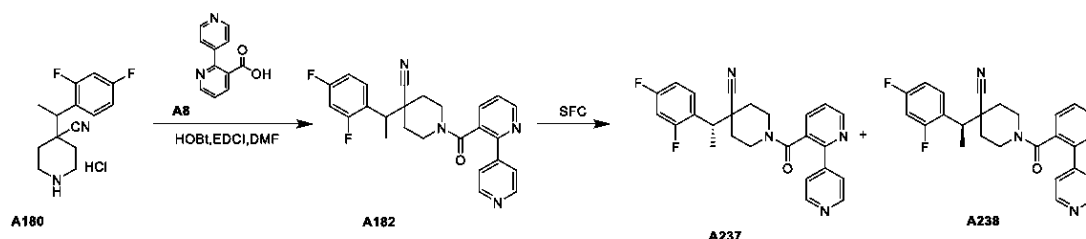
【0336】

（R）-4-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）エチル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（85.2mg、27%）。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub>9.31-9.00（m，1H），8.98-8.70（m，2H），8.26（m，1H），7.74-7.61（m，1H），7.59-7.39（m，2H），7.05-6.70（m，2H），5.01-4.71（m，1H），3.68-2.97（m，4H），2.51-1.96（m，1H），1.94-1.66（m，2H），1.55（m，2H），1.47（d，2H）。<sup>19</sup>F NMR（376.5MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>F</sub>-110.440，-110.463，-110.575，-110.680。LCMS純度97%、de値99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値434.2、実測値434.2。

【0337】

実施例61.（S）-1-（[2，4'-ビピリジン]-3-カルボニル）-4-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A237）および（R）-1-（[2，4'-ビピリジン]-3-カルボニル）-4-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A238）の合成

【化102】



#### A182の合成およびSFC分離

2-（ピリミジン-4-イル）ピリジン-3カルボン酸（400mg、1.99mmol）、HATU（1.13g、2.98mmol）、DIPEA（760mg、3.98mmol）および4-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（500mg、1.99mmol）を、DMF（10mL）中で合わせ、20℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC（カラム：Phenomenex Genimi NX C18 150×40mm×5μm、条件：水（

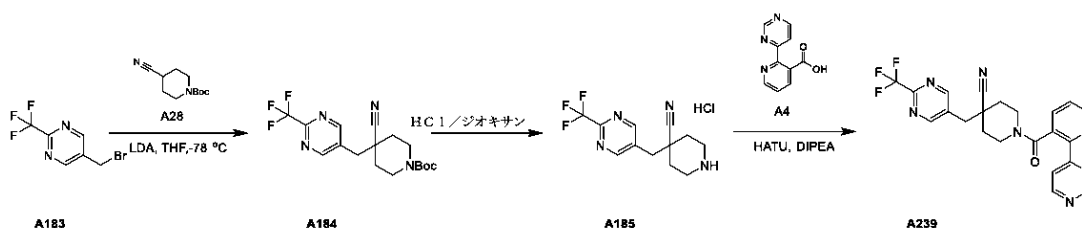
10 mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN、開始B:30、終了B:60、勾配時間(分):10、100%B保持時間(分):2)により精製し、ラセミー-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(500mg、58%)を得、これをSFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm、5 $\mu\text{m}$ ))、条件:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH、開始B25%、終了B:25%)によりさらに精製し、(S)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(182mg、36.6%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.00-8.60(m, 3H), 7.80-7.60(m, 3H), 7.50-7.2(m, 2H), 7.00-6.60(m, 2H), 4.90-4.60(m, 1H), 3.25-1.90(m, 5H), 1.50-0.95(m, 5H), 0.25-0(m, 1H)。 $^{19}\text{F}$  NMR(376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -110.552, -110.727。LC-ELSD/MS純度99%、de値100%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$  [M+H] $^+$ に対するMS ESI計算値433.3、実測値433.3。

(R)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(136.6mg、27.3%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.00-8.60(m, 3H), 7.80-7.60(m, 3H), 7.50-7.2(m, 2H), 7.00-6.60(m, 2H), 4.90-4.60(m, 1H), 3.25-1.90(m, 5H), 1.50-0.95(m, 5H), 0.25-0(m, 1H)。 $^{19}\text{F}$  NMR(376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -110.523, -110.718。LC-ELSD/MS純度99%、de値96%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$  [M+H] $^+$ に対するMS ESI計算値433.3、実測値433.3。

【0338】

実施例62. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A239)の合成

【化103】



#### A184の合成

THF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(130mg、0.622mmol)に、LDA(0.46mL、2M、0.933mmol)を-78℃で滴加した。-78℃で1時間攪拌した後、5-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(150mg、0.622mmol)を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水(25mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEtOAcの10~30%)により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.87(s, 2H), 3.69-3.62(m, 2H), 3.38-3.31(m, 2H), 2.83-2.62(m, 3H), 1.86(s, 3H), 1.58(br s, 3H), 1.47(s, 9H)。

## 【0339】

## A185の合成

ジオキサン (2 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.5414 mmol) の溶液に、25℃で HCl/ジオキサン (3 mL、4 M、12.0 mmol) を添加した。混合物を窒素下で、25℃で、12時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.92 (s, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.32–3.31 (m, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.42–2.29 (m, 3H)。

## 【0340】

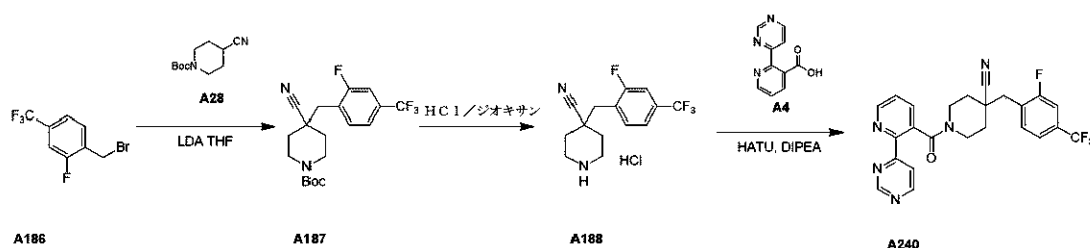
## A239の合成

DMF (2 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (78.9 mg、0.3924 mmol) の溶液に、HATU (186 mg、0.4905 mmol) および DIPEA (0.170 mL、0.9810 mmol) を 25℃で添加し、混合物を 25℃で 30分間攪拌した。4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (100 mg、0.3270 mmol) を混合物に添加した。25℃で 2時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、条件 水 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)–ACN、開始 B: 30、終了 B: 60、勾配時間 (分) 8、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、生成物 (50 mg、0.11 mmol) を得、これを分取 HPLC (カラム Phenomenex Gemini–NX 80×40 mm×3 μm 条件 水 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)–ACN 開始 B 40 終了 B 40 勾配時間 (分) 8、100% B 保持時間 (分) 2.5 流速 (mL/分) 30 注入 4) によりさらに精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (9.3 mg、18.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.28–9.10 (m, 1H), 8.99–8.75 (m, 4H), 8.30 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 5.06–4.79 (m, 1H), 3.75–3.24 (m, 2H), 3.14–2.88 (m, 3H), 2.23–1.65 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –70.275。LCMS 純度 98%、C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 454.2、実測値 454.2。

## 【0341】

実施例 63. 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A240) の合成

## 【化104】



## A187の合成

10

20

30

40

50

THF (5 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (487 mg、2.32 mmol) に、30 分間、LDA 溶液 (ヘプタン 2.90 mmol 中の 1.45 mL の 2 M) を -75°C で滴加した。次いで、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.5 g、1.94 mmol) を混合物に添加し、-75°C で 5 時間撹拌を続けた。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中 10~50% EtOAc) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (750 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.27 (s, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92-1.57 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

【0342】

#### A188の合成

tert-ブチル4-シアノ-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (750 mg、1.94 mmol) に、HCl/ジオキサン (4 M、10 mL) を添加し、混合物を 25°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (0.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.57-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.58 (d, 3H), 3.19 (d, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)。

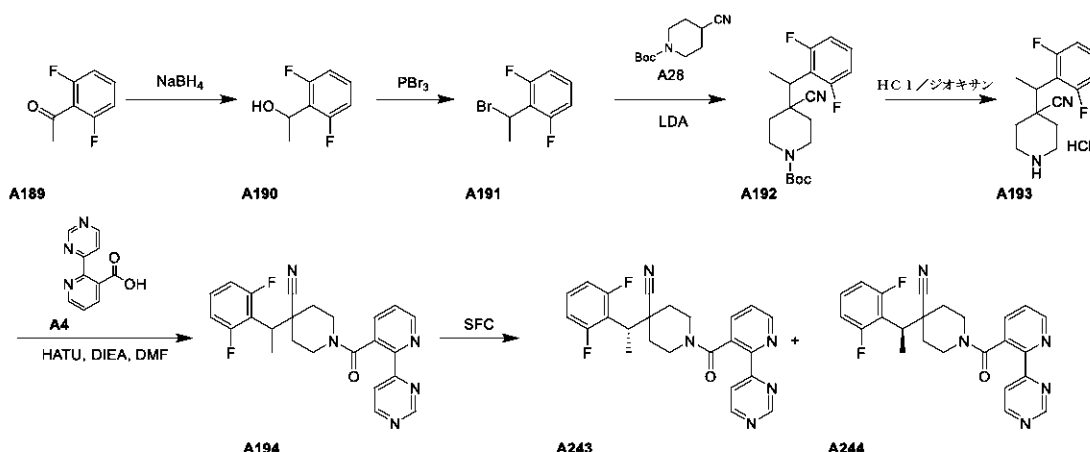
【0343】

#### A240の合成

DMF (2 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (372 mg、1.85 mmol) の溶液に、HATU (1.05 g、2.77 mmol)、DIPEA (0.968 mL、5.55 mmol)、および 4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (600 mg、1.85 mmol) を添加した。25°C で 30 分間撹拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、条件 水 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) - ACN、開始 B: 30、終了 B: 60、勾配時間 (分) 8、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、生成物 (100 mg) を得、さらに SFC (カラム: Chiralpak AD (250 mm×30 mm、10 μm)、移動相: A: CO<sub>2</sub> B: エタノール (0.05% DEA) 勾配: 2 分間に B の 5%~40% を保持、1.2 分間にわたって 40% を保持し、次いで 0.8 分間 B の 5% を保持する 流速: 4 mL/分 カラム温度: 35°C ABPR: 1500 psi) によりさらに精製し、4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (56.5 mg、56.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.28-9.03 (m, 1H), 8.96-8.86 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 4.99-4.74 (m, 1H), 3.72-3.35 (m, 2H), 3.32-2.99 (m, 4H), 2.14-1.62 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -62.858, -113.187, -113.322。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H] に対する MS ESI 計算値 470.1、実測値 470.1。

【0344】

実施例 64. (S)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A243) および (R)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A244) の合成【化105】



#### A190の合成

THF (50 mL) 中の  $\text{NaBH}_4$  (1.81 g, 48.0 mmol) に、1-(2,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オン (5 g, 32.0 mmol) を添加し、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を 5 分間攪拌し、次いで EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-(2,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール (4.9 g, 27.0 mmol) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.16–7.25 (m, 1H) 6.82–6.92 (m, 2H) 5.19–5.31 (m, 1H) 1.63 (d, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -115.2。【0345】

#### A191の合成

$\text{CDCl}_3$  (20 mL) 中の 1-(2,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール (2.4 g, 15.1 mmol) の溶液に、0℃ で  $\text{PBr}_3$  (8.06 g, 30.6 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。氷水 (40 mL) を添加し、混合物を DCM (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮し、2-(1-ブロモエチル)-1,3-ジフルオロベンゼン (1.7 g, 51.0%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.52–7.38 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 5.63 (q, 1H), 2.05 (d, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -112.54。【0346】

#### A192の合成

THF (20 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.13 g, 5.42 mmol) の溶液に、LDA (4.52 mL、ヘキサン中の 2 M、9.04 mmol) の溶液を -70℃ で添加した。30 分間攪拌した後、2-(1-ブロモエチル)-1,3-ジフルオロベンゼン (1 g, 4.52 mmol) を -70℃ で添加した。混合物を -70℃ で 1 時間攪拌した。混合物を 25℃ に温め、16 時間攪拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.25–7.20 (m, 1H), 6.96–6.84 (m, 2H), 4.26

10

20

30

40

50

−4.03 (m, 2H), 3.40–3.31 (m, 1H), 3.13–2.88 (m, 2H), 2.12–2.01 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.44 (s, 11H)。<sup>19</sup>H NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> −104.4, −111.3。

【0347】

#### A193の合成

tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg, 1.71 mmol) に、HCl/ジオキサン (10 mL, 4 M, 40.0 mmol) を 25 °C で添加した。混合物を窒素下、25 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (500 mg) を得、これを次のステップで直接使用した。

【0348】

#### A194の合成

DMF (2 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (239 mg, 1.19 mmol)、HATU (756 mg, 1.99 mmol)、DIPEA (0.87 mL, 4.99 mmol)、および 4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (250 mg, 0.99 mmol) の混合物を 15 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80\*30 mm\*3 μm、条件：水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B : 30、終了 B : 60、勾配時間 (分) : 9、100% B 保持時間 (分) : 2) により精製して、ラセミ-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (150 mg, 34.7%) LCMS 純度 91%、C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434、実測値 433 を得、これを SFC (カラム：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm\*30 mm, 5 μm)、条件 0.1% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O IPA、開始 B 30、終了 B 30) によりさらに精製し、

(S)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (20.6 mg, 68.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.23 (s, 0.3H), 8.90–8.80 (m, 1H), 8.78–8.71 (m, 1H), 8.57–8.47 (m, 0.7H), 8.33–8.13 (m, 1H), 7.71–7.60 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.41–7.28 (m, 1H), 7.08–6.85 (m, 2H), 4.98–4.65 (m, 1H), 3.70–2.97 (m, 4H), 2.42–2.18 (m, 0.5H), 2.03–1.73 (m, 2.5H), 1.69–1.59 (m, 4H)。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434、実測値 434。

【0349】

(R)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (20.6 mg, 68.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.23 (s, 0.3H), 8.90–8.81 (m, 1H), 8.78–8.71 (m, 1H), 8.51 (d, 0.7H), 8.30–8.16 (m, 1H), 7.68–7.60 (m, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.41–7.27 (m, 1H), 7.07–6.85 (m, 2H), 4.98–4.71 (m, 1H), 3.71–2.97 (m, 3H), 2.39–2.20 (m, 0.2H), 2.04–1.71 (m, 2.5H), 1.69–1.57 (m, 4H)。LCMS 純度 199%、C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434、実測値 434。

【0350】

実施例 65. (S)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(

10

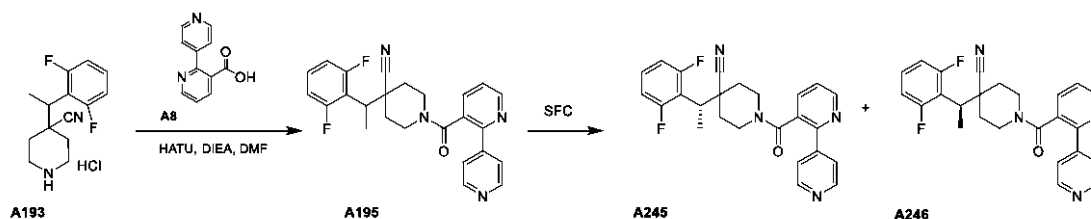
20

30

40

50

2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A245) および (R)-1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A246) の合成  
【化106】



10

#### A195の合成

DMF (2 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (238 mg、1.19 mmol)、HATU (756 mg、1.99 mmol)、DIPEA (0.867 mL、4.99 mmol)、および 4-(1-(2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (250 mg、0.99 mmol) の溶液を 15℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80\*30 mm\*3 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 28、終了 B: 58、勾配時間 (分): 9、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、ラセミー 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (150 mg、34.8%) を得た。

20

【0351】

#### A195のSFC精製

ラセミー 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (150 mg、0.35 mmol) を SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm\*30 mm、10 μm)、条件 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、開始 B 50、終了 B 50) によりさらに精製し、

(S)-1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (60.2 mg、40.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.83-8.76 (m, 1H), 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79-7.65 (m, 2.4H), 7.63-7.54 (m, 0.6H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 0.5H), 7.25-7.19 (m, 0.5H), 6.96-6.82 (m, 2H), 4.90-4.68 (m, 1H), 3.34-2.60 (m, 4H), 2.23-2.06 (m, 0.5H), 1.94-1.61 (m, 1H), 1.55-1.33 (m, 3H), 1.32-1.01 (m, 2H), 0.25-0.09 (m, 0.5H)。LCMS 純度 96%、C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 433、実測値 433。

30

【0352】

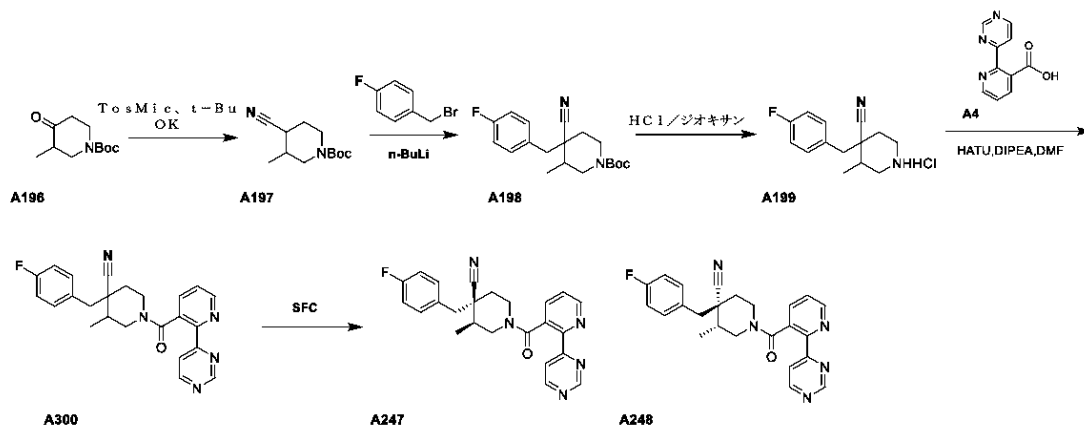
(R)-1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(2, 6-ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボニトリル (60.2 mg、40.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.82-8.76 (m, 1H), 8.75-8.64 (m, 2H), 7.79-7.64 (m, 2.4H), 7.63-7.54 (m, 0.6H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 0.5H), 7.25-7.20 (m, 0.5H), 6.97-6.82 (m, 2H), 4.88-4.61 (m, 1H), 3.36-2.66 (m, 4H), 2.22-2.09 (m, 0.5H), 1.94-1.64 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.33-1.03 (m, 2H), 0.22-0.07 (m, 0.5H)。LCM

50

S 純度 100%、 $C_{25}H_{23}F_2N_4O$   $[M+H]^+$  に対する MS ESI 計算値 433、実測値 433。

【0353】

実施例 66. (3S, 4S) - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - (ピリミジン - 4 - イル) ニコチノイル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (A247) および (3R, 4R) - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - メチル - 1 - (2 - (ピリミジン - 4 - イル) ニコチノイル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (A248) の合成【化107】



#### A197の合成

DME (20 mL) 中の tert-ブチル 3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.37 mmol) および TosMic (2.35 g、12.1 mmol) に、0℃で、窒素下で t-BuOK (2.59 g、23.2 mmol) を添加した。得られた混合物を 25℃に温め、16時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg、50.4%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  4.12–4.02 (m, 1.3 H), 3.98–3.86 (m, 0.7 H), 3.21–3.08 (m, 0.5 H), 2.99–2.88 (m, 0.5 H), 2.85–2.70 (m, 1 H), 2.29–2.18 (m, 1 H), 2.03–1.66 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.14–1.07 (m, 3 H)。

【0354】

#### A198の合成

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノ-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg、2.67 mmol) の溶液に、−70℃で LDA (2.67 mL、ヘキサン中の 2 M、5.34 mmol) を添加した。30分後、THF (10 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (655 mg、3.47 mmol) を、−70℃で添加し、混合物を 2時間攪拌した。 $NH_4Cl$  水溶液 (50 mL) を飽和させ、混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1 ~ 3/1) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、33.8%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  7.25–7.19 (m, 2 H), 7.07–6.98 (m, 2 H), 4.22–3.84 (m, 2 H), 3.27 (d, 1 H), 3.01–2.57 (m, 2 H), 2.52 (d, 1 H), 1.68–1

． 57 (m, 2H) , 1.47–1.26 (m, 10H) , 1.19 (d, 3H) 。

【0355】

#### A199の合成

tert-ブチル4-シアノ-4-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (300mg、0.90mmol) に、25℃でHCl/ジオキサン (10mL、4M、40.0mmol) を添加し、混合物を窒素下で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、4-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (250mg) を得た。

【0356】

#### A300の合成

2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (187mg、0.93mmol)、HATU (706mg、1.86mmol)、DIPEA (0.80mL、0.93mmol)、および4-(4-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (250mg、0.93mmol) をDMF (2mL) 中で混合し、15℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80\*40mm\*3um、条件: 水 (0.05%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B: 28、終了B: 58、勾配時間 (分): 8、100%B保持時間 (分): 2) により精製し、4-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (150mg、38.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.88 (d, 1H), 8.80–8.66 (m, 2H), 8.32–8.17 (m, 1H), 7.69–7.61 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 7.11–6.97 (m, 2H), 4.92–4.63 (m, 1H), 3.62–2.74 (m, 5H), 2.71–2.52 (m, 1H), 2.03–1.69 (m, 2H), 1.34 (d, 2H), 1.07–1.00 (m, 1H)、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm\*30mm、10um)、条件0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、開始B 30、終了B 30、流速 (mL/分) 70) によりさらに精製し、

(3S, 4S)-4-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (28.6mg、24.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.14 (s, 0.3H), 8.86–8.78 (m, 1H), 8.74–8.62 (m, 1.7H), 8.26–8.12 (m, 1H), 7.62–7.54 (m, 1H), 7.44–7.34 (m, 1H), 7.19–7.07 (m, 2H), 7.05–6.90 (m, 2H), 4.83–4.58 (m, 1H), 3.55–2.44 (m, 5H), 1.98–1.66 (m, 2H), 1.46–1.36 (m, 0.7H), 1.27 (d, 2H), 1.01–0.93 (m, 1.3H)。LCMS純度100%、C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値416、実測値416。

【0357】

(3R, 4R)-4-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (53mg、44.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.3H), 8.93–8.85 (m, 1H), 8.80–8.69 (m, 1.7H), 8.32–8.15 (m, 1H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.26–7.13 (m, 2H), 7.12–6.96 (m, 2H), 4.90–4.64 (m, 1H), 3.60–2.50 (m, 5H), 2.04–1.71 (m, 0.7H), 1.34 (d, 2H), 1.08–0.98 (m, 1.3H)。LCMS純度100%、C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値416、実測値416。

【0358】

実施例67. 4-(4-フルオロベンジル)-1-(6-メチル-2-(ピリミジン-4

10

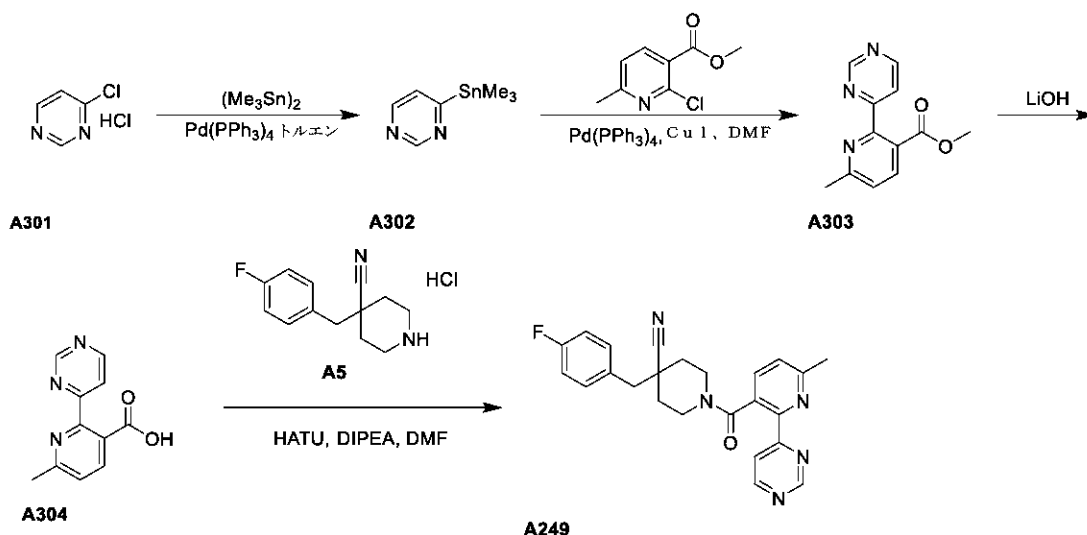
20

30

40

50

ーイル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A249) の合成  
【化108】



A302の合成

トルエン (40 mL) 中の4-クロロピリミジン塩酸塩 (2 g、13.2 mmol) およびヘキサメチルジチン (6.45 g、19.7 mmol) の混合物に、窒素下、25℃で  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.762 g、0.66 mmol) を添加した。混合物を窒素下、110℃で2時間攪拌した。残渣をKF水溶液 (200 mL) に注いだ。水相をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、4-(トリメチルスタニル)ピリミジン (1.8 g) を得た。

【0359】

A303の合成

トルエン (15 mL) 中の4-(トリメチルスタニル)ピリミジン (0.8 g、3.29 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (239 mg、0.329 mmol) およびメチル2-クロロ-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート (792 mg、4.27 mmol) を、窒素下、25℃で、1回で添加した。反応混合物を110℃で12時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE中の0~30%のEtOAc) により精製し、(0.3 g) を得、これをHPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm)、条件: 水 (水 (10 mMの  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - ACN、開始B: 20%、終了B: 50%) により再精製し、6-メチル-2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸メチル (120 mg、15.9%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.22 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

【0360】

A304の合成

THF (3 mL) 中の6-メチル-2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸メチル (0.12 g、0.523 mmol)、MeOH (1 mL) および水 (0.2 mL) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (24.9 mg、1.04 mmol) を窒素下、25℃で、1回で添加した。混合物を25℃で30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、6-メチル-2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (110 mg) を得た。

【0361】

A249の合成

10

20

30

40

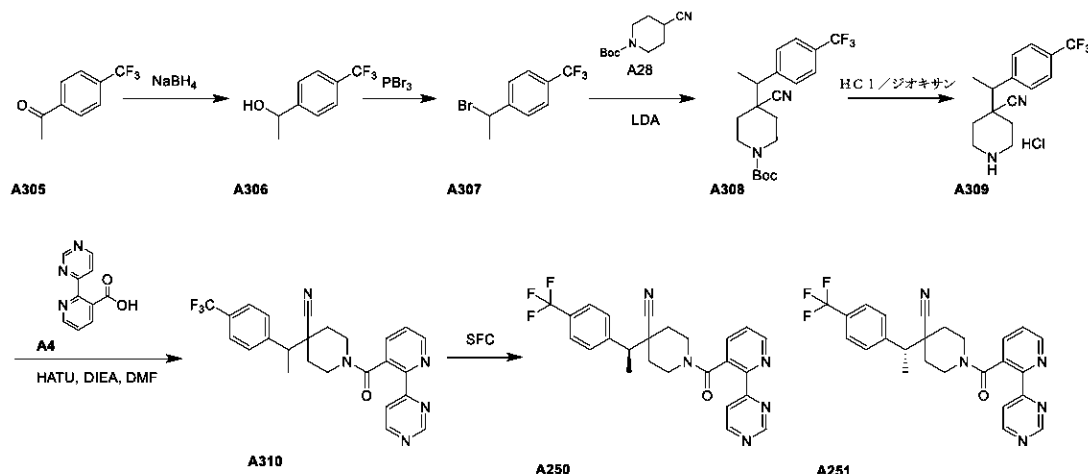
50

DMF (5 mL) 中の 6-メチル-2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (60 mg、0.2787 mmol)、HATU (158 mg、0.4180 mmol)、DIEA (179 mg、1.39 mmol)、および 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (85.1 mg、0.3344 mmol) の溶液を、25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80\*30 mm\*3 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 32%、終了 B: 26%) により精製し、4-(4-フルオロベンジル)-1-(6-メチル-2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (16.1 mg、14.7%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.20-9.88 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.60-7.52 (d, 1H), 7.34-7.10 (m, 3H), 7.08-7.00 (t, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.70-3.00 (m, 3H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-1.25 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -114.439, 114.549。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 416.3、実測値 416.3。

【0362】

実施例 68. (S)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A250) および (R)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A251) の合成

【化109】



#### A306の合成

THF (50 mL) 中の NaBH<sub>4</sub> (1.65 g、43.7 mmol) に、1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン (5 g、26.5 mmol) を添加し、混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。氷水を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。混合物を EtOAc (2×100 mL) で抽出し、濾過し、濃縮して、1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール (4.85 g) を得た。

【0363】

#### A307の合成

CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 中の 1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール (2.4 g、15.1 mmol) の溶液に、0 °C で PBr<sub>3</sub> (6.72 g、25.2 mmol) を添加した。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。氷水 (40 mL) を添加し、有機相を NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) で抽出し、次に混合物を DCM (40 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し、1-(1-ブロモ

エチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (1.7 g) を得た。

【0364】

#### A308の合成

THF (30 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (529 mg、2.52 mmol) の溶液に、LDA (3.16 mL、ヘキサン中2 M、6.32 mmol) を-70℃で添加した。30分間攪拌した後、1-(1-ブロモエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (800 mg、3.16 mmol) を-70℃で添加し-70℃で1時間攪拌した。混合物を25℃に温め、16時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (50 mL) を添加し、混合物をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1~3/1) により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (560 mg、46.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.60 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 4.15-4.43 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 1H), 2.80-3.12 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, 3H)。

10

【0365】

#### A309の合成

ジオキサン (2 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (240 mg、627 mmol) の溶液に、25℃でHCl/ジオキサン (4 mL、4 M、16.0 mmol) を添加した。混合物を窒素下で、25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (170 mg) を得た。

20

【0366】

#### A310の合成およびSFC分離

DMF (3 mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (100 mg、0.501 mmol)、HATU (285 mg、0.752 mmol) の溶液に、DIPEA (0.8 mL) および4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (170 mg、602 mmol) を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物溶液を濃縮して、250 mgを得た。生成物をSFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、条件0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、開始B 35、終了B 35) により精製し、

30

(S)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (40.0 mg、16.0%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.3H), 9.05 (d, 0.7H), 8.85-8.95 (m, 1H), 8.72-8.79 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 4.66-5.00 (m, 1H), 2.99-3.71 (m, 3H), 2.69-2.84 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 0.5H), 1.68-2.14 (m, 1.5H), 1.59 (d, 2H), 1.52 (d, 2H), 1.22-1.35 (m, 1H)。LC-ELSD/MS純度97%、C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値466.1、実測値466.3。

40

【0367】

(R)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (47.4 mg、19.0%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (s, 0.3H)

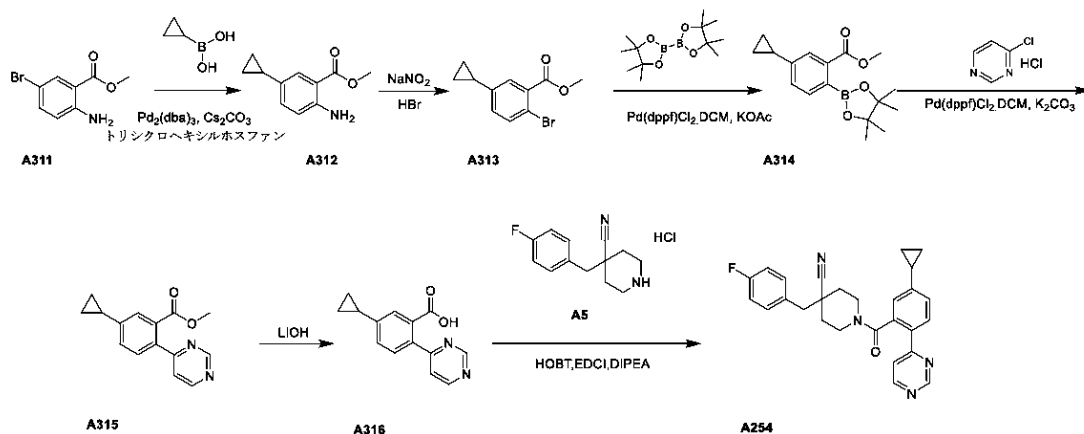
50

), 9.05 (d, 0.7 H), 8.84–8.94 (m, 1 H), 8.71–8.79 (m, 1 H), 8.22–8.30 (m, 1 H), 7.62–7.69 (m, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.34–7.49 (m, 3 H), 4.65–5.02 (m, 1 H), 3.68 (d, 0.2 H), 3.41–3.56 (m, 0.8 H), 2.94–3.38 (m, 2 H), 2.77 (t, 1 H), 2.28–2.47 (m, 0.5 H), 1.91–2.14 (m, 0.5 H), 1.68–1.88 (m, 1 H), 1.59–1.67 (m, 2 H), 1.51 (d, 2 H), 1.17–1.38 (m, 1 H)。LCMS純度98%、 $C_{25}H_{22}F_3N_5O$  [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値466.1、実測値466.3。

【0368】

実施例69. 1-(5-シクロプロピル-2-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A254)の合成

【化110】



#### A312の合成

ジオキサン(50 mL)中のメチル2-アミノ-5-ブロモ安息香酸塩(4 g、17.3 mmol)、シクロプロピルボロン酸(2.07 g、24.2 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.12 g、1.73 mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.57 g、25.9 mmol)の混合物を、窒素下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEtOAcの0~15%)により精製し、2-アミノ-5-シクロプロピル安息香酸メチル(3.26 g、98.7%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.59 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 5.55 (br s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.87–1.74 (m, 1 H), 0.92–0.79 (m, 2 H), 0.66–0.52 (m, 2 H)。

#### A313の合成

【0369】

HBr溶液(20 mL、40%水溶液)中の2-アミノ-5-シクロプロピル安息香酸メチル(1 g、5.22 mmol)に、水(10 mL)中のNaNO<sub>2</sub>ナトリウム(396 mg、5.74 mmol)を-5℃でゆっくりと添加した。混合物を-5℃で1時間撹拌した。反応混合物を、水(20 mL)中のCuBr(1.12 g、7.83 mmol)の撹拌懸濁液に70℃で急速に注いだ。次いで、HBr溶液(10 mL)を1回で添加し、70℃で30分間撹拌を続けた。反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、水層をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE中のEtOAcの0~5%)により精製し、2-ブロモ-5-シクロプロピル安息

10

20

30

40

50

香酸メチル (0.7 g、52.5%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.55–7.44 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H), 1.06–0.95 (m, 2H), 0.76–0.65 (m, 2H)。

【0370】

#### A314の合成

2-ブromo-5-シクロプロピル安息香酸メチル (700 mg、2.74 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.04 g、4.11 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (111 mg、0.137 mmol) および KOAc (1.13 g、8.22 mmol) の混合物をジオキサン (20 mL) 中で混合し、窒素下で、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE中の0~10%のEtOAc) により精製し、5-シクロプロピル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸メチル (0.9 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.61 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (br d, 1H), 1.92 (dt, 1H), 1.30–1.21 (m, 14H), 0.98 (br d, 2H), 0.78–0.67 (m, 2H)。

【0371】

#### A315の合成

5-シクロプロピル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸メチル (900 mg、2.97 mmol)、4-クロロピリミジン塩酸塩 (403 mg、2.67 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (219 mg、0.297 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.04 g、14.8 mmol) の混合物を、ジオキサン (15 mL) / 水 (2 mL) 中で混合し、窒素下で、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE中のEtOAcの0~25%) により精製し、5-シクロプロピル-2-(ピリミジン-4-イル) 安息香酸メチル (640 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.29 (br d, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.02–1.96 (m, 1H), 1.10–1.03 (m, 2H), 0.82–0.76 (m, 2H)。

【0372】

#### A316の合成

THF (15 mL) および水 (3 mL) 中の5-シクロプロピル-2-(ピリミジン-4-イル) 安息香酸メチル (0.64 g、2.51 mmol) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (478 mg、20.0 mmol) を25℃で添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、5-シクロプロピル-2-(ピリミジン-4-イル) 安息香酸 (600 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.11 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.12–1.05 (m, 2H), 0.83–0.78 (m, 2H)。

【0373】

#### A254の合成

DMF (6 mL) 中の5-シクロプロピル-2-(ピリミジン-4-イル) 安息香酸 (60 mg、0.249 mmol)、HOBt (166 mg、0.747 mmol)、EDCI (150 mg、0.747 mmol)、DIPEA (159 mg、1.24 mmol) および4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル (1

10

20

30

40

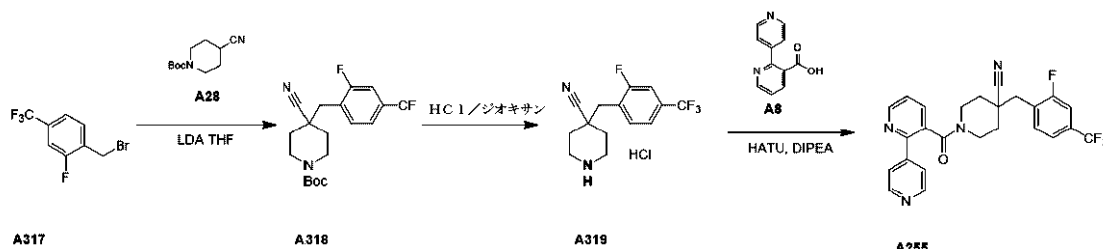
50

0.8 mg、0.498 mmol) の混合物を 20℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 μm、条件: 水 (0.05% の NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 38、終了 B62、勾配時間 (分): 8、100% B 保持時間 (分): 3.5 流速 (mL/分): 30、注入: 6、HPLC) により精製し、1-(5-シクロピル-2-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (4.6 mg、4.22%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.79–8.69 (m, 1H), 7.69–7.51 (m, 2H), 7.25–7.14 (m, 3H), 7.09–6.98 (m, 3H), 4.86–4.68 (m, 1H), 3.61 (br d, 1H), 3.50–3.36 (m, 1H), 3.34–3.23 (m, 1H), 3.02 (br t, 1H), 2.92–2.71 (m, 2H), 2.06–1.88 (m, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.45–1.35 (m, 1H), 1.08 (br s, 2H), 0.77 (br s, 2H)。LC/MS 純度 98%、C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 441.2、実測値 441.2。

【0374】

実施例 70. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A255) の合成

【化 111】



#### A318の合成

LDA 溶液 (ヘプタン 2.90 mmol 中の 1.45 mL の 2 M) を THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (487 mg、2.32 mmol) の溶液に、30 分間、-75℃でゆっくりと添加した。次いで、1-(ブromoメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.5 g、1.94 mmol) を混合物に添加し、-75℃で 5 時間撹拌を続けた。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中 10~50% EtOAc) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (750 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.27 (s, 2H), 7.25–7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.10–2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.92–1.57 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)。

【0375】

#### A319の合成

tert-ブチル 4-シアノ-4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (750 mg、1.94 mmol) に、HCl /ジオキサソラン (4 M、10 mL) を添加し、混合物を 25℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、4-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン

－4－カルボニトリル塩酸塩（0.5 g）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta_{\text{H}}$  7.57–7.36（m, 2H）, 7.24–7.18（m, 1H）, 3.58（d, 3H）, 3.19（d, 2H）, 2.34–2.06（m, 4H）, 1.81（s, 2H）, 1.26（s, 2H）。

【0376】

#### A255の合成

DMF（2 mL）中の〔2, 4'－ビピリジン〕－3－カルボン酸（186 mg、0.9295 mmol）の溶液に、HATU（528 mg、1.39 mmol）を添加し、DIPEA（0.48 mL、2.78 mmol）を25℃で4－（2－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－4－カルボニトリル塩酸塩（300 mg、0.9295 mmol）に添加し、25℃で2時間攪拌を続けた。混合物を水（20 mL）に注ぎ、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2×10 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム Welch Xtimate C18 150×25 mm×5  $\mu$ m、条件 水（0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O）－ACN、開始B：30、終了B：60、勾配時間（分）8、100% B保持時間（分）：2）により精製し、1－（〔2, 4'－ビピリジン〕－3－カルボニル）－4－（2－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－4－カルボニトリル（200 mg）を得た。生成物の一部（120 mg）を、分取HPLC（カラム Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3  $\mu$ m 条件 水（0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）－ACN 開始B 29 終了B 59 勾配時間（分）8、100% B保持時間（分）3 流速（mL／分）30 注入7）によりさらに精製し、1－（〔2, 4'－ビピリジン〕－3－カルボニル）－4－（2－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－4－カルボニトリル（39.5 mg、33.1%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta_{\text{H}}$  8.85–8.69（m, 3H）, 7.60（s, 1H）, 7.83–7.55（m, 2H）, 7.50–7.29（m, 4H）, 4.93–4.74（m, 1H）, 3.29–2.85（m, 3H）, 2.74–2.53（m, 2H）, 2.03–1.80（m, 1H）, 1.65（d, 1H）, 1.39–1.21（m, 2H）, 0.08–0.07（m, 1H）<sup>19</sup>F NMR（376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta_{\text{F}}$  –62.877, –62.905, –12.688。LCMS純度99%、C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値469.2、実測値469.2。

【0377】

実施例71. (S)－4－（1－（3, 5－ジフルオロフェニル）エチル）－1－（2－（ピリミジン－4－イル）ニコチノイル）ピペリジン－4－カルボニトリル（A257）および（R）－4－（1－（3, 5－ジフルオロフェニル）エチル）－1－（2－（ピリミジン－4－イル）ニコチノイル）ピペリジン－4－カルボニトリル（A258）の合成

10

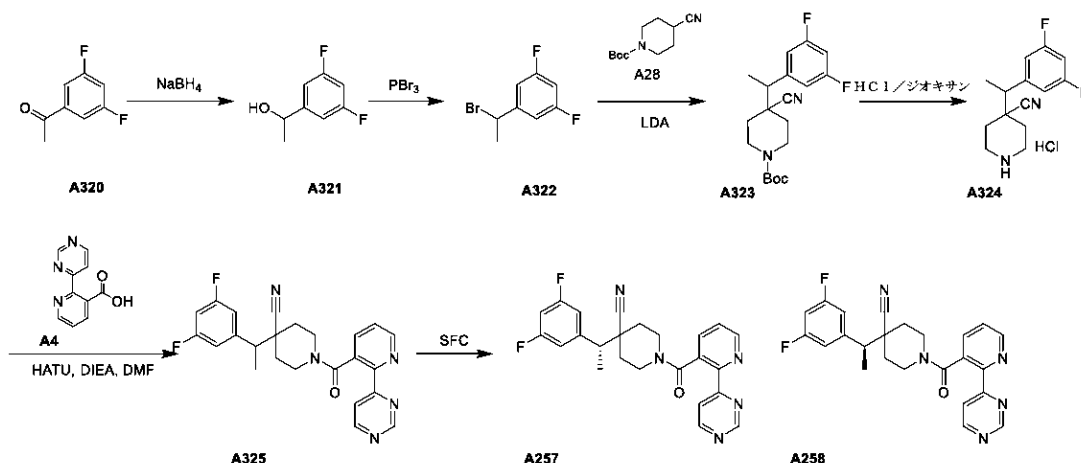
20

30

40

50

## 【化 1 1 2】



## A 3 2 1 の合成

THF (50 mL) 中の  $\text{NaBH}_4$  (1.81 g、48.0 mmol) に、1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-オン (5 g、32.0 mmol) を添加し、混合物を 25℃ で 1 時間撹拌した。飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (50 mL) を撹拌し、30 分間続けた。混合物を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール (4.9 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.95–6.80 (m, 2H), 6.75–6.65 (m, 1H), 4.90–4.80 (m, 1H), 1.50–1.42 (d, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –109.60。

## 【0378】

## A 3 2 2 の合成

$\text{CHCl}_3$  (20 mL) 中の 1-(3,5-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール (1 g、6.32 mmol) の溶液に、トリブロモホスファン (8.52 g、2.98 mL、31.5 mmol) を 1 回で、25℃ で、窒素下で添加した。混合物を 25℃ で 2 時間撹拌した。混合物を、氷水 (50 mL) にゆっくりと注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-(1-ブロモエチル)-3,5-ジフルオロベンゼン (430 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.05–6.94 (m, 2H), 6.72–6.70 (m, 1H), 5.09–5.08 (q, 1H), 2.05–1.95 (d, 3H)。

## 【0379】

## A 3 2 3 の合成

THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (487 mg、2.32 mmol) の溶液に、LDA (1.94 mL、ヘキサン中に 2 M、3.88 mmol) を 30 分間、–70℃ で添加した。THF (5 mL) 中の 1-(1-ブロモエチル)-3,5-ジフルオロベンゼン (430 mg、1.94 mmol) を –70℃ で添加し、混合物を –70℃ で 1 時間撹拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 0–15%) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (430 mg、63.3%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.85–6.83 (m, 2H), 6.80–6.74 (m, 1H), 3.10–2.80 (m, 2H), 2.69–2.58 (m, 1H), 2.15–2.07 (m, 1H), 1.52–1.4

0 (m, 13H), 1.39–1.25 (d, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –108.95.

【0380】

#### A324の合成

ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (430 mg, 1.22 mmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (0.61 mL, ジオキサン中の 4 M の HCl) を 25°C、窒素下で添加した。混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (300 mg) を得た。LC-ELSD/MS 純度 66%、 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$  [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 250.0、実測値 250.0。

【0381】

#### A325の合成および SFC 分離

DMF (5 mL) 中の 4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (120 mg, 0.419 mmol)、HATU (341 mg, 0.8988 mmol)、DIPEA (386 mg, 2.99 mmol) および 2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (150 mg, 0.746 mmol) の混合物を、0°C で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm)、条件: 水 (10 mM の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) – ACN、開始 B: 33%、終了 B: 63% により精製し、ラセミー 4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (160 mg) を得た。LC-ELSD/MS 純度 90%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434.1、実測値 434.1。残渣を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)、条件: 0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH、開始 B 30%、終了 B: 30%) によりさらに精製した。

【0382】

(S)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (53.7 mg, 33.7%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.25–8.85 (m, 2H), 8.80–8.70 (m, 1H), 8.32–8.19 (s, 1H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 6.93–6.67 (m, 3H), 4.98–4.69 (m, 1H), 3.77–2.90 (m, 3H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.43–1.99 (m, 1H), 1.98–1.66 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 5H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –108.50。LC-ELSD/MS 純度 99%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434.2、実測値 434.2。

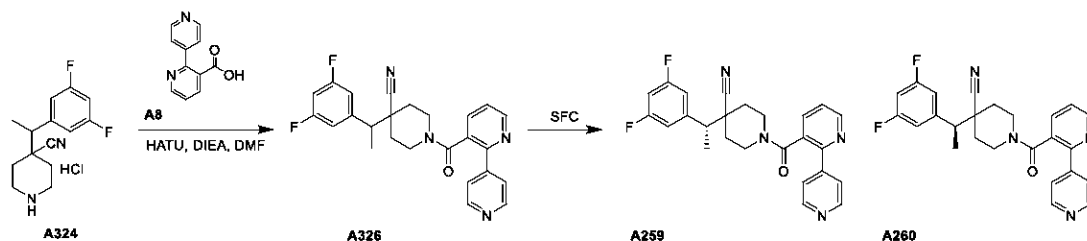
【0383】

(R)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (44.9 mg, 28.2%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.26–8.84 (m, 2H), 8.80–8.70 (m, 1H), 8.32–8.19 (s, 1H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 6.93–6.67 (m, 3H), 4.98–4.69 (m, 1H), 3.77–2.90 (m, 3H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.43–1.99 (m, 1H), 1.98–1.66 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 5H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –108.50。LC-ELSD/MS 純度 99%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 434.2、実測値 434.2。

## 【0384】

実施例72. (S)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A259)および(R)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A260)の合成

## 【化113】



10

## A326の合成

DMF (5 mL) 中の [2,4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (119 mg、0.5992 mmol)、HATU (341 mg、0.8988 mmol)、DIEA (386 mg、2.99 mmol)、および 4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg、0.5992 mmol) の混合物を 0℃ で 2 時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 31%、終了 B: 61%) により精製し、ラセミー 1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (180 mg) を得た。LCMS 純度 98%、C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 433.1、実測値 433.1。残渣を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5 μm)、条件: 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH、開始 B 25%、終了 B: 25%) によりさらに精製し、

20

30

(S)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (60.1 mg、33.7%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25–8.85 (m, 2H), 8.80–8.70 (m, 1H), 8.32–8.19 (s, 1H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 6.93–6.67 (m, 3H), 4.98–4.69 (m, 1H), 3.77–2.90 (m, 3H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.43–1.99 (m, 1H), 1.98–1.66 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 5H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –108.72。LCMS 純度 99%、C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 433.1、実測値 433.1。

40

## 【0385】

(R)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (52.1 mg、28.2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25–8.85 (m, 2H), 8.80–8.70 (m, 1H), 8.32–8.19 (s, 1H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 6.93–6.67 (m, 3H), 4.98–4.69 (m, 1H), 3.77–2.90 (m, 3H), 2.76–2.58 (m, 1H), 2.43–1.99 (m, 1H), 1.98–1.66 (m, 1H), 1.65–1.21 (m, 5H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –108.72。LCMS 純度 99%、C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS

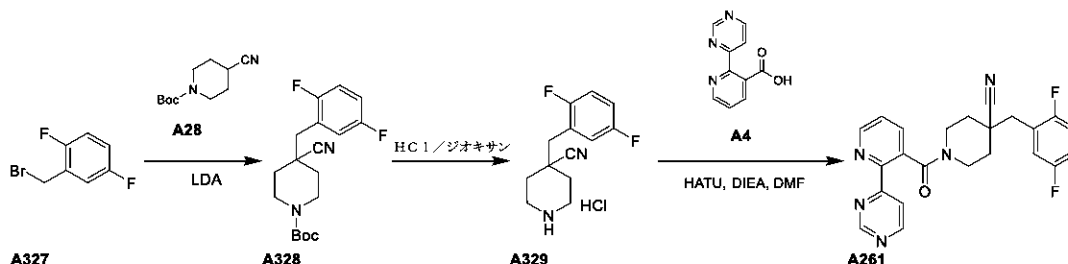
50

E S I 計算値 433.1、実測値 433.1。

【0386】

実施例 73.4-(2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A261) の合成

【化114】



10

#### A328の合成

LDA溶液 (5.70 mL、11.4 mmol) を、THF (10 mL) 中のtert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.51 mmol) に、30分間、0℃で添加した。次いで、2-(ブロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼン (2.36 g、11.4 mmol) を混合物に添加し、25℃で16時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.5 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.26-6.94 (m, 4H), 2.70-2.63 (m, 4H), 1.875-1.842 (m, 2H), 1.596-1.554 (m, 2H), 1.454 (s, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -118.215, -121.614。

20

【0387】

#### A329の合成

ジオキサン (2 mL) 中のtert-ブチル 4-シアノ-4-(2,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.892 mmol) の溶液に、ジオキサン/HCl (4.0 mL) を25℃で添加し、混合物を2時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、4-(2,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.089-7.016 (m, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.605-3.573 (m, 1H), 3.190-3.162 (m, 2H), 2.980 (s, 2H), 2.273-2.209 (m, 2H), 2.172-2.076 (s, 1H), 1.870-1.770 (m, 2H), 1.260-1.245 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -117.865, -121.083。

30

【0388】

#### A261の合成

DMF (5 mL) 中の4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (203 mg、1.01 mmol)、HATU (479 mg、1.26 mmol)、DIPEA (546 mg、4.23 mmol) および2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸 (200 mg、0.846 mmol) の混合物を、0℃で2時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣 (300 mg) を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 μm、条件: 水 (0.05%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B: 31、終了B: 51) により精製し、4-(2,

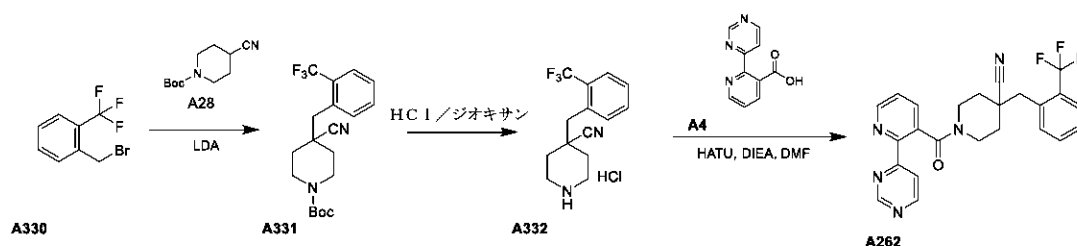
40

50

5-ジフルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(106.2mg、29.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.218-8.753(m, 3H), 8.280-8.234(m, 1H), 7.698-7.855(m, 1H), 7.480-7.449(m, 1H), 7.102-6.997(m, 3H), 4.920-4.887(m, 2H), 3.654-3.402(m, 1H), 3.154-2.960(m, 3H), 2.048-1.654(m, 4H) <sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -117.822, -117.868, -121.423, -112.469, -112.709, -112.799。LC-ELSD/MS純度>99%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値420.2、実測値420.2。

【0389】

実施例74. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A262)の合成  
【化115】



#### A331の合成

THF(30mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(1.40g、6.68mmol)の溶液に、LDA溶液(8.35mL、ヘキサン中に2M、16.7mmol)を-70℃で添加した。攪拌30分後、THF(10mL)中の1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2g、8.36mmol)を添加した。混合物を-70℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/1~3/1)により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.7g、55.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.77(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.57(t, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 4.00-4.27(m, 2H), 3.10(s, 2H), 3.00(s, 2H), 1.82(d, 2H), 1.58-1.62(m, 1H), 1.50-1.57(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

【0390】

#### A332の合成

ジオキサン(60mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.7g、54.1mmol)の溶液に、25℃でHCl/ジオキサン(40mL、4M、160mmol)を添加した。混合物を濃縮して、4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(1.4g)を得、これを次の反応で直接使用した。

【0391】

#### A262の合成

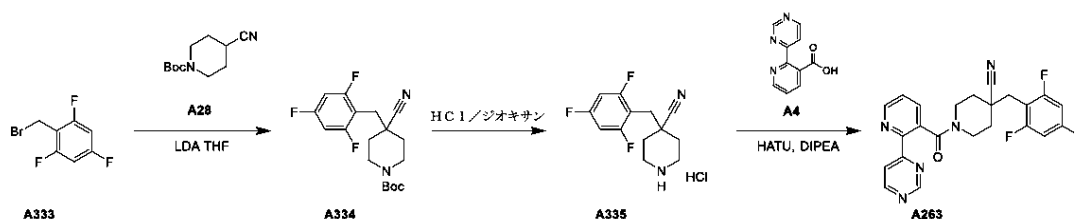
DMF(2mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸(93.5mg、0.465mmol)、HATU(265mg、0.698mmol)の混合物に、DIPEA(0.8mL)および4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(150mg、0.559mmol)を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をHPLC(カラム:Pheno

menex Gemini-NX 80\*30mm\*3um、水(10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B:32、終了B:62)により精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(99.2mg、47.4%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.22(s, 0.4H), 9.01(s, 0.6H), 8.84-8.93(m, 1H), 8.75(dd, 1H), 8.19-8.30(m, 1H), 7.75-7.82(m, 1H), 7.63-7.73(m, 2H), 7.58(t, 1H), 7.39-7.50(m, 2H), 4.74-4.96(m, 1H), 3.64(d, 0.6H), 3.35-3.54(m, 1H), 3.04-3.31(m, 3.4H), 1.83-2.11(m, 2.4H), 1.62-1.78(m, 1.6H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -56.680。LCMS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値452.1、実測値452.2。

【0392】

実施例75. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A263)の合成

【化116】



#### A334の合成

THF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、2.22mmol)の混合物に、LDA溶液(1.66mL、3.33mmol、THF中2M)を-78℃で滴加し、窒素下で、-78℃で1時間撹拌を続けた。次いで、2-(ブromoメチル)-1,3,5-トリフルオロベンゼン(605mg、2.88mmol)を添加し、混合物を25℃に温め、16時間撹拌した。水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、tert-ブチル4-シアノ-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(850mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.24-7.05(m, 1H), 6.76-6.67(m, 1H), 2.95(s, 2H), 1.90(d, 2H), 1.63-1.50(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.25(d, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -107.14-112.31。

【0393】

#### A335の合成

DMF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(850mg、2.39mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(10mL、20.0mmol、2M)を添加した。混合物を20℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(800mg)を得た。LCMS純度96.5%、C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値255.0、実測値255.0。

【0394】

#### A263の合成

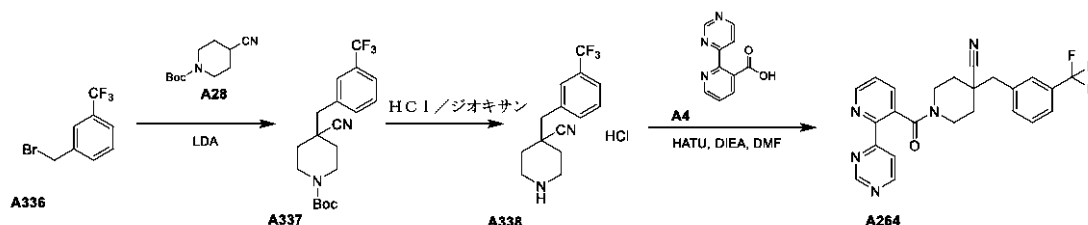
DMF(5mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸(172mg、0.8

59 mmol)、4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(250 mg、0.859 mmol)およびHATU(486 mg、1.28 mmol)の混合物に、DIPEA(0.448 mL、2.57 mmol)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、20分間攪拌し、次いで、混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物(250 mg)を得た。生成物を、分取HPLC(カラム: Xbridge 150×30 mm×10 μm)、勾配: 75~95% B(A=水(10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、B=MeCN)、流速: 25 mL/分)により精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(21 mg、5.6%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.25-9.19(m, 1H), 8.92-8.81(m, 1H), 8.76(s, 1H), 8.31-8.21(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.74(s, 2H), 4.98-4.73(m, 1H), 3.68-3.06(m, 3H), 3.05-2.95(m, 2H), 2.20-1.67(m, 4H) <sup>19</sup>F NMR(376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -100.85, -115.21 LCMS純度99%、C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [m+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値438.2、実測値438.2。

【0395】

実施例76. 1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A264)の合成

【化117】



#### A337の合成

THF(10 mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(1.31 g、6.27 mmol)に、LDA溶液(3.13 mL、2 M、6.27 mmol)を-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌を続けた後、1-(プロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1 g、4.18 mmol)を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水(50 mL)に注ぎ、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×50 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、tert-ブチル4-シアノ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1 g)を得た。生成物を次のステップで直接使用した。

【0396】

#### A338の合成

ジオキサン(5 mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5 g、1.35 mmol)に、HCl/ジオキサン(1.68 mL、ジオキサン中4 M、6.75 mmol)を添加し、混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮して、4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(360 mg)を得た。生成物を次のステップで直接使用した。

【0397】

#### A264の合成

DMF(5 mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸(142

10

20

30

40

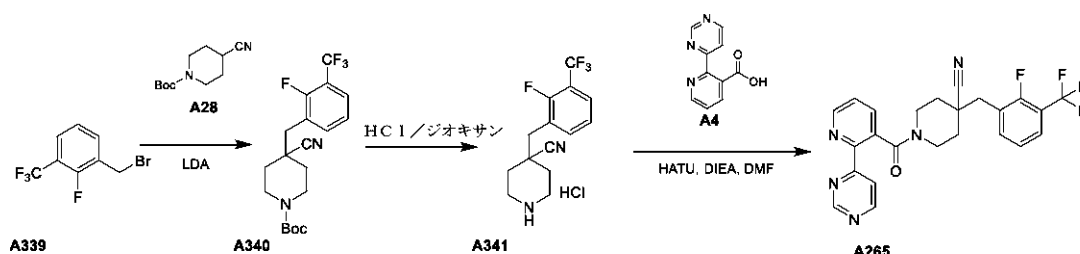
50

mg、0.709 mmol)、HATU (336 mg、0.886 mmol)、DIPEA (381 mg、2.95 mmol) および 4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (180 mg、0.591 mmol) の混合物を、0℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3um)、条件: 水 (10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 33%、終了B: 63%) により精製し、1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (82.8 mg、31%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.26-8.63 (m, 2H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.19 (m, 1H), 7.73-7.56 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 4H), 4.96-4.71 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.27-2.91 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.91-1.45 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -62.65。LC-ELSD/MS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値452.2、実測値452.2。

【0398】

実施例77. 4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A265) の合成

【化118】



#### A340の合成

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (487 mg、2.32 mmol) の混合物に、LDA 溶液 (1.45 mL、2 M、2.90 mmol) を-78℃で滴加した。-78℃で1時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500 mg、1.94 mmol) を添加した。反応混合物を20℃に温め、3時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-シアノ-4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.74-7.52 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 2H), 3.46-3.27 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0399】

#### A341の合成

ジオキサン (5 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (680 mg、1.75 mmol) に、HCl/ジオキサン (4.37 mL、ジオキサン中に4 M、17.5 mmol) を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮して、4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩

酸塩 (500mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.57–7.36 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.34–2.06 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.26 (s, 2H)

【0400】

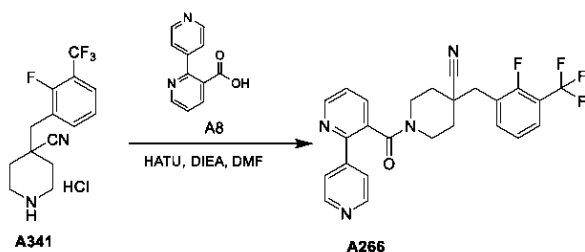
#### A265の合成

DMF (5mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸 (155mg、0.775mmol)、4-{[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (250mg、0.775mmol) およびHATU (441mg、1.16mmol) の混合物に、DIPEA (0.404mL、2.32mmol) を添加した。20℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (50mL) に注ぎ、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20mL) で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物 (70mg) を得、HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80×40mm×3μm 条件 水 (0.05%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN 開始B34 終了B60 勾配時間 (分) 8 100%B保持時間 (分) 3.5 流速 (mL/分) 30 注入5) により精製し、4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (12.5mg、3.44%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.22 (s, 1H), 8.96–8.87 (m, 2H), 8.78 (m, 1H), 8.32–8.21 (m, 1H), 7.76–7.59 (m, 3H), 7.54–7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.98–4.76 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.53–3.37 (m, 1H), 3.20–3.03 (m, 3H), 2.15–1.67 (m, 3H)  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -61.294, -61.423, -61.488, -117.361, -117.398。LC-ELSD/MS純度99%、 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$  [M+H] に対するMS ESI計算値470.2、実測値470.2。

【0401】

実施例78. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A266) の合成

【化119】



DMF (5mL) 中の[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (155mg、0.7746mmol)、4-{[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (250mg、0.7746mmol) およびHATU (441mg、1.16mmol) の混合物に、DIPEA (0.404mL、2.32mmol) を添加した。20℃で12時間攪拌した後、反応混合物を水 (50mL) に注ぎ、EtOAc (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20mL) で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物 (70mg) を得、分取HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80×40mm×3μm 条件 水 (0.05%の $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN 開始B34 終了B60 勾配時間 (分) 8 100%B保持時間 (分) 3.5 流速 (m

10

実施例 79. 4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A267) の合成



## 30

40

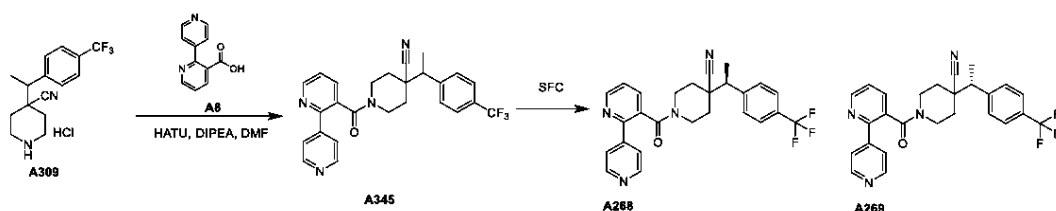
50

DMF (5 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (140 mg、0.699 mmol)、4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、0.699 mmol) および HATU (395 mg、1.04 mmol) の混合物に、DIPEA (0.364 mL、2.09 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、攪拌を 20 分間続けた。水層を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物 (200 mg) を得た。生成物を分取 HPLC (カラム Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm 条件 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN 開始 B30 終了 B90 勾配時間 (分) 9 100% B 保持時間 (分) 1.5 流速 (mL/分) 30 注入 6) により精製し、4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (49.5 mg、15.1%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.22 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96–8.87 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56–7.44 (m, 3H), 7.26–7.18 (m, 1H), 5.03–4.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50–3.38 (m, 1H), 3.30–3.04 (m, 2H), 3.03–2.85 (m, 2H), 2.16–1.98 (m, 1H), 1.86–1.64 (m, 2H) <sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -61.414, -61.451, -115.399, -115.436。LC-ELSD/MS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H] に対する MS ESI 計算値 470.2、実測値 470.2。

【0405】

実施例 80. (R)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A268) および (S)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A269) の合成

【化121】



#### A345の合成およびSFC分離

DMF (3 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (100 mg、0.501 mmol)、HATU (285 mg、0.752 mmol) の混合物に、DIPEA (0.8 mL) および 4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (170 mg、0.602 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。混合物溶液を濃縮し、残渣を HPLC (水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN 開始 B29 終了 B59) により精製し、ラセミ-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (465 mg) を得、これを SFC (カラム: REGIS (s, s) WHEELK-O1 (250 mm×30 mm、5 μm)、条件 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA、開始 B45、終了 B45) により精製し、(R)-1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (18.7 mg、4.03%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.71–8.8

4 (m, 3H), 7.75–7.78 (m, 2H), 7.52–7.66 (m, 3H), 7.40–7.51 (m, 1.5H), 7.31–7.40 (m, 1H), 7.24 (s, 0.5H), 4.66–4.95 (m, 1H), 2.70–3.18 (m, 4H), 2.17–2.23 (m, 1H), 1.52 (m, 1.5H), 1.40 (d, 1.5H), 1.29 (d, 1H), 1.08–1.21 (m, 1H), 0.78 (d, 0.4H), –0.11 (s, 0.2H) –0.49–0.39 (m, 0.4H)。LCMS純度98%、 $C_{26}H_{23}F_3N_4O$  [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値465.1、実測値465.3。

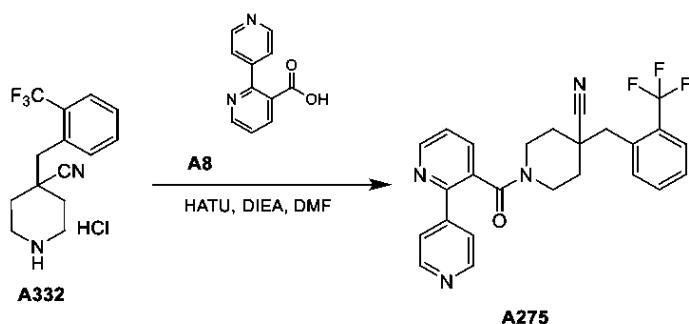
【0406】

(S)-1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (44.2mg、9.52%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.68–8.85 (m, 3H), 7.76 (m, 2.5H), 7.53–7.64 (m, 2.5H), 7.28–7.52 (m, 2.5H), 7.24 (s, 0.5H), 4.66–4.94 (m, 1H), 2.64–3.32 (m, 4H), 2.17–2.22 (m, 1H), 1.49–1.56 (m, 1H), 1.36–1.44 (m, 2H), 1.29 (d, 1H), 1.10–1.20 (m, 0.7H), 0.94–1.04 (m, 0.3H), 0.78 (d, 0.4H), –0.18–0.09 (m, 0.2H), –0.45 (m, 0.4H)。LCMS純度99%、 $C_{26}H_{23}F_3N_4O$  [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値465.1、実測値465.2。

【0407】

実施例81. 1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A275) の合成

【化122】



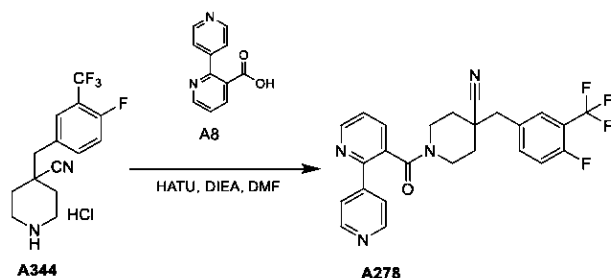
DMF (2mL) 中の [2,4'-bipyridin]-3-カルボン酸 (93.0mg、465 μmol)、HATU (265mg、0.698mmol) の混合物に、DIEA (0.8mL) および 4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150mg、0.559mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。混合物溶液を濃縮し、HPLC: Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3 μm、水 (10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B: 33、終了B: 63) により精製し、1-([2,4'-bipyridin]-3-carbonyl)-4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (11.2mg、5.35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.68–8.83 (m, 3H), 7.64–7.82 (m, 3.7H), 7.50–7.63 (m, 2.3H), 7.38–7.47 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 3.02–3.17 (m, 2H), 2.91–2.97 (m, 0.4H), 2.61–2.84 (m, 1.6H), 1.76–2.00 (m, 0.7H), 1.51–1.75 (m, 3H), 1.45 (d, 0.5H), 1.18–1.26 (m, 0.4H), 0.15 (s, 0.5H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –56.742, –56.877。LCMS純度97%、 $C_{25}H_{21}F_3N_4O$  [M+H]<sup>+</sup>に対するMS E

S I 計算値 451.1、実測値 451.3。

【0408】

実施例 82. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A278) の合成

【化123】



10

DMF (5 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (139 mg、0.699 mmol)、4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、0.699 mmol) および HATU (395 mg、1.04 mmol) の溶液に、DIPEA (0.364 mL、2.09 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) に注ぎ、20 分間攪拌した。混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物 (70 mg) を得た。残渣を HPLC (カラム Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm 条件 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN 開始 B34 終了 B64 勾配時間 (分) 9 100% B 保持時間 (分) 1.5 流速 (mL/分) 30 注入 6) により精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (57.4 mg、17.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ H 8.87–8.69 (m, 3 H), 7.79 (m, 2 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.50–7.43 (m, 2 H), 7.50–7.29 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 4.94–4.78 (m, 1 H), 3.11–2.82 (m, 3 H), 2.66 (d, 1 H), 2.41 (d, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H), –0.17–0.41 (m, 1 H) <sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ F –61.414, –61.451, –115.473。LC-ELSD/MS 純度 99%、C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H] に対する MS ESI 計算値 469.2、実測値 469.2。

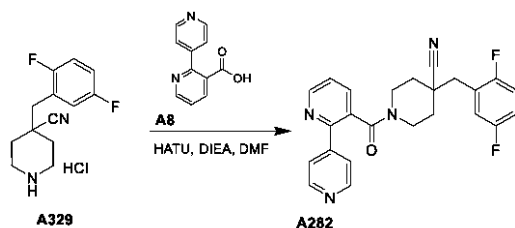
20

30

【0409】

実施例 83. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2, 5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A282) の合成

【化124】



40

HATU (479 mg、1.26 mmol)、DIPEA (546 mg、4.23 mmol)、および 4-(2, 5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、0.846 mmol) を添加した DMF (5 mL) 中の [2, 4'-ビ

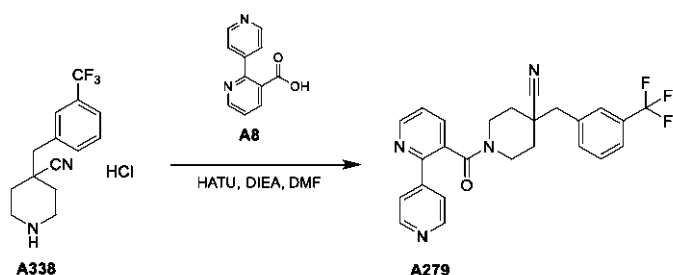
50

ピリジン] - 3 - カルボン酸 (202 mg、1.01 mmol) の混合物を、25℃で2時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80 × 30 mm × 3 μm、条件: 水 (10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 33、終了B: 63) により精製し、1 - ([2, 4' - ビピリジン] - 3 - カルボニル) - 4 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (72.3 mg、20.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ H 8.82 - 8.68 (m, 3H), 7.82 - 7.53 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 3H), 4.91 - 4.89 (m, 1H), 3.40 - 2.84 (m, 3H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 1H), 1.44 - 1.15 (m, 2H), 0.10 - 0 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ F -118.02, -118.07, -121.13, -121.19。LCMS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値419.2、実測値419.2。

【0410】

実施例84. 1 - ([2, 4' - ビピリジン] - 3 - カルボニル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (A279) の合成

【化125】

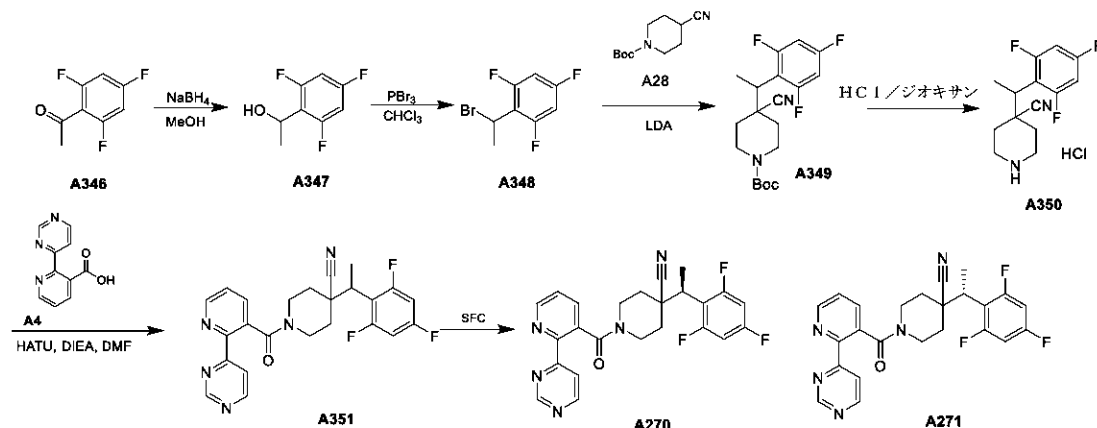


DMF (5 mL) 中の [2, 4' - ビピリジン] - 3 - カルボン酸 (130 mg、0.65 mmol)、HATU (336 mg、0.89 mmol)、DIPEA (381 mg、2.95 mmol)、および 4 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } ピペリジン - 4 - カルボニトリル塩酸塩 (180 mg、0.59 mmol) の溶液を、0℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をHPLC (Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 mm × 3 μm)、条件: 水 (水 (0.05%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 34%、終了54%) により精製し、1 - ([2, 4' - ビピリジン] - 3 - カルボニル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (10.8 mg、4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ H 8.95 - 8.65 (m, 3H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 5H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 3.14 - 2.88 (m, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 2H), 0.17 - 0.30 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ F -62.670。LCMS純度>99%、C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対する計算値451.2、実測値451.3。

【0411】

実施例85. (S) - 1 - (2 - (ピリミジン - 4 - イル) ニコチノイル) - 4 - (1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (A270) および (R) - 1 - (2 - (ピリミジン - 4 - イル) ニコチノイル) - 4 - (1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (A271) の合成

## 【化 1 2 6】



10

## A 3 4 7 の合成

$\text{MeOH}$  (20 mL) 中の 1- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) エタン-1-オン (2 g、11.4 mmol) の溶液に、窒素下、 $0^\circ\text{C}$  で  $\text{NaBH}_4$  (862 mg、22.8 mmol) を添加した。反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ、20 分間攪拌した。混合物を  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 20$  mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン ( $2 \times 20$  mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) エタン-1-オール (700 mg) を得た。

20

## 【0 4 1 2】

## A 3 4 8 の合成

$\text{CHCl}_3$  (10 mL) 中の 1- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) エタン-1-オール (700 mg、3.97 mmol) の溶液に、トリブロモホスファン (3.22 g、11.9 mmol) を窒素下、 $25^\circ\text{C}$  で、1 回で添加した。混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。混合物を、飽和氷水 (15 mL) にゆっくりと注ぎ、 $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン ( $2 \times 10$  mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の 0 ~ 30% の  $\text{EtOAc}$ ) により精製し、2- (1-ブロモエチル) -1, 3, 5-トリフルオロベンゼン (400 mg) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.69-6.64 (m, 3H), 5.46-5.44 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -107.148, -110.185。

30

## 【0 4 1 3】

## A 3 4 9 の合成

$\text{THF}$  (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (0.525 g、2.50 mmol) の溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で  $\text{LDA}$  溶液 (2.50 mL、5.01 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後、2- (1-ブロモエチル) -1, 3, 5-トリフルオロベンゼン (0.4 g、1.67 mmol) を添加した。混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 10$  mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン ( $2 \times 10$  mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル 4-シアノ-4- (1- (2, 4, 6-トリフルオロフェニル) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.2 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.69-6.63 (m, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.29-4.10 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.441 (s, 9H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.99-0.86 (m, 1H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  -101.39, -108.31, -1

40

50

12.76。

【0414】

#### A350の合成

ジオキサン(2mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.543mmol)に、25℃でジオキサン/HCl(1.35mL、ジオキサン中4M)を添加し、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(120mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 6.69-6.65(m, 2H), 5.92-5.81(m, 2H), 1.76-1.74(m, 3H), 1.66-1.61(m, 1H), 1.29-1.25(m, 3H), 1.06-0.83(m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -106.62, -110.16。

【0415】

#### A351の合成およびSFC分離

DMF(5mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸(107mg、0.537mmol)、HATU(255mg、0.671mmol)、DIPEA(288mg、2.23mmol)および4-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(120mg、0.447mmol)の混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を水(10mL)に注ぎ、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、(150mg)を得た。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3μm、条件: 水(0.225%FA)-ACN、開始B:30、終了B:60)により精製し、ラセミー1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)、ピペリジン-4-カルボニトリル(100mg、49.7%)を得、これをSFCカラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm、5μm)、条件: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH、開始B:25、終了B:25)によりさらに精製し、

(S)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(25.6mg、25.6%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.89-8.74(m, 3H), 8.27-8.23(m, 1H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.47-7.44(m, 1H), 6.68-6.66(m, 2H), 4.95-4.80(m, 1H), 3.67-3.06(m, 4H), 1.93-1.84(m, 2H), 1.65-1.59(m, 4H), 1.48-1.47(m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -101.49, -101.56, -107.69, -107.86。LCMS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対する計算値452.2、実測値452.2。

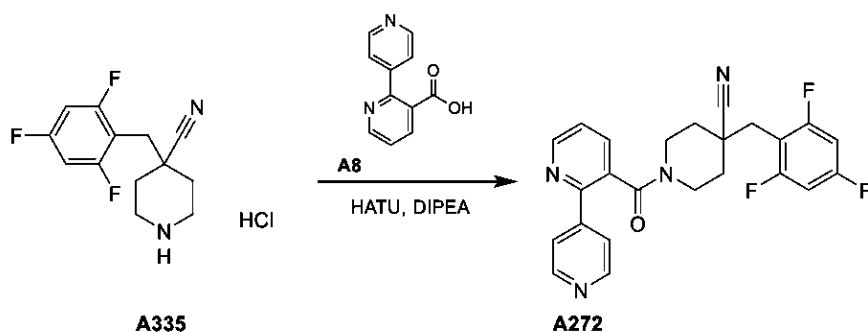
【0416】

(R)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)-4-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル(12.6mg、12.6%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.89-8.74(m, 3H), 8.27-8.22(m, 1H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.48-7.26(m, 1H), 6.69-6.68(m, 2H), 4.95-4.87(m, 1H), 3.67-3.06(m, 4H), 1.92-1.79(m, 3H), 1.65-1.59(m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -101.49, 101.56, -107.53, -107.86。LCMS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対する計算値452.2、実測値452.2。

【0417】

実施例86.1-( [2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2,4,6-トリ

リフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A 2 7 2) の合成  
【化 1 2 7】



10

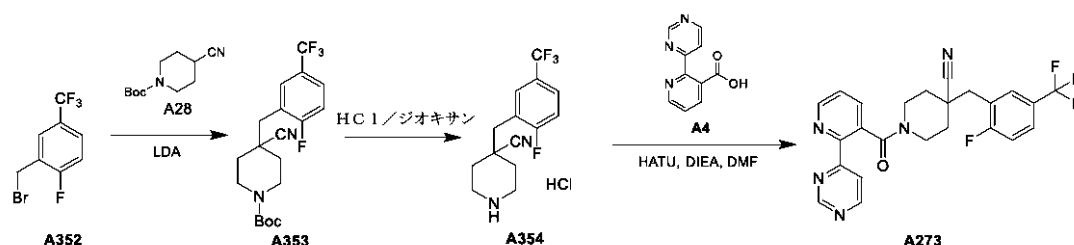
DMF (2 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (113 mg、150 mmol)、HATU (264 mg、1.03 mmol)、DIPEA (0.461 mL、2.57 mmol) および (4-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg、0.5159 mmol) の混合物を 15℃で 16 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80\*40mm\*3um、条件: 水 (0.05%の NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 25、終了 B: 55、勾配時間 (分): 8、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (10.2 mg、4.53%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.89-8.61 (m, 3H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.70 (t, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.30-2.83 (m, 3H), 2.79-2.49 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 2H), 0.86 (s, 1H), 0.02 (s, 1H)。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 437、実測値 437。

20

【0418】

実施例 87. 4-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A 2 7 3) の合成  
【化 1 2 8】

30



40

A 3 5 3 の合成

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (897 mg、4.27 mmol) の溶液に、LDA 溶液 (3.89 mL、ヘキサン中の 2 M、7.78 mmol) を -70℃で添加した。30 分間撹拌した後、THF (5 mL) 中の 2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1 g、3.89 mmol) を -70℃で添加し、2 時間撹拌を続けた。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製し、tert-ブチル 4-シ

50

アノー４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、６６．６％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ <sub>H</sub> ７．７２－７．５３（m，２H），７．２５－７．１６（m，１H），４．３２－４．０５（m，２H），２．９８（s，４H），１．８７（d，２H），１．６３－１．５７（m，１H），１．４６（s，９H）。

【０４１９】

#### A354の合成

tert-ブチル４－シアノ－４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．５８mmol）に、２５℃でHCl／ジオキサン（１０mL、４M、４０．０mmol）を添加し、混合物を１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（８００mg）を得た。残渣を次のステップに直接使用した。

【０４２０】

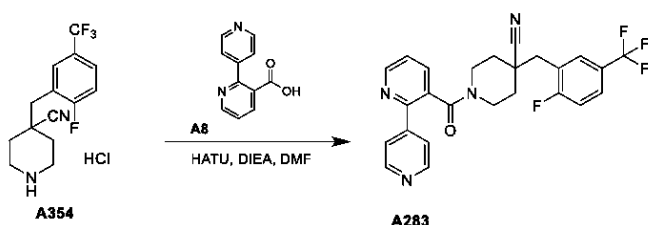
#### A273の合成

DMF（４mL）中の２－（ピリミジン－４－イル）ニコチン酸（７７．２mg、０．３８４mmol）、HATU（２６５mg、０．６９８mmol）、DIPEA（０．３０１mL、１．７４mmol）および４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（１００mg、０．３４９mmol）の混合物を１５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3um、条件：水（１０mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）－ACN、開始B：３３、終了B：６３、勾配時間（分）：９、１００％B保持時間（分）：２）により精製し、４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）－１－（２－（ピリミジン－４－イル）ニコチノイル）ピペリジン－４－カルボニトリル（１８．８mg、１１．５％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ <sub>H</sub> ９．２１（s，０．５H），８．９３－８．８３（m，１．５H），８．７６（dd，１H），８．３１－８．１９（m，１H），７．７５－７．５５（m，３H），７．４７（dd，１H），７．２２（t，１H），４．９８－４．７３（m，１H），３．６４（d，１H），３．４３（t，１H），３．３０－２．９８（m，３H），２．１７－１．６３（m，４H）。LCMS純度９９％、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値４７０、実測値４７０。

【０４２１】

実施例８８．１－（〔２，４’－ビピリジン〕－３－カルボニル）－４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－カルボニトリル（A283）の合成

【化１２９】



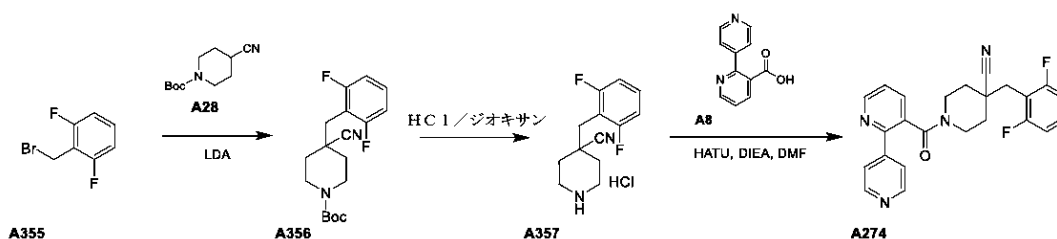
DMF（２mL）中の〔〔２，４’－ビピリジン〕－３－カルボン酸（１１６mg、０．５８mmol）、HATU（３６７mg、０．９７mmol）、DIPEA（４１９mL、２．４１mmol）、および４－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（９０mg、０．４８３mmol）の混合物を１５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3um、条件：水（１０mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）－ACN、開始B：３１、終了B：６１、勾配時間（分）：９、１００％

B 保持時間 (分) : 2) により精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (29.4 mg、13%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.90-8.63 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.93-4.71 (m, 1H), 3.31-2.83 (m, 3H), 2.80-2.47 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 2H), 0.03-0.14 (m, 1H)。LCMS 純度 99%、C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 469、実測値 469。

【0422】

実施例 89. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A274) の合成

【化130】



#### A356 の合成

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (912 mg、4.34 mmol) の溶液に、LDA 溶液 (4.83 mL、ヘキサン中 2 M、9.66 mmol) を -70°C で添加した。30 分間攪拌した後、2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン (1 g、4.83 mmol) を -70°C で添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を 25°C に温め、16 時間攪拌した。混合物に NH<sub>4</sub>Cl (50 mL、飽和水溶液) を添加し、混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.26-7.17 (m, 1H), 6.94 (t, 2H), 4.31-3.96 (m, 2H), 3.01 (s, 4H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0423】

#### A357 の合成

tert-ブチル 4-シアノ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.70 mmol) に、HCl/ジオキサン (10 mL、4 M、40.0 mmol) を 25°C で添加した。混合物を窒素下、25°C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (800 mg) を得た。残渣を次のステップに直接使用した。

【0424】

#### A274 の合成

DMF (8 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (276 mg、1.38 mmol)、HATU (957 mg、2.52 mmol)、DIPEA (1.09 mL、6.30 mmol) および 4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (300 mg、1.26 mmol) の混合物を 15°C で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 μm、条件: 水 (0.05% の NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始 B: 26、終了 B: 52、勾配時間 (分): 8、100

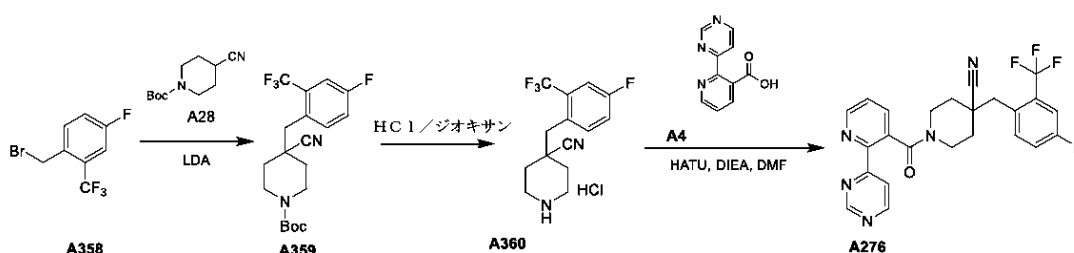
%B 保持時間 (分) : 2) により精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (108.3 mg、20.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8.85-8.77 (m, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.06-7.84 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 3H), 7.50-7.34 (m, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 4.69-4.48 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.89-2.58 (m, 3H), 1.94-1.50 (m, 3H), 1.28-1.15 (m, 0.5H), 0.33-0.16 (m, 0.5H)。LCMS 純度 96%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 419、実測値 419。

【0425】

実施例 90. 4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A276)

の合成

【化131】



#### A359の合成

THF (40 mL) 中のtert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.96 g、9.33 mmol) の溶液に、LDA 溶液 (8.0 mL、ヘキサン中の 2 M、15.5 mmol) を -60°C で添加した。30 分間攪拌した後、THF (10 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2 g、7.78 mmol) を -60°C で添加した。30 分間攪拌した後、混合物を氷水中に注ぎ、EtOAc (50 mL) を添加した。混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 0~20%) により精製し、tert-ブチル 4-シアノ-4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.06 g、68.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.76 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 4.09-4.27 (m, 2H), 2.91-3.09 (m, 4H), 1.81 (d, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0426】

#### A360の合成

ジオキサン (10 mL) 中のtert-ブチル 4-シアノ-4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.06 g、5.33 mmol) の溶液に、25°C で HCl/ジオキサン (8 mL、4 M、32.0 mmol) を添加した。混合物を濃縮して、4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (1.69 g) を得た。反応物を混合物として直接次の反応に使用した。

【0427】

#### A276の合成

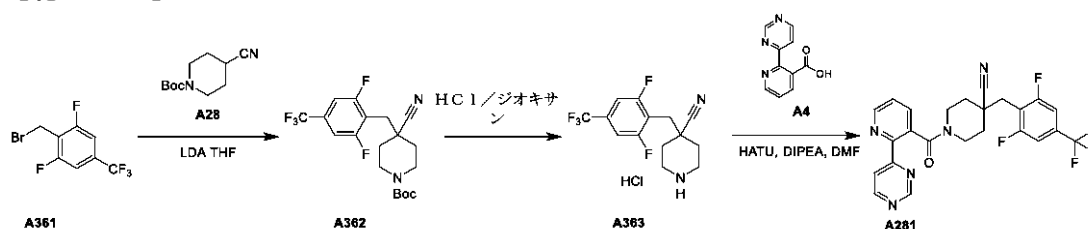
DMF (2 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (105 mg、0.523 mmol)、HATU (297 mg、0.784 mmol) の混合物に、DIEA (1 mL) および 4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg、0.523 mmol) を添加

した。混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3um、水(10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B:35、終了B:65)により精製し、4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(52.4mg、21.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.22 (s, 0.4H), 9.09 (s, 0.6H), 8.85-8.94 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.21-8.31 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62-7.73 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 4.71-5.00 (m, 1H), 3.65 (d, 0.6H), 3.35-3.51 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 0.4H), 3.02-3.19 (m, 3H), 1.81-2.11 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -57.324, -57.472, -111.927。LCMS純度99%、C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値470.1、実測値470.2。

【0428】

実施例91. 4-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A281)の合成

【化132】



#### A362の合成

THF (10mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(456mg、2.17mmol)の混合物に、-78℃でLDA (1.08mL、2M、2.17mmol)を滴下した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(400mg、1.45mmol)を添加した。混合物を20℃に温め、16時間攪拌した。混合物を水(100mL)に注ぎ、EtOAc (3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-シアノ-4-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5g)を得た。

【0429】

#### A363の合成

ジオキサン(5mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5g、1.23mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(1.53mL、ジオキサン中の4M、6.15mmol)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(400mg)を得た。生成物を次のステップで直接使用した。

【0430】

#### A281の合成

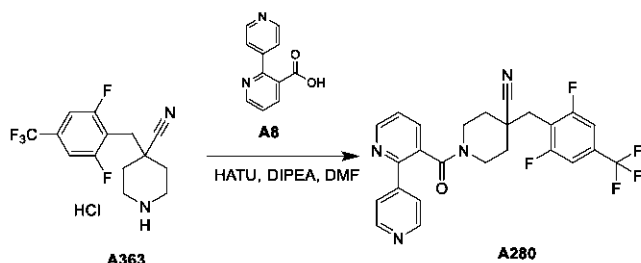
DMF (5mL) 中の2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3カルボン酸(118mg、0.59mmol)、HATU (334mg、0.88mmol)、DIPEA (378mg、2.93mmol)、および4-(2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(200mg、0.59m

mol) の溶液を 25℃で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm)、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 33%、終了 B: 63%) により精製し、4-(2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) - 1-(2-(ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) ピペリジン-4-カルボニトリル (68.5 mg、24%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.31–8.82 (m, 2H), 8.80–8.74 (m, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 7.71–7.64 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 5.01–4.71 (m, 1H), 3.69–3.60 (m, 1H), 3.52–3.36 (m, 1H), 3.18–2.96 (m, 3H), 2.27–1.70 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -63.188, -107.296。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する計算値 488.2、実測値 488.2。

【0431】

実施例 92. 1-( [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル) -4-(2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A280) の合成

【化133】



DMF (5 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボン酸 (118 mg、0.59 mmol)、HATU (334 mg、0.88 mmol)、DIPEA (378 mg、2.93 mmol)、および 4-(2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、0.59 mmol) の混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm)、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 33%、終了 B: 63%) により精製し、1-( [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル) -4-(2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (12.2 mg、4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.88–8.62 (m, 3H), 7.82–7.54 (m, 3H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 4.90–4.80 (m, 1H), 3.15–2.58 (m, 5H), 2.04–1.91 (m, 1H), 1.51–1.37 (m, 1H), 1.35–1.20 (m, 1H), 0.09–0.07 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -63.247–107.349。LCMS 純度 99%、C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する計算値 487.2、実測値 487.4。

【0432】

実施例 93. 1-( [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル) -4-(2, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A284)

10

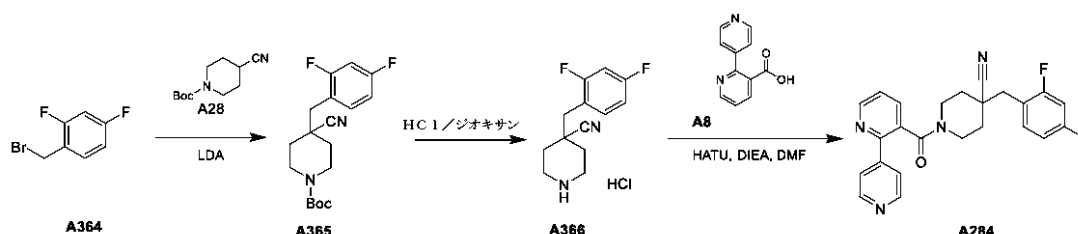
20

30

40

50

## 【化 1 3 4】



## A 3 6 5 の合成

THF (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、2.37 mmol) に、LDA 溶液 (3.55 mL、7.10 mmol) を 0℃ で添加した。30 分間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼン (587 mg、2.84 mmol) を混合物に添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル 4-シアノ-4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg) を得た。

## 【0 4 3 3】

## A 3 6 6 の合成

ジオキサン (2.5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.48 mmol) の溶液に、ジオキサン/HCl (5.0 mL) を 25℃ で 16 時間添加した。反応混合物を濃縮し、4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (700 mg) を得た。

## 【0 4 3 4】

## A 2 8 4 の合成

DMF (5 mL) 中の [2,4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (220 mg、1.10 mmol)、HATU (479 mg、1.26 mmol)、DIPEA (546 mg、4.23 mmol)、および 4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (200 mg、0.846 mmol) の混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、200 mg を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 33、終了 B: 63) により精製し、1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (129.4 mg、36.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.81–8.77 (m, 3H), 7.78–7.58 (m, 3H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.22–7.20 (m, 1H), 6.89–6.79 (m, 2H), 4.83–4.80 (m, 1H), 3.20–3.00 (m, 2H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.60–2.48 (m, 2H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.36–1.22 (m, 2H), 0.08–0 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -109.85, -109.86, -110.79, -110.81。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する計算値 419.2、実測値 419.2。

## 【0 4 3 5】

実施例 94. 1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A 2 8 5) の合成

10

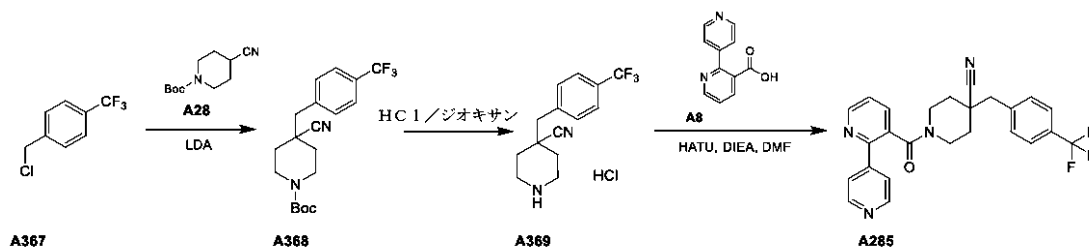
20

30

40

50

## 【化 1 3 5】



## A 3 6 8 の合成

LDA (2.56 mL、5.13 mmol) 溶液に、THF (15 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (897 mg、4.27 mmol) を0℃で添加した。30分間撹拌した後、1-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1 g、5.13 mmol) を混合物に添加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g) を得た。

## 【0 4 3 6】

## A 3 6 9 の合成

ジオキサン (2 mL) 中のtert-ブチル4-シアノ-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.543 mmol) の溶液に、ジオキサン/HCl (4.0 mL) を25℃で2時間添加した。溶液を濃縮し、4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (150 mg) を得た。

## 【0 4 3 7】

## A 2 8 5 の合成

DMF (5 mL) 中の[2,4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (134 mg、0.671 mmol)、HATU (318 mg、0.839 mmol)、DIEA (360 mg、2.79 mmol)、および4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg、0.559 mmol) の混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、200 mgを得た。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm、条件: 水 (10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始B: 37、終了B: 67) により精製し、1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (66 mg、26.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.90-8.69 (m, 3H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.49-7.33 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 3.12-2.87 (m, 3H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.31-1.13 (m, 2H), 0.14-0.27 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -62.667。LCMS純度99%、C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対する計算値451.2、実測値451.2。

## 【0 4 3 8】

実施例95. (R)-4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A286) および (S)-4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペ

10

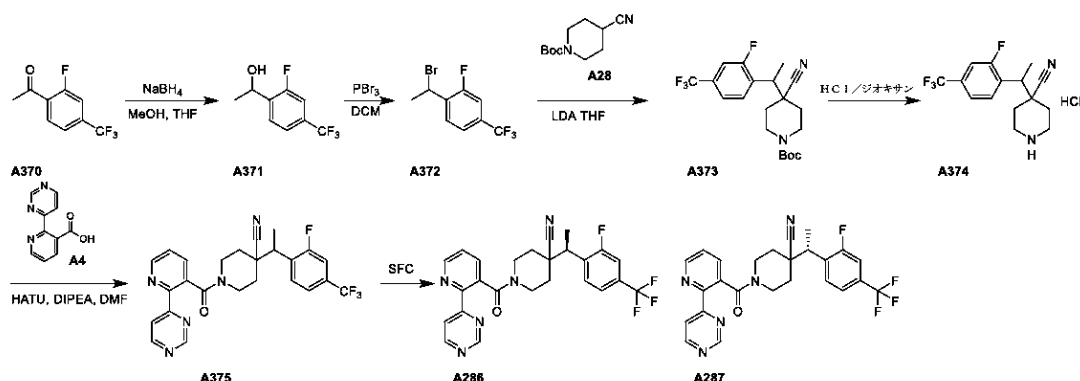
20

30

40

50

# リジン-4-カルボニトリル (A287) の合成 【化136】



## A371の合成

MeOH (10 mL) 中の1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン (2.0 g、9.70 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.773 g、19.4 mmol) を窒素下、2時間にわたって0℃で少量ずつ添加し、次いで、20℃まで温めた。混合物を氷水 (80 mL) 中に注ぎ、20分間攪拌し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール (1.9 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.68–7.64 (m, 1H), 7.45–7.43 (m, 1H), 7.30–7.26 (m, 1H), 5.27–5.26 (m, 1H), 2.01–1.99 (m, 1H), 1.53–1.51 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –62.658, –117.684。

【0439】

## A372の合成

CHCl<sub>3</sub> (10 mL) 中の1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール (0.4 g、1.92 mmol) の溶液に、0℃でトリブロモホスファン (1.29 g、4.80 mmol) を添加した。反応混合物を20℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50 mL) を添加し、混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-(1-ブロモエチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (140 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.71–7.65 (m, 1H), 7.52–7.40 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 5.51–5.41 (m, 1H), 2.08–2.03 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> –62.915, –114.755。

【0440】

## A373の合成

n-BuLi (0.616 mL、1.54 mmol) の溶液に、THF (2 mL) 中のi-Pr<sub>2</sub>NH (155 mg、1.54 mmol) を、N<sub>2</sub>下、–70℃で滴加した。30分間攪拌した後、THF (8 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (162 mg、0.775 mmol) を–78℃で添加した。30分間攪拌した後、1-(1-ブロモエチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.14 g、0.516 mmol) を1回で添加した。反応混合物を25℃に温め、2時間攪拌した。得られた混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (100 mL) で、0℃でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、tert-ブチル4-シアノ-4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.2 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.77–7.64 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 1H), 7.38–7.24 (m, 1H), 4.27–4.01 (m, 2H), 3.30–3.22 (m, 1H), 3.09–2.87 (m, 2H), 2.22–2.15 (m, 1H), 1.91–1.72 (m, 1H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.47–1.46 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –62.850.

【0441】

#### A374の合成

ジオキサン (2 mL) 中の *tert*-ブチル 4-シアノ-4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.4994 mmol) の溶液に、25℃でジオキサン/HCl (1.24 mL、ジオキサン中の 4 M) を添加し、攪拌を2時間続けた。反応混合物を濃縮し、4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (160 mg) を得た。

【0442】

#### A375の合成およびSFC分離

DMF (5 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3 (124 mg、0.618 mmol)、HATU (270 mg、0.713 mmol)、DIPEA (306 mg、2.37 mmol) および 4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (160 mg、0.475 mmol) の混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、250 mg を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3  $\mu\text{m}$ 、条件: 水 (10 mM の  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) – ACN、開始 B: 40、終了 B: 70) により精製し、ラセミー 4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)–1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (120 mg、52.4%) を得、これを

SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm、5  $\mu\text{m}$ )、条件: 0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  / EtOH、開始 B: 20%、終了 B: 20%) によりさらに精製し、

(R)–4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)–1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (39.1 mg、32.8%) を得た。

【0443】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.28–9.07 (m, 1H), 8.98–8.87 (m, 1H), 8.82–8.72 (m, 1H), 8.35–8.21 (m, 1H), 7.73–7.62 (m, 2H), 7.57–7.34 (m, 3H), 5.02–4.66 (m, 1H), 3.57–3.43 (m, 1H), 3.36–3.25 (m, 2H), 3.20–2.95 (m, 3H), 2.17–1.65 (m, 3H), 1.53–1.44 (m, 2H), 1.26–1.17 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –62.906. LCMS 純度 99%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup> に対する計算値 484.1、実測値 484.1。

(S)–4-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)–1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (45.3 mg、38.0%)。

【0444】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  9.26–9.08 (m, 1H), 8.94–8.82 (m, 1H), 8.78–8.71 (m, 1H), 8.33–8.20 (m, 1H), 7.75–7.62 (m, 2H), 7.55–7.30 (m, 3H), 5.

10

20

30

40

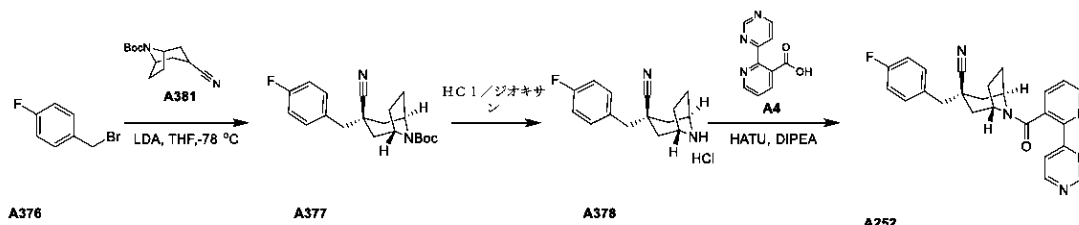
50

0.0–4.67 (m, 1H), 3.57–3.43 (m, 1H), 3.36–3.25 (m, 2H), 3.20–2.95 (m, 3H), 2.17–1.65 (m, 3H), 1.53–1.44 (m, 2H), 1.27–1.16 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$  –62.906. LCMS 純度 99%,  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  に対する計算値 484.1、実測値 484.1。

【0445】

実施例 96. (1R, 3r, 5S)–3–(4–フルオロベンジル)–8–(2–(ピリミジン–4–イル)ニコチノイル)–8–アザビシクロ[3.2.1]オクタン–3–カルボニトリル (A252) の合成

【化137】



#### A377の合成

THF (10 mL) 中のtert–ブチル8–シアノ–3–アザビシクロ[3.2.1]オクタン–3–カルボキシレート (200 mg、846  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、LDA 溶液 (1.05 mL、ヘキサン中の2 M、2.10 mmol) を–60 °Cで添加した。30分間攪拌した後、1–(ブロモメチル)–4–フルオロベンゼン (200 mg、1.05 mmol) を攪拌し、1時間続けた。混合物を25 °Cに温め、16時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (50 mL) を添加した。混合物をEtOAc (2  $\times$  30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 0~40%) により精製し、tert–ブチル (1R, 3r, 5S)–3–シアノ–8–アザビシクロ[3.2.1]オクタン–8–カルボキシレート (345 mg、95.5%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.21–7.25 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.28 (d, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22–1.32 (m, 2H)。

【0446】

#### A378の合成

ジオキサン (2 mL) 中のtert–ブチル (1R, 3r, 5S)–3–シアノ–8–アザビシクロ[3.2.1]オクタン–8–カルボキシレート (345 mg、1.00 mmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (8 mL、4 M、32.0 mmol) を25 °Cで16時間攪拌した。混合物を減圧下にて濃縮し、(1R, 3r, 5S)–3–(4–フルオロベンジル)–8–アザビシクロ[3.2.1]オクタン–3–カルボニトリル塩酸塩 (254 mg) を得た。反応物を混合物として使用し、モニターなしで次のステップに直接使用した。

【0447】

#### A252の合成

DMF (15 mL) 中の2–(ピリミジン–4–イル)ピリジン–3–カルボン酸 (71.4 mg、355  $\mu\text{mol}$ )、HATU (202 mg、533  $\mu\text{mol}$ ) の混合物に、DIPEA (0.8 mL) および (1R, 3r, 5S)–3–(4–フルオロベンジル)–8–アザビシクロ[3.2.1]オクタン–3–カルボニトリル塩酸塩 (120 mg、427  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。混合物を20 °Cで16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC (水 (10 mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )–ACN、開始B: 29、終了B: 59 勾配時間 (分): 9、100%保持時間 (分): 2) により精製し、(1R, 3

10

20

30

40

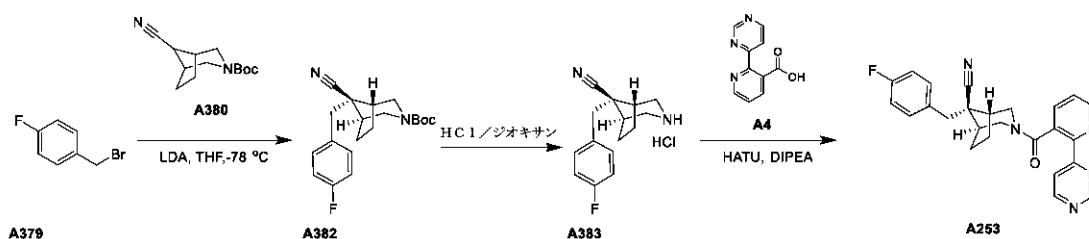
50

r, 5 S) - 3 - (4-フルオロベンジル) - 8 - (2 - (ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボニトリル (63.6 mg、42.3%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.24 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.77-8.83 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 4.96-5.04 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.08-2.33 (m, 6H), 1.84-1.97 (m, 1H)。LC-ELSD/MS 純度 95%、C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 428.1、実測値 428.3。

【0448】

実施例 97. (1R, 5S, 8r) - 8 - (4-フルオロベンジル) - 3 - (2 - (ピリミジン-4-イル) ニコチノイル) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボニトリル (A253) の合成

【化138】



#### A382の合成

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 8-シアノ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (200 mg、0.846 mmol) の溶液に、LDA 溶液 (845 μL、ヘキサン中の 2 M、1.69 mmol) を -70 °C で添加した。30 分間攪拌した後、1-(ブromoメチル)-4-フルオロベンゼン (190 mg、1.01 mmol) を -70 °C で添加し、1 時間攪拌した。混合物を 25 °C に温め、16 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (50 mL) を添加した。混合物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B : 60、終了 B : 90) により精製し、tert-ブチル (1R, 5S, 8r) - 8-シアノ-8-(4-フルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (58 mg、19.9%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.27-7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.72-4.01 (m, 2H), 3.07-3.38 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0449】

#### A383の合成

ジオキサン (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S, 8r) - 8-シアノ-8-(4-フルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (105 mg、304 μmol) の溶液に、25 °C で HCl / ジオキサン (4 mL、4 M、16.0 mmol) を添加した。混合物を濃縮して、(1R, 5S, 8r) - 8-(4-フルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボニトリル塩酸塩 (120 mg) を得、これを次の反応で直接使用した。

【0450】

#### A253の合成

DMF (15 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル) ピリジン-3-カルボン酸 (68

10

20

30

40

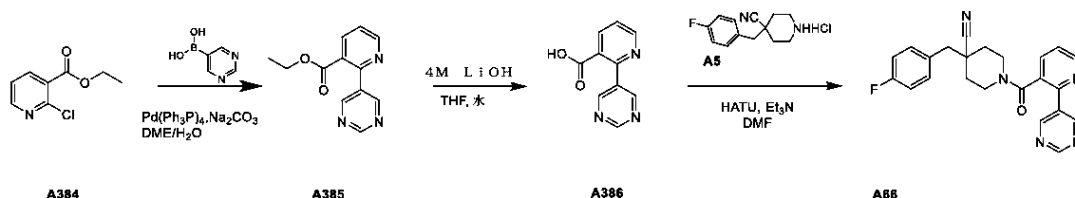
50

・4mg、340  $\mu\text{mol}$ ）、HATU（194mg、511  $\mu\text{mol}$ ）の混合物に、DIEA（0.8mL）および（1R, 5S, 8r）-8-（4-フルオロベンジル）-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニトリル塩酸塩（100mg、409  $\mu\text{mol}$ ）を添加した。混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物溶液を減圧下で濃縮し、残渣をHPLC（水（10mMの $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）-ACN、開始B：10、終了B：80）により精製し、（1R, 5S, 8r）-8-（4-フルオロベンジル）-3-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニトリル（66mg、45.5%）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.16-9.27（m, 1H）, 8.83-8.93（m, 1H）, 8.72-8.76（m, 1H）, 8.21-8.28（m, 1H）, 7.61-7.73（m, 1H）, 7.40-7.50（m, 1H）, 7.26-7.32（m, 2H）, 7.04（q, 2H）, 4.33-4.69（m, 1H）, 3.50-3.67（m, 1H）, 3.30-3.46（m, 1.5H）, 3.15（d, 0.5H）, 2.71-2.86（m, 2H）, 2.41（s, 1H）, 1.90-2.19（m, 4.5H）, 1.73（d, 0.5H）。LC-ELSD/MS純度99%、 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}$  [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値428.1、実測値428.3。

【0451】

実施例98. 4-（4-フルオロベンジル）-1-（2-（ピリミジン-5-イル）ニコチノイル）ピペリジン-4-カルボニトリル（A66）の合成

【化139】



#### A385の合成

DME（10mL）および水（2mL）中の2-クロロニコチン酸エチル（0.5g、2.69mmol）、ピリミジン-5-イルボロン酸（398mg、3.22mmol）、テトラキス（トリフェニルホスファン）パラジウム（310mg、0.269mmol）、および $\text{Na}_2\text{CO}_3$ （570mg、5.37mmol）の混合物を、80℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=2/1~1/2）により精製し、2-（ピリミジン-5-イル）ニコチン酸エチル（0.5g、1.74mmol）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.28（s, 1H）, 8.91（s, 2H）, 8.87（dd, 1H）, 8.35（dd, 1H）, 7.56-7.54（m, 1H）, 4.27（q, 2H）, 1.19（t, 3H）。

【0452】

#### A386の合成

THF（10mL）および水（10mL）中の2-（ピリミジン-5-イル）ニコチン酸エチル（0.5g 2.18mmol）および $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （178mg、4.36mmol）の混合物を15℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、2-（ピリミジン-5-イル）ニコチン酸（0.6g）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta_{\text{H}}$  9.12（s, 1H）, 9.04（s, 2H）, 8.53（dd, 1H）, 7.84（dd, 1H）, 7.35（dd, 1H）。

【0453】

#### A66の合成

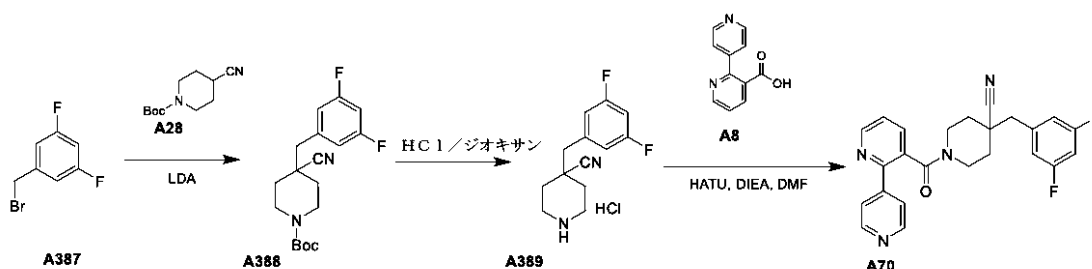
DCM（2mL）中の2-（ピリミジン-5-イル）ニコチン酸（50mg、0.248mmol）、HOBt（67.1mg、0.497mmol）、EDCI（95.2m

g、0.497mmol)、DIPEA(96.3mg、0.745mmol)、および4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(75.9mg、0.298mmol)の混合物を、0℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残渣を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate C18 150\*25mm\*5um、条件:水(0.04%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)-ACN、開始B:30、終了B:50、勾配時間(分):8.5、100%B保持時間(分):2)により精製し、生成物を得、これをn-ヘキサン(0.5mL)から粉碎して、4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-5-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(4.8mg、4.76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.32(s, 1H), 9.22-8.99(m, 2H), 8.83(dd, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.46(dd, 1H), 7.24-7.06(m, 2H), 7.06-6.97(m, 2H), 4.81(d, 1H), 3.37-3.02(m, 2H), 3.01-2.49(m, 3.4H), 1.92(s, 1H), 1.25(s, 2H), 0.07(s, 0.6H)。LC/MS純度≥99%、C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値402.2、実測値402.2。

【0454】

実施例99. 1-( [2, 4'-ビピリジン] -3-カルボニル) -4-(3, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A70) の合成

【化140】



#### A388の合成

THF(10mL)中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(607mg、2.89mmol)の混合物に、LDA溶液(1.80mL、2M、3.61mmol)を-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロベンゼン(500mg、2.41mmol)を添加し、混合物を20℃に温め、3時間攪拌した。混合物を水(25mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-シアノ-4-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(800mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 6.87-6.73(m, 3H), 4.27-4.06(m, 2H), 3.00(s, 2H), 1.85(m, 2H), 1.55-1.49(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

【0455】

#### A389の合成

ジオキサン(5mL)中のtert-ブチル4-シアノ-4-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.8g、2.37mmol)に、HCl/ジオキサン(4.52mL、ジオキサン中の4M、18.1mmol)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、4-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(600mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 6.91-6.77(m, 3H), 3.72(s, 3H), 3.58(m, 2H), 3.19(s, 2H), 2.24-2.11(m, 2H), 1.29-1.23(m, 2H)。

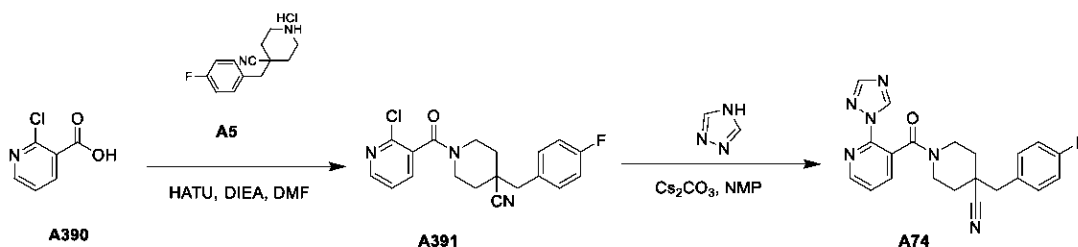
## 【0456】

## A70の合成

DMF (5 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (252 mg、1.26 mmol)、4-(3, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (300 mg、1.26 mmol)、および HATU (718 mg、1.89 mmol) の混合物に、DIPEA (0.659 mL、3.78 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、20 分間攪拌した。水相を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、70 mg を得た。残渣を分取 HPLC (カラム Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm 条件 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN 開始 B34 終了 B64 勾配時間 (分) 9 100% B 保持時間 (分) 1.5 流速 (mL/分) 30 注入 6) により精製し、1-( [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(3, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (70.7 mg、13.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.87–8.65 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.87–6.60 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 3.17–2.78 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.02–1.84 (m, 1H), 1.32–1.13 (m, 2H), -0.17–-0.31 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -108.898。LCMS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 419.2、実測値 419.2。

## 【0457】

実施例 100. 1-(2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)ニコチノイル)-4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A74) の合成  
【化 141】



## A391の合成

DMF (10 mL) 中の 2-クロロピリジン-3-カルボン酸 (500 mg、3.17 mmol) および HATU (1.80 g、4.75 mmol) の混合物に、DIPEA (2.03 g、15.8 mmol) を添加した。混合物を 15℃ で 10 分間攪拌し、次いで、4-[(4-フルオロフェニル)メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (807 mg、3.17 mmol) を添加した。混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、水層を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 0~80%) により精製し、1-(2-クロロニコチノイル)-4-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (800 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.30–9.29 (m, 1H), 8.63–8.61 (m, 1H), 8.27–8.19 (m, 1H), 8.00–8.19 (m, 1H) 7.61–7.57 (m, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 2H), 4.58–4.48 (m, 1H), 3.51–3.48 (m, 1H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.50–2.44 (m, 2H), 1.66–1.60 (m, 1H), 1.56–1.44 (m, 3H)。

【0458】

## A74の合成

NMP (2 mL) 中の1-(2-クロロニコチノイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (100 mg、0.279 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg、0.559 mmol) の懸濁液に、4H-1, 2, 4-トリアゾール (96.0 mg、1.39 mmol) を添加した。混合物を120℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC (Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 μm、条件：水 (0.04%のNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B：30%、終了60%) により精製し、1-(2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ニコチノイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (22.1 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8.47-8.45 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 3.51-3.25 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.30-1.20 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -115.637。LCMS純度99%、C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値391.2、実測値391.2。

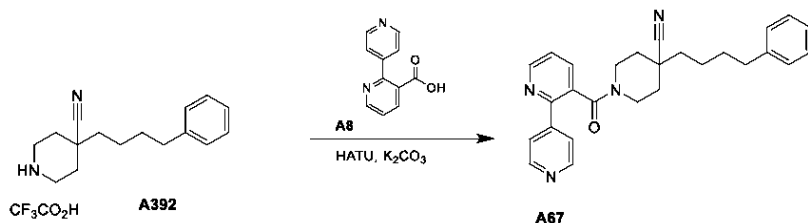
10

20

【0459】

実施例101. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フェニルブチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A67) の合成

【化142】



30

THF (0.3 mL) およびDMF (2.7 mL) の混合物中の4-(4-フェニルブチル)ピペリジン-4-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩 (98 mg、0.27 mmol) およびリチオ[2, 4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (59.5 mg、0.29 mmol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (113 mg、0.82 mmol) を1回で添加し、室温で1時間攪拌した。HATU (109 mg、0.29 mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAc (30 mL) で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~50%のMeOH/DCM勾配。メタノール溶媒に添加されたNH<sub>4</sub>OH (10% v/v)) により精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フェニルブチル)ピペリジン-4-カルボニトリル (40.9 mg、35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 回転異性体の混合物、8.79 (dd; 1H); 8.71 (s; 2H); 7.75 (d; 1H); 7.71 (d; 1.4H); 7.60 (s; 0.7H); 7.41-7.45 (m; 1H); 7.26-7.30 (m; 2H); 7.14-7.20 (m; 3H); 4.71-4.78 (m; 1H); 3.19 (d; 0.3H); 3.07 (d; 1.5H); 2.89-2.96 (m; 0.8H); 2.67-2.77 (m; 0.5H); 2.59 (t; 2.2H); 1.98 (d; 0.3H); 1.87 (d; 0.9H); 1.48-1.70 (m; 3.6H); 1.30-1.41 (m; 2.5H); 1.18-1.26 (m; 1.7H); 0.97-1.04 (m; 0.7); -0

40

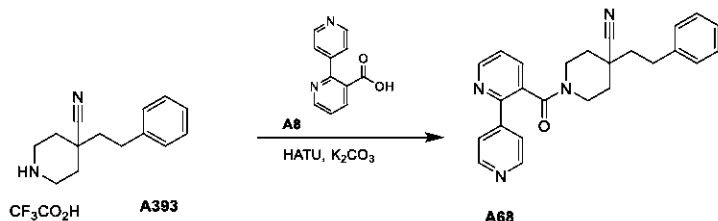
50

・ 20 -- 0.12 (m; 0.5 H)。C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する LCMS (ESI) 計算値 425.2、実測値 425.3。

【0460】

実施例 102. 1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-フェノールエチルピペリジン-4-カルボニトリル (A68) の合成

【化143】

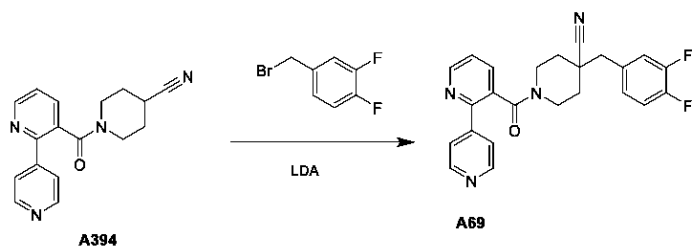


THF (0.3 mL) および DMF (2.7 mL) の混合物中の 4-フェノールエチルピペリジン-4-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩 (103 mg、0.31 mmol) およびリチオ [2,4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (67.8 mg、0.33 mmol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (130 mg、0.94 mmol) を 1 回で添加し、室温で 1 時間攪拌した。HATU (125 mg、0.33 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~70% の MeOH/DCM 勾配。メタノール溶媒に添加された NH<sub>4</sub>OH (10% v/v)) により精製し、1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-フェノールエチルピペリジン-4-カルボニトリル (110 mg、87%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 回転体の混合物、8.80 (dd; 1H); 8.73 (s; 2H); 7.77 (d; 1H); 7.72 (d; 1.4H); 7.61 (s; 0.6H); 7.43-7.46 (m; 1H); 7.27-7.31 (m; 2H); 7.19-7.23 (m; 1H); 7.12-7.14 (m; 2H); 4.75-4.82 (m; 1H); 3.23 (d; 0.3H); 3.11 (d; 1.5H); 2.96 (t; 0.8H); 2.60-2.77 (m; 2.9H); 2.07 (d; 0.3H); 1.94 (d; 0.8H); 1.74-1.85 (m; 1.1H); 1.52-1.55 (m; 1.7H); 1.43-1.47 (m; 0.8H); 1.23-1.27 (m; 0.3H); 1.04-1.11 (m; 0.7H); -0.17--0.09 (m; 0.5H)。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する LCMS (ESI) 計算値 397.2、実測値 397.2。

【0461】

実施例 103. 1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A69) の合成

【化144】



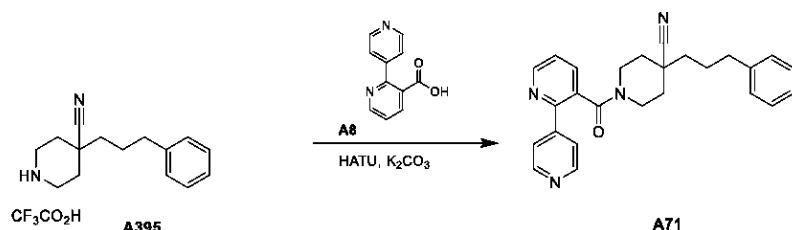
1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (130 mg、0.44 mmol) を乾燥 THF (4.4 mL) に溶解した。得られた溶液を 0℃ に冷却し、LDA (2M、0.24 mL、0.49 mmol) を滴加した。0℃ で 1 時間攪拌した後、4-(ブロモメチル)-1,2-ジフルオロベンゼン (54 μL、0.42 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を、EtOAc (25

mL) で希釈し、有機層を、1 N の NaOH (2 × 5 mL) で洗浄した。合わせた水性洗浄液を EtOAc (15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 70 % の MeOH / DCM 勾配。メタノール溶媒に添加された NH<sub>4</sub>OH (10 % v / v)) により精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(3, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-カルボニトリル (60 mg、0.14 mmol、31 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 回転異性体の混合物、8.79 (d; 1H) ; 8.69 (d; 2H) ; 7.90 (s; 1H) ; 7.53-7.60 (m; 3H) ; 7.39-7.42 (m; 1H) ; 7.21-7.30 (m; 1H) ; 6.99-7.09 (m; 1H) ; 4.51 (t; 1H) ; 3.17-3.21 (m; 0.7H) ; 2.79-3.03 (m; 2.5H) ; 2.63-2.69 (m; 2.3H) ; 1.84 (d; 1.1H) ; 1.42-1.66 (m; 2.1H) ; 1.21-1.27 (m; 0.5H) ; 0.18-0.21 (m; 0.3H)。C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する LCMS (ESI) 計算値 419.2、実測値 419.2。

【0462】

実施例 104. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(3-フェニルプロピル) ピペリジン-4-カルボニトリル (A71) の合成

【化145】

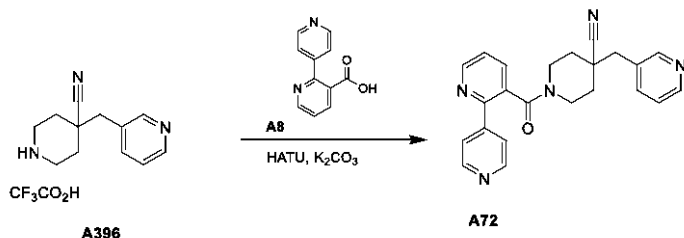


THF (582 μL) および DMF (5.81 mL) の混合物中の 4-(3-フェニルプロピル) ピペリジン-4-カルボニトリル、トリフルオロ酢酸 (2.37 g、10.6 mmol) および リチオ [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (120 mg、582 μmol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (240 mg、1.74 mmol) を 1 回で添加し、室温で 1 時間攪拌した。HATU (232 mg、611 μmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (25 mL) で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (ISCO 2 × 60 g C-18 シリカ、溶媒：溶媒 A：水中の 0.1 % の炭酸アンモニウム、溶媒 B (アセトニトリル)、10 % の MeCN (3 CV)、10 % ~ 50 % の MeCN (5 CV)、50 % の MeCN (3 CV) で精製し、1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(3-フェニルプロピル) ピペリジン-4-カルボニトリル (91.2 mg、36.7 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 回転体, CD<sub>3</sub>OD) : δ<sub>H</sub> 8.79 (dd; 1.71 Hz; 1H) ; 8.68 (m; 2H) ; 7.92 (br s; 1H) ; 7.74 (s; 1H) ; 7.67 (br s; 1H) ; 7.53-7.60 (m; 1H) ; 7.26 (m; 2H) ; 7.17 (m; 3H) ; 4.62 (br s; 1.1H) ; 3.20-3.1 (m; 1.2H) ; 2.97 (br s; 0.6H) ; 2.77 (d; 1H) ; 2.63 (m; 2.2H) ; 1.94 (m; 1H) ; 1.78 (m; 1.1H) ; 1.69 (br s; 1.9H) ; 1.58 (br s; 1.8H) ; 1.43 (s; 0.3H) ; 1.32 (s; 0.7H) ; 1.09 (s; 0.5H) ; 0.07 (s; 0.5H)。C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する LCMS (ESI) 計算値 411.2、実測値 411.3。

【0463】

実施例 105. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メチル] ピペリジン-4-カルボニトリル (A72) の合成

## 【化 1 4 6】

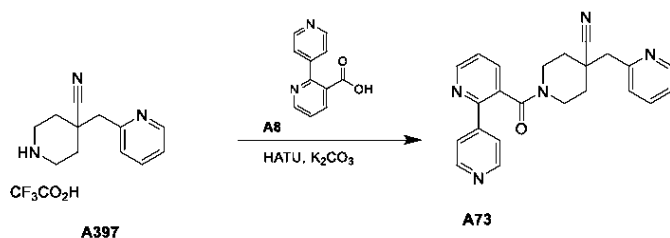


THF (582  $\mu$ L) および DMF (5.81 mL) の混合物中の 4-[(ピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル、ビス(トリフルオロ酢酸) (249 mg、582  $\mu$ mol) および リチオ [2,4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (120 mg、582  $\mu$ mol) の懸濁液に、無水炭酸カリウム (240 mg、1.74 mmol) を 1 回で添加し、室温で 1 時間撹拌した。HATU (221 mg、582  $\mu$ mol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を EtOAc (25 mL) で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (ISCO 2 x 60 g C-18 シリカ、溶媒：溶媒 A：水中の 0.1% の炭酸アンモニウム、溶媒 B (アセトニトリル)、10% の MeCN (3 CV)、10%~50% の MeCN (5 CV)、50% の MeCN (3 CV) で精製し、1- {[2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(ピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル (223 mg、27%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 回転体, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  <sub>H</sub> 8.76 (m; 2H) ; 8.66 (s; 1H) ; 8.47 (s; 1.5H) ; 8.38 (s; 0.5H) ; 7.97 (s; 0.5H) ; 7.91 (s; 0.5H) ; 7.78 (s; 2H) ; 7.68 (m; 1H) ; 7.60 (s; 1H) ; 7.42 (dd; 1H) ; 4.69 (m; 1.1H) ; 3.40 (br s; 0.5H) ; 3.12 (s; 0.6H) ; 2.97 (m; 1.6H) ; 2.75 (m; 1.5H) ; 2.65 (m; 0.6H) ; 1.93 (d; 1H) ; 1.64 (m; 1.3H) ; 1.47 (m; 0.5H) ; 1.32 (m; 0.6H) ; 0.10 (m; 0.5H)。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する LCMS (ESI) 計算値 384.2、実測値 384.2。

## 【0464】

実施例 106. 1- {[2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル}-4-[(ピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-カルボニトリル (A73) の合成

## 【化 1 4 7】



A73 は、確立された方法によって合成された。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する LCMS (ESI) 計算値 384.12、実測値 384.2。

## 【0465】

実施例 107. リチウム [2,4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (A8) の合成

10

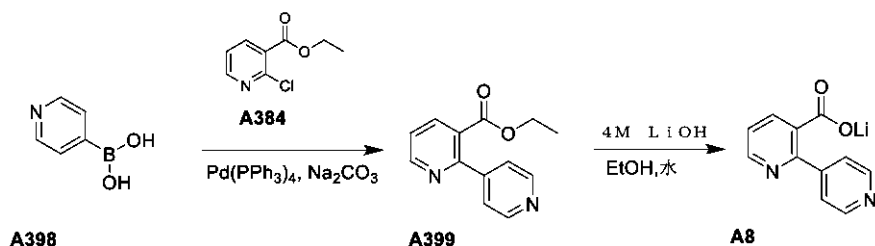
20

30

40

50

## 【化 1 4 8】



## A 3 9 9 の合成

THF (20 mL) 中のピリジン-4-イルボロン酸 (5 g、0.0406 mmol)、エチル 2-クロロピリジン-3-カルボキシレートエチル (15 g、81.2 mmol) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12.8 g、121 mmol) の混合物に、窒素下で  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (21.4 mg、0.0186 mmol) を添加した。反応混合物を 130℃で 15 時間攪拌し、冷却し、HCl 溶液 (100 mL、2 M) で酸性 (pH=2) にした。混合物を EtOAc (2×100 mL) で洗浄した。水相の pH を、pH=7 に調整し、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、エチル [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (7 g、75.6%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  8.85–8.79 (m, 1H), 8.72–8.66 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.49–7.42 (m, 3H), 4.25–4.15 (m, 2H), 1.12–1.07 (m, 3H)。

## 【0 4 6 6】

## A 8 の合成

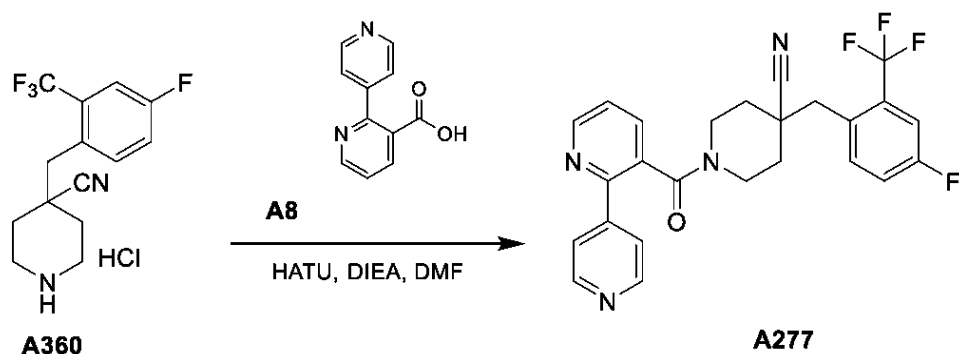
THF (10 mL)、MeOH (5 mL) および水 (1 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボキシレートエチル (1 g、4.38 mmol) の溶液に 25℃で LiOH·H<sub>2</sub>O (275 mg、8.57 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃で 3 時間攪拌し、濃縮して、リチウム [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボキシレート (1.1 g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  8.57–8.51 (m, 2H), 8.50–8.45 (m, 1H), 7.82–7.76 (m, 2H), 7.69–7.61 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 1H)。

## 【0 4 6 7】

実施例 108. 1-([2, 4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A 2 7 7)

の合成

## 【化 1 4 9】



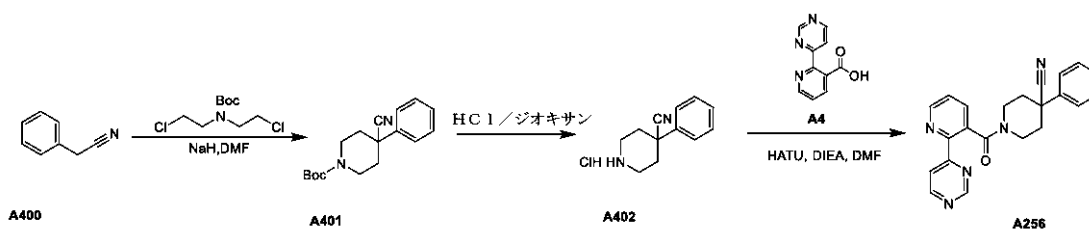
DMF (2 mL) 中の [2, 4'-ビピリジン]-3-カルボン酸 (104 mg、0.523 mmol)、HATU (297 mg、0.784 mmol) の溶液に、DIPEA (1 mL) および 4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (150 mg、0.523 mmol) を添加した。混合物を

20℃で2時間撹拌した。混合物溶液を濃縮し、残渣を分取HPLC (Phenomenex Gemini-NX 80\*30mm\*3um、水(10mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN、開始B:35、終了B:65)により精製し、1-([2,4'-ビピリジン]-3-カルボニル)-4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル(68.3mg、27.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8.68-8.85 (m, 3H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.49-7.71 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 3.01-3.21 (m, 2H), 2.93 (t, 0.7H), 2.59-2.84 (m, 1.8H), 1.19-1.94 (m, 5H), 0.08 (d)。<sup>19</sup>F NMR(376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -57.389, -57.472, -111.835。LCMS純度95%、C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>に対するMS ESI計算値469.1、実測値469.2。

【0468】

実施例109. 4-フェニル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A256)の合成

【化150】



#### A401の合成

DMF(5mL)中のNaH(102mg、2.56mmol、油中60%)の混合物に、DMF(2mL)中の2-フェニルアセトニトリル(150mg、1.28mmol)を0℃でゆっくりと添加した。1時間撹拌した後、DMF(3mL)中のtert-ブチルN,N-ビス(2-クロロエチル)カルバメート(309mg、1.28mmol)をゆっくりと添加した。混合物を75℃で5時間撹拌した。反応物を冷却し、ブライン(20mL)をゆっくりと添加した。混合物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1~3/1)により精製し、tert-ブチル4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、54.6%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.50-7.45 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.41-4.13 (m, 2H), 3.33-3.08 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0469】

#### A402の合成

tert-ブチル4-シアノ-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.70mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(10mL、4M、40.0mmol)を25℃で添加した。混合物を窒素下、15℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(180mg)を得た。

【0470】

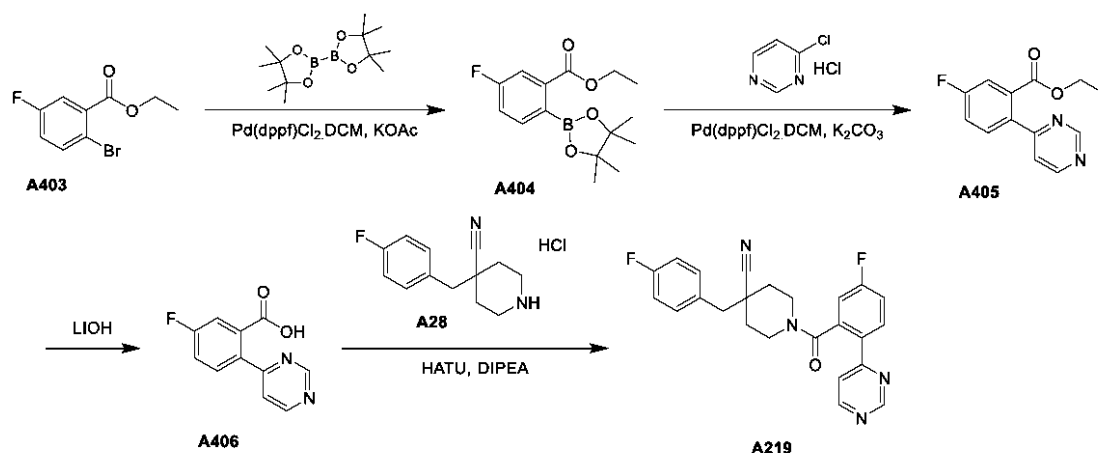
#### A256の合成

DMF(2mL)中の2-(ピリミジン-4-イル)ニコチン酸(116mg、0.5798mmol)、HATU(367mg、0.97mmol)、DIPEA(0.419mL、2.41mmol)、および4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸

塩 (90 mg、0.4832 mmol) の混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX 80\*30 mm\*3 μm、条件: 水 (10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B: 25、終了 B: 55、勾配時間 (分): 9、100% B 保持時間 (分): 2) により精製し、4-フェニル-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル (118.6 mg、66.2%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.29 (s, 0.3 H), 9.13 (s, 0.7 H), 8.96-8.86 (m, 1 H), 8.83-8.74 (m, 1 H), 8.40-8.16 (m, 1 H), 7.78-7.69 (m, 1 H), 7.60-7.33 (m, 6 H), 5.16-4.80 (m, 1 H), 3.86-3.19 (m, 3 H), 2.50-1.85 (m, 4 H)。LCMS 純度 99%、C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 370、実測値 370。

【0471】

実施例 110. 1-(5-フルオロ-2-(ピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-カルボニトリル (A219) の合成  
【化151】



#### A404の合成

ジオキサン (15 mL) 中の 2-ブromo-5-フルオロ安息香酸エチル (1 g、4.04 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1.22 g、4.84 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (164 mg、0.2020 mmol) および AcOK (399 mg、4.04 mmol) の混合物を、100℃ で 16 時間、窒素下で攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EA の 0~10%) により精製し、5-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル (600 mg、収率 50.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.65-7.55 (m, 1 H), 7.53-7.43 (m, 1 H), 7.23-7.12 (m, 1 H), 4.45-4.43 (m, 2 H), 1.50-1.25 (m, 12 H), 1.28-1.18 (m, 3 H)。

【0472】

#### A405の合成

ジオキサン (15 mL) / H<sub>2</sub>O (2 mL) 中の 5-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル (400 mg、1.35 mmol)、4-クロロピリミジン塩酸塩 (182 mg、1.21 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (99.6 mg、0.135 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (932 mg、6.75 mmol) の混合物を窒素下、100℃ で 3 時間攪拌した。反応混合

物を冷却し、水（50 mL）に注ぎ、水層を EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE 中の EA の 0～30%）により精製し、5-フルオロ-2-（ピリミジン-4-イル）安息香酸エチル（400 mg）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub> 9.23（s, 1H）, 8.80–8.71（m, 1H）, 7.65–7.55（m, 2H）, 7.49–7.41（m, 1H）, 7.30–7.27（m, 1H）, 4.25–4.10（m, 2H）, 1.27–1.17（m, 3H）。

【0473】

#### A406の合成

MeOH（10 mL）／水（1 mL）中の5-フルオロ-2-（ピリミジン-4-イル）安息香酸エチル（400 mg、1.62 mmol）の混合物に、LiOH・H<sub>2</sub>O（74.7 mg、1.78 mmol）を添加し、混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、5-フルオロ-2-（ピリミジン-4-イル）安息香酸（300 mg）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）δ<sub>H</sub> 9.23（s, 1H）, 8.80–8.71（m, 1H）, 7.65–7.55（m, 2H）, 7.49–7.41（m, 1H）, 7.30–7.27（m, 1H）。

【0474】

#### A219の合成

DMF（5 mL）中の5-フルオロ-2-（ピリミジン-4-イル）安息香酸（150 mg、0.6874 mmol）、4-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（157 mg、0.6186 mmol）、および HATU（391 mg、1.03 mmol）の混合物に、DIPEA（442 mg、3.43 mmol）を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）に注ぎ、水層を EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX 150\*30 mm\*5 μm、条件：水（0.04%の NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）-ACN、開始 B：43%、終了 73%）により精製し、1-〔5-フルオロ-2-（ピリミジン-4-イル）ベンゾイル〕-4-〔（4-フルオロフェニル）メチル〕ピペリジン-4-カルボニトリル（54.7 mg、収率 18.8%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>H</sub> 9.21（s, 0.33 H）, 8.97（s, 0.52 H）, 8.96–8.86（m, 1H）, 7.80–7.51（m, 2H）, 7.26–7.16（m, 3H）, 7.13–7.58（m, 3H）, 4.81–4.65（m, 1H）, 3.65–3.55（m, 0.61 H）, 3.50–3.40（m, 0.39 H）, 3.36–3.21（m, 0.60 H）, 3.11–2.99（m, 1H）, 2.08–1.98（m, 1H）, 1.78–1.68（m, 0.4 H）, 1.65–1.60（m, 0.60 H）, 1.55–1.45（m, 2H）。<sup>19</sup>F NMR（376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ<sub>F</sub> –108.527, δ<sub>F</sub> –108.744 & δ<sub>F</sub> –114.425, δ<sub>F</sub> –114.515。LC-ELSD/MS 純度 99%、C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> に対する MS ESI 計算値 419.3、実測値 419.3。

【0475】

実施例 111. (S)-3-（4-フルオロベンジル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピロリジン-3-カルボニトリル（A236）および (R)-3-（4-フルオロベンジル）-1-（2-（ピリミジン-4-イル）ニコチノイル）ピロリジン-3-カルボニトリル（A235）の合成

10

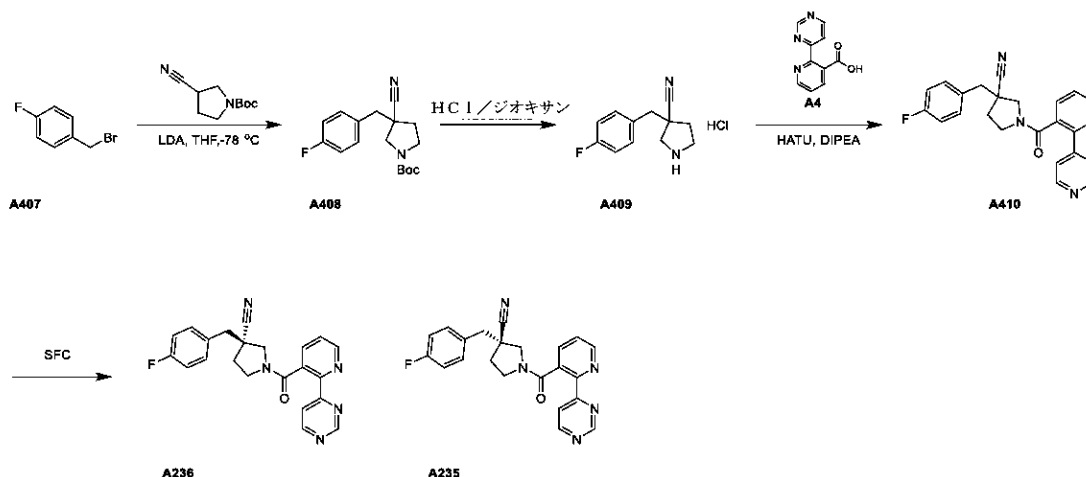
20

30

40

50

## 【化 1 5 2】



## A 4 0 8 の合成

THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-シアノピロリジン-1-カルボキシレート (1.03 g、5.29 mmol) の混合物に、LDA (3.96 mL、2 M、7.93 mmol) を -78 °C で滴加した。-78 °C で 1 時間攪拌した後、1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン (307 mg、1.57 mmol) を添加した。混合物を 20 °C に温め、16 時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE 中の EtOAc の 10 ~ 30 %) により精製し、*tert*-ブチル 3-シアノ-3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-カルボキシレート (570 mg、35.4 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.34–7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.83–3.52 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11–1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

## 【0 4 7 6】

## A 4 0 9 の合成

ジオキサン (5 mL) 中の *tert*-ブチル 3-シアノ-3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.279 mmol) の混合物に、HCl/ジオキサン (5.0 mL、ジオキサン中の 4 M、20 mmol) を添加した。25 °C で 4 時間攪拌した後、混合物を濃縮して、3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル塩酸塩 (66 mg) を得、これを次の反応で直接使用した。

## 【0 4 7 7】

## A 4 1 0 の合成および SFC 分離

DMF (15 mL) 中の 2-(ピリミジン-4-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (374 mg、1.86 mmol)、3-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル塩酸塩 (450 mg、1.86 mmol)、および HATU (1.06 g、2.79 mmol) の混合物に、DIPEA (1.19 g、9.30 mmol) を添加した。20 °C で 12 時間攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (カラム Xtimate C18 100 × 30 mm × 3 μm 条件 水 (0.225 % FA) – ACN 開始 B 25 終了 B 55 勾配時間 (分) 8 100 % B 保持時間 (分) 2.5 流速 (mL/分) 20 注入 6) により精製し、ラセミー 3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル (270 mg、37.5 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7.34–7.28 (m,

2 H), 7.08 (s, 2 H), 3.83–3.52 (m, 3 H), 3.42 (m, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 2.11–1.97 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0478】

ラセミー-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(270mg、0.697mmol)を、SFC(カラム:Chiralpak AD-3 50×4.6mm内径、3μm移動相:A:CO<sub>2</sub> B:エタノール(0.05%DEA)勾配:2分間にBの5%~40%を保持、1.2分間にわたって40%を保持し、次いで0.8分間Bの5%を保持する 流速:4mL/分 カラム温度:35℃ ABPR:1500psi)により精製し、固体として(R)-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(100mg、37.1%)および(S)-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(80mg、29.7%)を得た。

【0479】

(R)-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(100mg、0.2581mmol)を、SFC(カラム:Chiralpak AD-3 50×4.6mm内径、3μm移動相:A:CO<sub>2</sub> B:エタノール(0.05%DEA)勾配:2分間にBの5%~40%を保持、1.2分間にわたって40%を保持し、次いで0.8分間Bの5%を保持する 流速:4mL/分 カラム温度:35℃ ABPR:1500psi)によりさらに精製し、(R)-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(63.4mg、63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (d, 1H), 8.94–8.86 (m, 1H), 8.83–8.75 (m, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 7.79–7.70 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13–6.96 (m, 2H), 4.20–3.78 (m, 2H), 3.71–3.40 (m, 2H), 3.17–3.06 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.47–2.06 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -114.055, -114.119。

【0480】

LC-ELSD/MS純度98%、de値99%、C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O[M+H]に対するMS ESI計算値388.2、実測値388.2。

【0481】

(S)-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(80mg、0.206mmol)を、SFC(カラム:Chiralpak AD-3 50×4.6mm内径、3μm移動相:A:CO<sub>2</sub> B:エタノール(0.05%DEA)勾配:2分間にBの5%~40%を保持、1.2分間にわたって40%を保持し、次いで0.8分間Bの5%を保持する 流速:4mL/分 カラム温度:35℃ ABPR:1500psi)によりさらに精製し、(S)-3-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピロリジン-3-カルボニトリル(55.8mg、55.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9.21 (m, 1H), 8.93–8.87 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.31–8.22 (m, 1H), 7.81–7.71 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13–6.97 (m, 2H), 4.21–3.79 (m, 2H), 3.70–3.32 (m, 2H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48–2.29 (m, 1H), 2.22–2.05 (m, 1H), 1.26 (s, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376.5MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> -114.055, -114.119。LCMS純度99%、de 99%、C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O[M+H]に対するMS

E S I 計算値 388.2、実測値 388.2。

【0482】

実施例 112. 例示的な CYP46A1 酵素アッセイ 1

4-(4-フルオロベンジル)-1-(2-(ピリミジン-4-イル)ニコチノイル)ピペリジン-4-カルボニトリル(A6)のCYP46A1阻害を測定し、用量反応曲線を生成した。図1を参照されたい。

【0483】

簡単に述べると、96ウェルプレート形式で、MgCl<sub>2</sub>を有するリン酸カリウム緩衝液中のCYP46A1R(50pM/mLの最終濃度)88.5μLおよび様々な半対数濃度の阻害剤1μLを指定ウェルに添加し、37℃で2分間インキュベートした。基質テストステロン(3000μM溶液0.5μL)およびNADPH生成系10μLをすべてのウェルに添加し、37℃で10分間インキュベートした。内部標準物質ブセチンおよびジクロフェナクを1μM含有するメタノール100μLを添加することにより反応を停止した。プレートを密封し、-20℃の冷凍庫に10分間入れ、4℃で20分間、5700rpmで遠心分離し、上清をLC-MS/MS分析のために移した。

【0484】

NADPH生成系は、200mMのグルコース-6-ホスフェート1500μL、20mMのNADH3000μL、1000U/mLのグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ60μL、および100mMのリン酸カリウム1440μLをpH7.4で組み合わせることによって調製した。

【0485】

96ウェルプレート形式で、MgCl<sub>2</sub>を有するリン酸カリウム緩衝液中のCYP46A1R(50pM/mLの最終濃度)88.5μL、テストステロンの3000μM溶液0.5μL、様々な濃度の16β-ヒドロキシテストステロン0.5μLと組み合わせることにより16β-ヒドロキシテストステロンの標準曲線を調製し、37℃で10分間インキュベートした。次いで、NADPH生成系10μLをすべてのウェルに直ちに添加し、続いて、内部標準物質ブセチンおよびジクロフェナク1μMを含有するメタノール100μLを添加した。プレートを密封し、-20℃の冷凍庫に10分間入れ、4℃で20分間、5700rpmで遠心分離し、上清をLC-MS/MS分析のために移した。

【0486】

LC-MS分析のために、0.1%ギ酸を有する水の移動相Aおよび0.1%ギ酸を有するアセトニトリルの移動相Bを使用した勾配溶出を使用して、試料を、Acquity UPLC HSS T3 1.8μm、2.1×50mmカラム、およびトリプル四重極Xevo TQ MS検出器を有するWaters Acquity UPLCに注入した。勾配を0.05分間2%Bに維持し、次いで0.95分間に95%Bに直線的に斜め傾斜させ、次いで総ランタイム1.8分間で0.50分間に直線的に2%Bに戻した。16β-ヒドロキシテストステロンをモニタリングし(親m/z305.1844および娘m/z96.9690)、定量化した。16β-ヒドロキシテストステロンレベル対阻害剤濃度をグラフ化することによって、用量反応曲線を生成した。

【0487】

実施例 113. 例示的な CYP46A1 酵素アッセイ 2

簡潔に述べると、384ウェルプレート形式で、CYP46A1(5μMの最終濃度)およびテストステロン(10mMの最終濃度)の酵素-基質混合物1ウェル当たり10μLを、試験化合物を含有するウェルに分配した。CYP46A1滴定のために、連続希釈したCYP46A1(10μM、5μM、および2.5μMを含む濃度)およびテストステロン(10mMの濃度)1ウェル当たり5μLを分配した。テストステロン滴定のために、連続希釈したテストステロン(10μM、5μM、および2.5μMを含む濃度)およびCYP46A1(5μMの濃度)1ウェル当たり5μLを分配した。プレートを1000rpmで30秒間遠心分離し、次いで密封し、37℃で30分間インキュベートした。プレートをインキュベーターから除去し、次いで、1ウェル当たり10μLのNADP

10

20

30

40

50

H生成系を分配して反応を開始した。プレートを、37℃で15分間インキュベートし、内部標準として1 ng/mLのジクロフェナクからなる100%メタノール1ウェル当たり80 µLで添加し、次いでHPLC-MSのために移した。

【0488】

表3に示すように、上記のアッセイでも例示的な化合物のIC<sub>50</sub>値を得た。

【0489】

実施例114．凍結保存されたヒト肝細胞における化合物の安定性

10人のドナーからのプールされた凍結保存されたヒト肝細胞を、Bioreclamation IVT (カタログ番号X008001、ロットMMN) から入手した。試験化合物 (DMSO中1 mM原液20 µL) および対照化合物7-エトキシマリリンおよび7-ヒドロキシマリリン (DMSO中3 mM原液20 µL) を、380 µLの45% MeOH/H<sub>2</sub>Oで希釈し、試験化合物50 µM溶液および対照化合物150 µM溶液を得た。次いで、50 µLのこれらのそれぞれの溶液を、450 µLの予熱されたウィリアムズ培地Eと混合して、5 µMの試験化合物および15 µMの対照化合物溶液を得、10 µLのこれらの溶液を、インキュベーション時間T<sub>0</sub>、T<sub>15</sub>、T<sub>30</sub>、T<sub>60</sub>およびT<sub>90</sub>に対応する96ウェルプレート中の適切なウェルに二重に添加し、37℃で維持した。凍結保存されたヒト肝細胞を解凍し、単離し、ウィリアムズ培地E中に懸濁し、次いで、予熱されたウィリアムズ培地Eで0.625 × 10<sup>6</sup> 細胞/mLの濃度に希釈した。10 µLの試験化合物および対照化合物を含有する96ウェルプレートに40 µLの肝細胞をアリコートし、5%のCO<sub>2</sub>で、37℃でインキュベートすることによって反応を開始した。停止溶液 (内部標準として200 ng/mLのトルブタミドおよびラベタロールを含有するアセトニトリル) を必要な時間 (15、30、60、または90分) に添加した。肝細胞をT<sub>0</sub>試料に添加せず、T<sub>0</sub>試料はむしろ、停止溶液で直接処理した。培地対照 (MC) 試料プレート (T<sub>0</sub>-MCおよびT<sub>90</sub>-MC) は、試験試料と同一の方法でインキュベートしたが、肝細胞を添加せず、必要な時間に停止溶液を添加した。プレートを、停止溶液を添加した直後にボルテックスし、プレートシェーカーに500 rpmで10分間置き、次いで、3220 × gで20分間遠心分離した。上清を96ディープウェルプレートに移し、密封し、LC-MS-MS分析まで4℃で保管した。残りの化合物の濃度は、LC-MS-MSによって決定され、時間に対してプロットされた。一次速度式を使用して、T<sub>1/2</sub>およびC<sub>lint</sub>を計算し、したがってC<sub>t</sub> = C<sub>0</sub> · e<sup>-kt</sup>の場合C<sub>t</sub> = 1/2 C<sub>0</sub>、t<sub>1/2</sub> = ln 2 / k = 0.693 / k。C<sub>lint</sub> (hep) = mL当たりk / 百万細胞、C<sub>lint</sub> (肝臓) = C<sub>lint</sub> (hep) × 肝臓重量 (g / kg体重) × 肝細胞性。

参考文献：(1) Sohlenius-Sternbeck, Anna-Karin. Determination of the hepatocellularity number for human, dog, rabbit, rat and mouse livers from protein concentration measurements. *Toxicology in Vitro*, 2006, 20, 1582-1586. (2) Davies, B. and Morris, T., *Physiological Parameters in Laboratory Animals and Human. Pharmaceutical Research*, 1993, 10, 1093-1095. (3) Obach R S, Baxter J G, Liston T E, et al. The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1997, 283 (1) : 46-58.

【0490】

肝細胞安定性アッセイによって決定されるカットオフ値は、以下の表2にある。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 肝細胞安定性アッセイにおけるカットオフ値。

| 細胞濃度<br>( $\times 10^6$ 細胞/mL) | $T_{\max}$ (分) | 最大インキュベーション時間で<br>の残存<br>(%)(CV=25%) | $T_{1/2}$ カットオフ<br>(分)( $>$ )* | k        | インビトロ CLint             | インビボ CLint(mL/分/kg)( $<$ ) |      |
|--------------------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------|----------|-------------------------|----------------------------|------|
|                                |                |                                      |                                |          | ( $\mu$ L/分/ $10^6$ 細胞) | マウス                        | ヒト   |
|                                |                |                                      |                                |          | ( $<$ )                 |                            |      |
| 0.5                            | 90             | 75%                                  | 216.8                          | 0.003196 | 6.4                     | 75.9                       | 17.8 |

\*一次反応に基づき、 $T_{1/2}$  カットオフ $=\ln 2 / ((1 / T_{\max}) \ln (1 / \text{残存}))$ 。 $T_{1/2}$  カットオフは、最大インキュベーション時間( $T_{\max}$ )での最大測定可能な値であり、残りの反応は許容される実験変数内である。

10

## 【0491】

実施例 115. MDCK-MDR1 細胞膜にわたる化合物の透過性および流出

MDR1-MDCKII 細胞 (Netherlands Cancer Institute の Piet Borst から入手) を、 $2.5 \times 10^5$  細胞/mL で 96 ウェル BD 挿入系中のポリエチレン膜 (PET) に播種し、合流細胞単層形成まで 4~7 日間成長させた。

20

## 【0492】

試験化合物の輸送緩衝液は、1% の BSA の有無にかかわらず、GF120918 の有無にかかわらず 10 mM の HEPES (pH 7.4  $\pm$  0.05) を有する HBSS であった。参照化合物の輸送緩衝液は、GF120918 の有無にかかわらず、10 mM の HEPES (pH 7.4  $\pm$  0.05) を有する HBSS であった。試験化合物および参照化合物 (ジゴキシン、ナドロール、およびメトプロロール) を、原液からの輸送緩衝液で 2  $\mu$  M (DMSO  $<$  1%) の濃度に希釈し、細胞単層の頂端側または基底側に適用した。試験化合物の A から B 方向または B から A 方向への透過を、P-gp 阻害剤 (GF120918、10  $\mu$  M) の有無にかかわらず、3 回に分けて決定した。ジゴキシンを 10  $\mu$  M の GF120918 の存在下または非存在下で、10  $\mu$  M で両方向に試験し、ナドロールおよびメトプロロールを、GF120918 の不在下で、2  $\mu$  M で A から B 方向に複製して試験した。プレートを、飽和湿度で 5% の CO<sub>2</sub> で、振盪することなく、37  $\pm$  1  $^{\circ}$ C で、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 2.5 時間インキュベートした。被験化合物および基準化合物は、分析物/IS のピーク面積比に基づいて、LC/MS/MS 分析によって定量化した。

30

## 【0493】

ルシファー黄色拒絶アッセイのために、96 ウェルプレート当たり 6 つのウェルを選択して、細胞単層の完全性を決定した。したがって、輸送緩衝液中の 100  $\mu$  M ルシファーイエロー 75  $\mu$  L および輸送緩衝液 250  $\mu$  L を、頂端側チャンバおよび基底側チャンバにそれぞれ添加した。プレートを、5% の CO<sub>2</sub> および 95% 相対湿度で、振盪することなく、37  $^{\circ}$ C で 150 分間インキュベートした。150 分間のインキュベーション後、20  $\mu$  L のルシファーイエロー試料を頂端側から採取し、続いて 60  $\mu$  L の輸送緩衝液を添加し、次いで 80  $\mu$  L のルシファーイエロー試料を基底側から採取した。ルシファーイエローの相対蛍光単位 (RFU) を、Envision プレートリーダーで 425/528 nm (励起/発光) で測定した。

40

## 【0494】

見かけの透過係数  $P_{app}$  (cm/s) は、以下の式を用いて計算した。

$$P_{app} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_0)$$

50

式中、 $dC_r/dt$ は、時間 ( $\mu M/s$ ) の関数としてのレシーバーチャンバ内の化合物の累積濃度であり、 $V_r$ は、レシーバーチャンバ内の溶液体積 (頂端側  $0.075 mL$ 、基底側  $0.25 mL$ ) であり、 $A$ は、輸送のための表面積、すなわち、単層の面積については  $0.0804 cm^2$  であり、 $C_0$ は、ドナーチャンバ内の初期濃度 ( $\mu M$ ) である。

【0495】

流出比は、以下の式を使用して計算した。

$$\text{流出比} = P_{app}(BA) / P_{app}(AB)$$

【0496】

回復率は、以下の式を使用して計算した。

$$\text{回復率}\% = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0)$$

$$\text{総回復率}\% = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d) + (V_c \times C_c)] / (V_d \times C_0)$$

式中、 $V_d$ は、ドナーチャンバ内の体積 (頂端側  $0.075 mL$ 、基底側  $0.25 mL$ ) であり、 $C_d$ および $C_r$ は、ドナーチャンバおよびレシーバーチャンバ内の輸送化合物の最終濃度である。 $C_c$ は、細胞溶解液中の化合物濃度 ( $\mu M$ ) である。 $V_c$ は、インサートウェルの体積 (このアッセイでは  $0.075 mL$ ) である。

【0497】

基底外側ウェル中のルシファーイエローのパーセントを、以下の式を使用して計算した。

【数1】

$$\text{ルシファーイエロー}\% = \frac{V_{\text{基底外側}} \times RFU_{\text{基底外側}}}{V_{\text{頂端側}} \times RFU_{\text{頂端側}} + V_{\text{基底外側}} \times RFU_{\text{基底外側}}} \times 100$$

式中、 $RFU_{\text{頂端側}}$ および $RFU_{\text{基底外側}}$ は、それぞれ、頂端側ウェルおよび基底外側ウェル中のルシファーイエローの相対蛍光単位値であり、 $V_{\text{頂端側}}$ および $V_{\text{基底外側}}$ は、それぞれ、頂端側ウェルおよび基底外側ウェルの体積 ( $0.075 mL$ および $0.25 mL$ ) である。ルシファーイエロー%は、2未満でなければならない。

【0498】

下記表3において、 $A$ は、 $CYP46A1$   $IC_{50} < 0.1 \mu M$ を示し、 $B$ は、 $0.1 \mu M \sim < 1.0 \mu M$ の $CYP46A1$   $IC_{50}$  ( $\mu M$ )を示し、 $C$ は、 $\geq 1.0 \mu M$ の $CYP46A1$   $IC_{50}$  ( $\mu M$ )を示す。

10

20

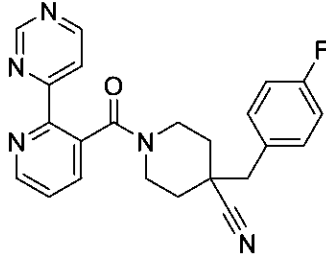
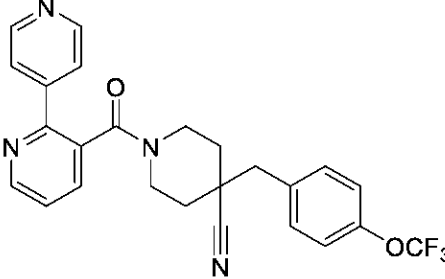
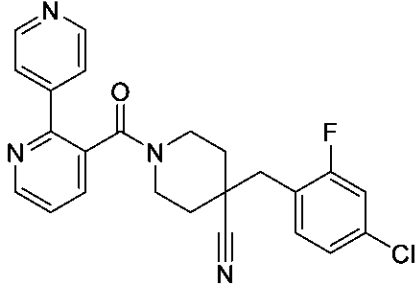
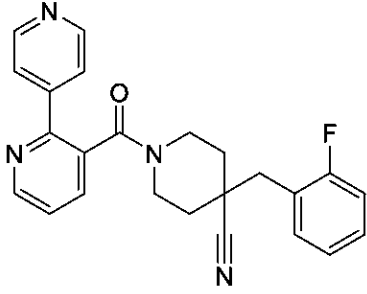
30

40

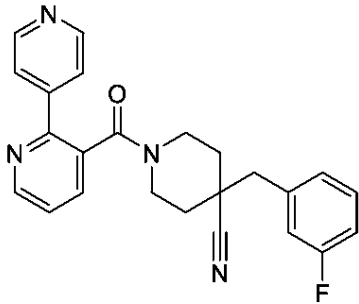
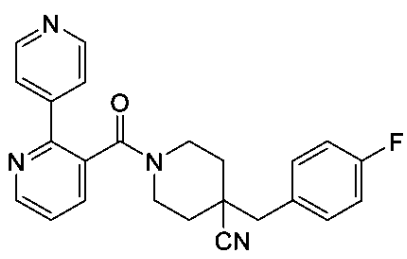
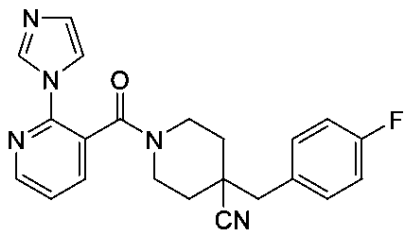
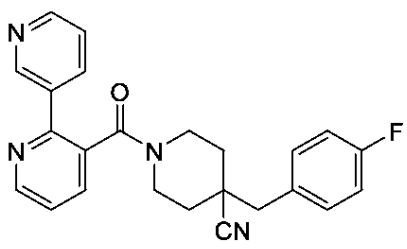
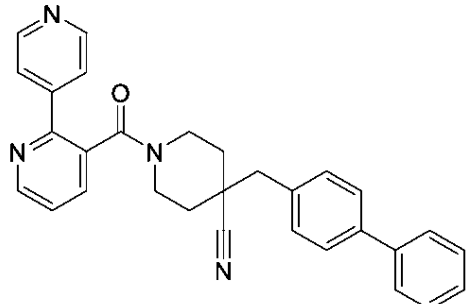
50

【表 3 - 1】

表 3. 例示的な化合物の CYP 4 6 A 1 阻害活性データ。

| 化合物番号 | 構造                                                                                  | IC <sub>50</sub> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A6    |    | A                |
| A10   |    | A                |
| A11   |   | A                |
| A12   |  | A                |

【表 3 - 2】

|     |                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A13 |    | A |
| A14 |    | A |
| A16 |   | C |
| A18 |  | C |
| A19 |  | A |

10

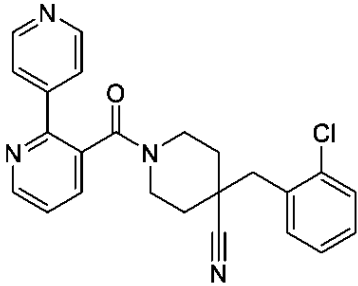
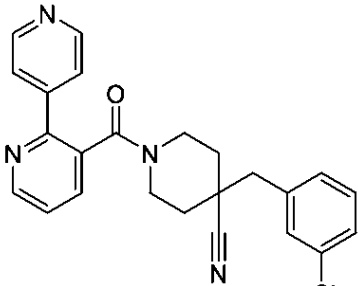
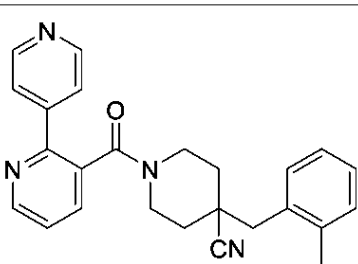
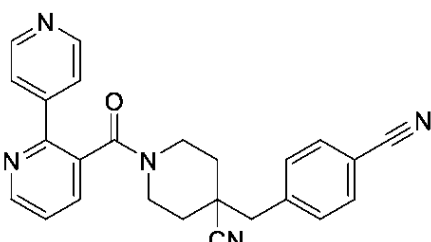
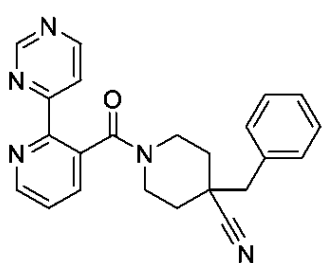
20

30

40

50

【表 3 - 3】

|     |                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A21 |    | A |
| A22 |    | A |
| A25 |   | A |
| A27 |  | A |
| A31 |  | A |

10

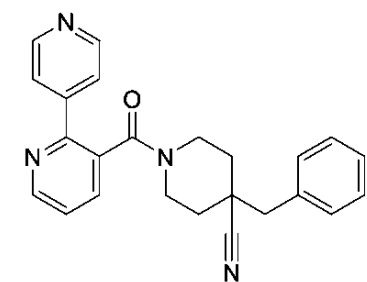
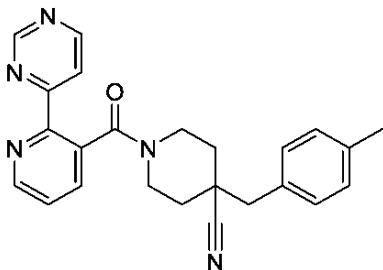
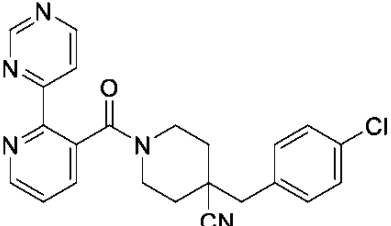
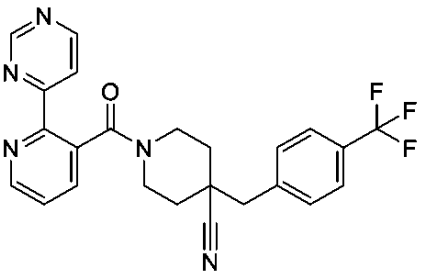
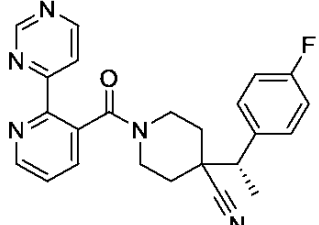
20

30

40

50

【表 3 - 4】

|     |                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A32 |    | A |
| A35 |    | A |
| A37 |   | A |
| A40 |  | A |
| A44 |  | A |

10

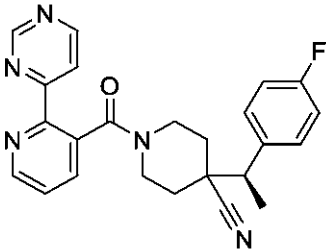
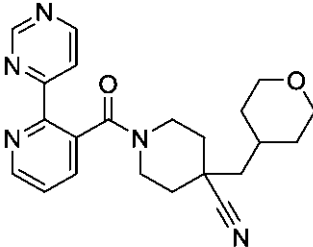
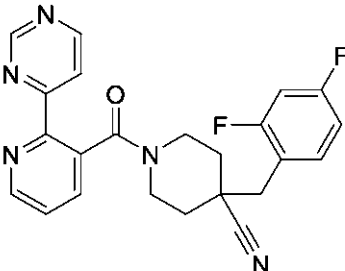
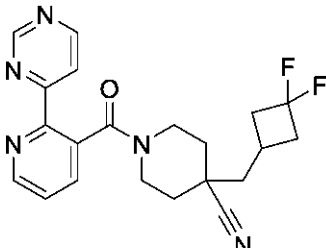
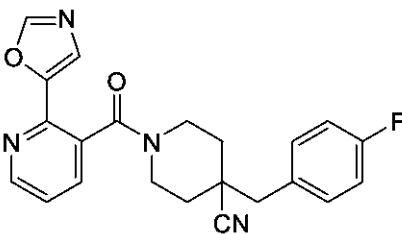
20

30

40

50

【表 3 - 5】

|     |                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A45 |    | A |
| A48 |    | B |
| A51 |   | A |
| A54 |  | B |
| A56 |  | B |

10

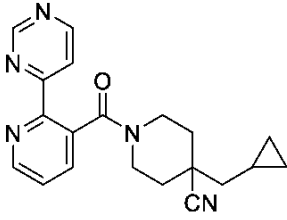
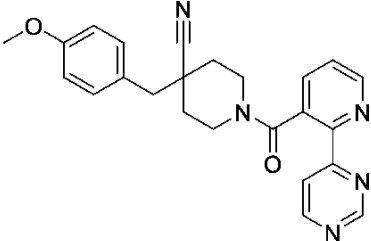
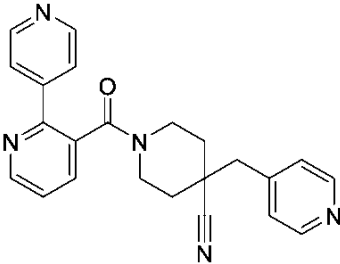
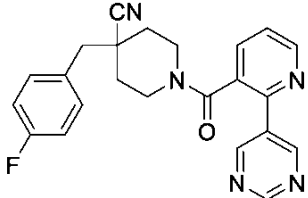
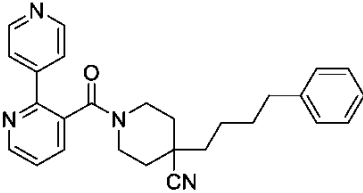
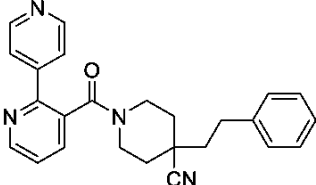
20

30

40

50

【表 3 - 6】

|     |                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A58 |    | B |
| A63 |    | A |
| A65 |   | B |
| A66 |  | B |
| A67 |  | A |
| A68 |  | B |

10

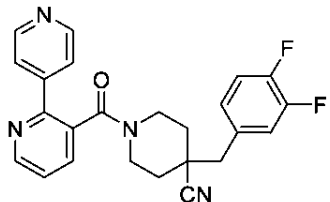
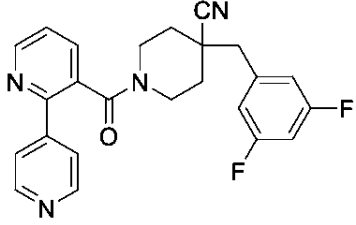
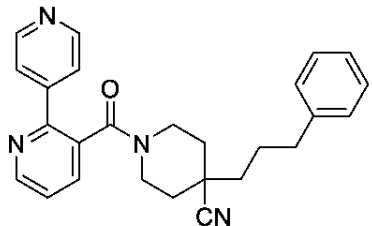
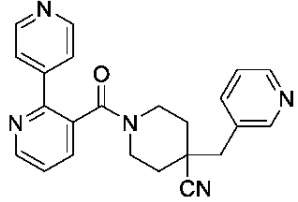
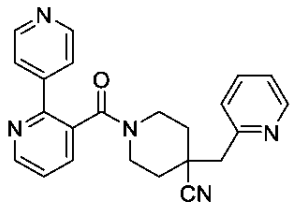
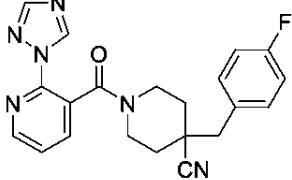
20

30

40

50

【表 3 - 7】

|     |                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A69 |    | A |
| A70 |    | A |
| A71 |    | A |
| A72 |  | B |
| A73 |  | B |
| A74 |  | C |

10

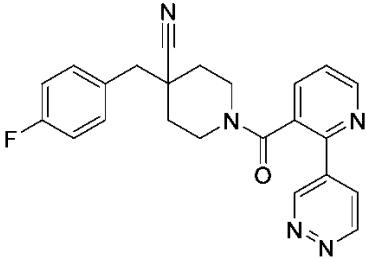
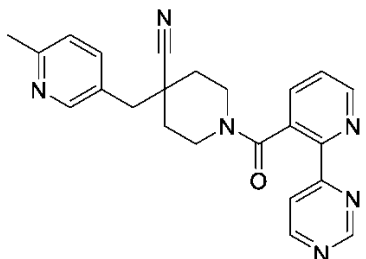
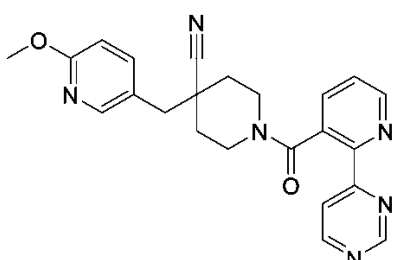
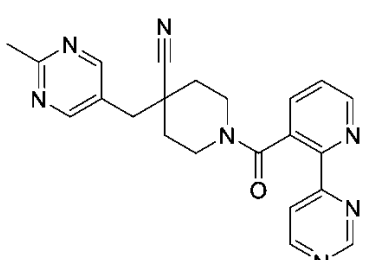
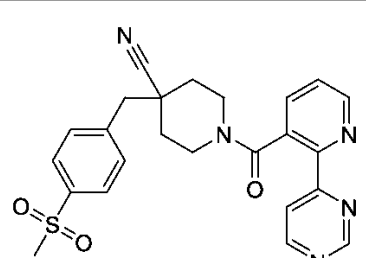
20

30

40

50

【表 3 - 8】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A200 |    | C |
| A201 |    | A |
| A202 |   | A |
| A203 |  | C |
| A204 |  | B |

10

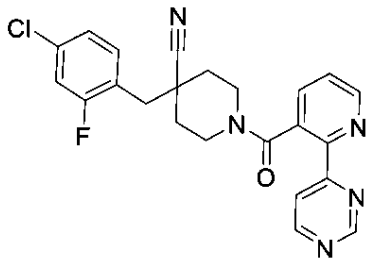
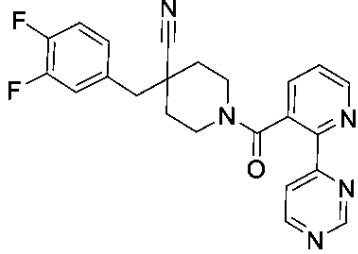
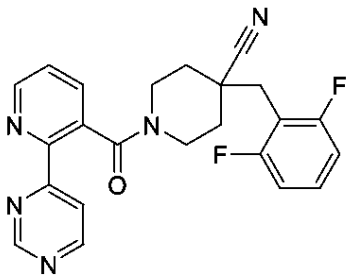
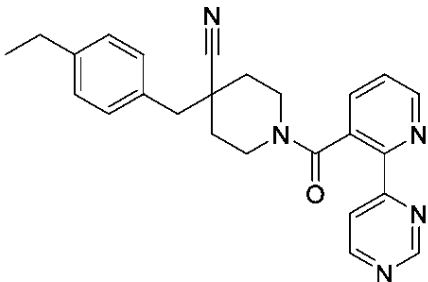
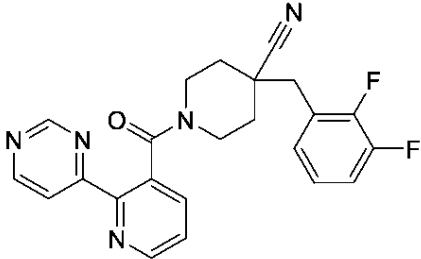
20

30

40

50

【表 3 - 9】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A205 |    | A |
| A206 |    | A |
| A207 |   | A |
| A208 |  | A |
| A209 |  | A |

10

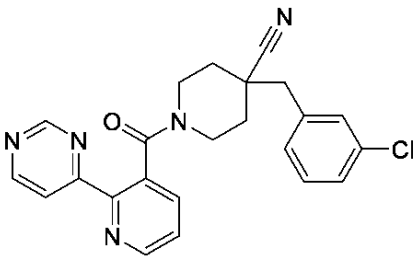
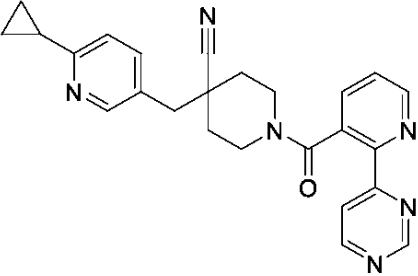
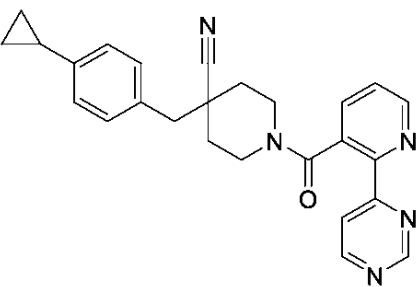
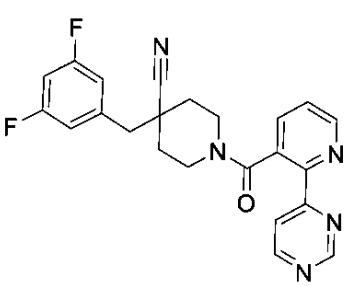
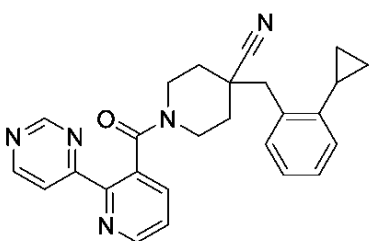
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A210 |    | A |
| A211 |    | A |
| A212 |   | A |
| A213 |  | A |
| A214 |  | A |

10

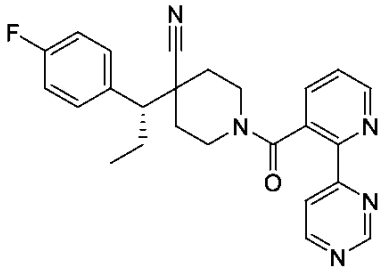
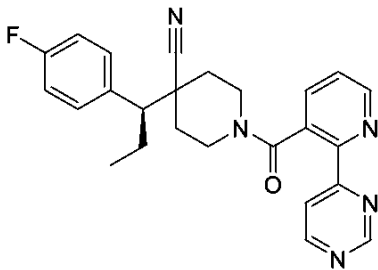
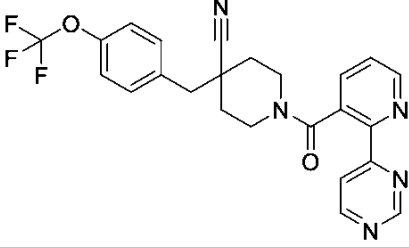
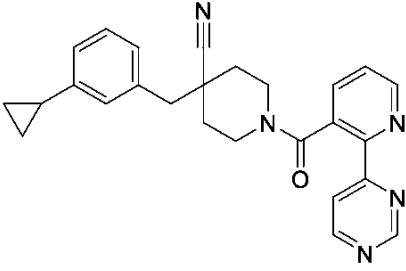
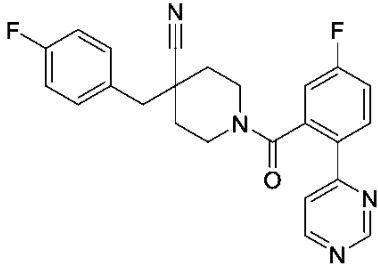
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A215 |    | A |
| A216 |    | A |
| A217 |   | A |
| A218 |  | A |
| A219 |  | A |

10

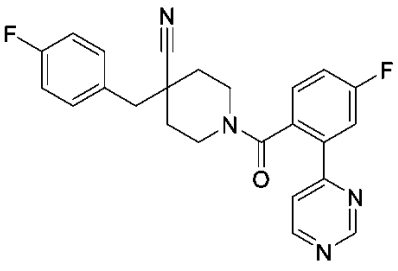
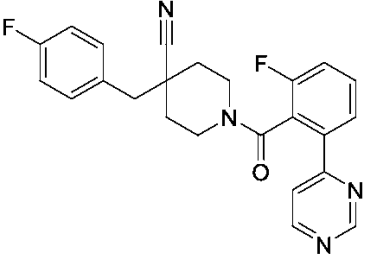
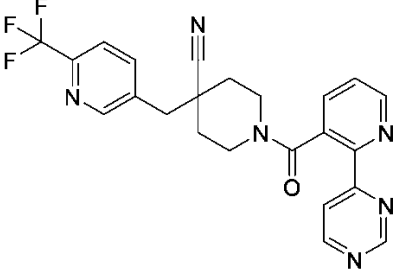
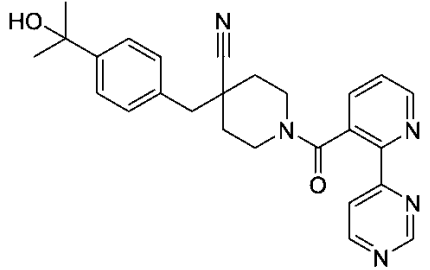
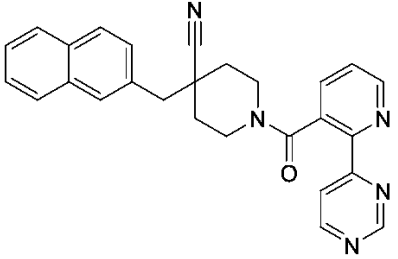
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A220 |    | A |
| A221 |    | A |
| A222 |   | B |
| A223 |  | B |
| A224 |  | A |

10

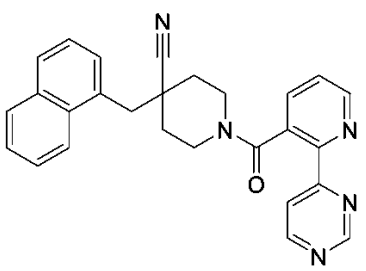
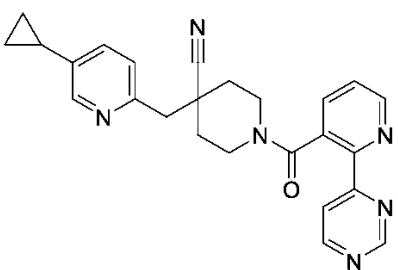
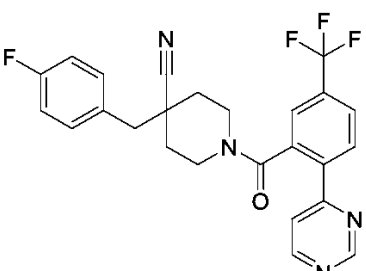
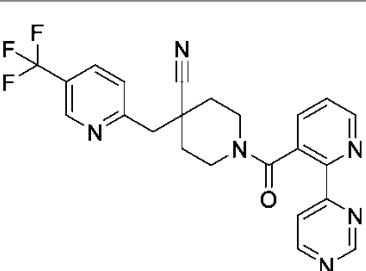
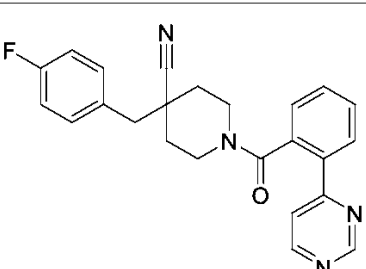
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A225 |    | A |
| A226 |    | B |
| A227 |   | A |
| A228 |  | B |
| A229 |  | A |

10

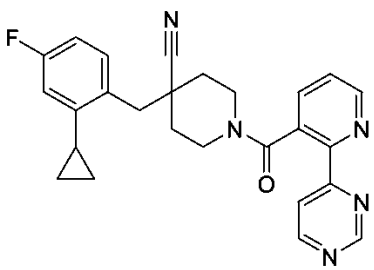
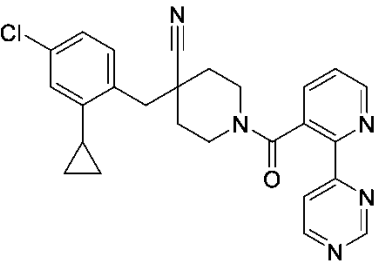
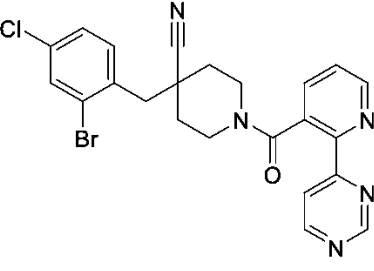
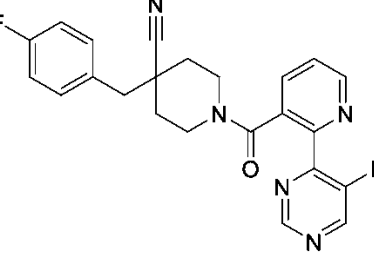
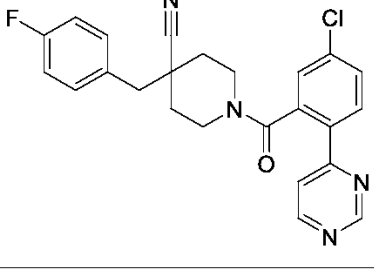
20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A230 |    | A |
| A231 |    | A |
| A232 |   | A |
| A233 |  | C |
| A234 |  | A |

10

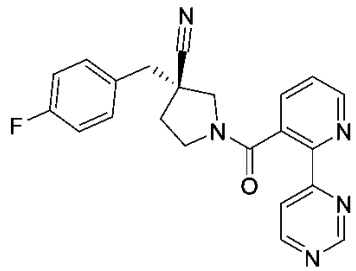
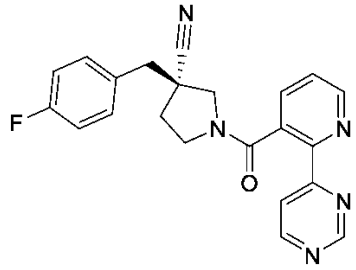
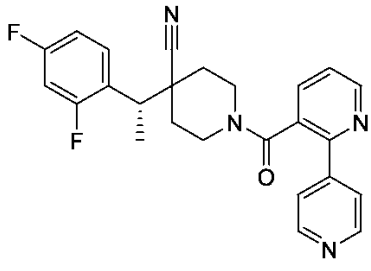
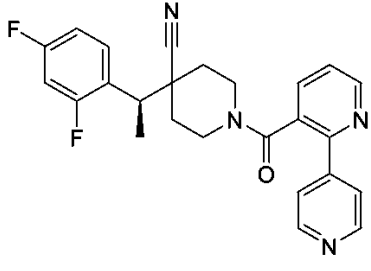
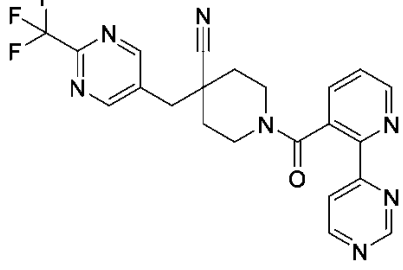
20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A235 |    | C |
| A236 |    | C |
| A237 |   | A |
| A238 |  | A |
| A239 |  | C |

10

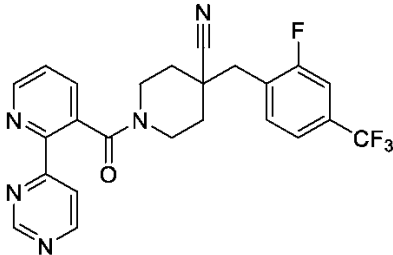
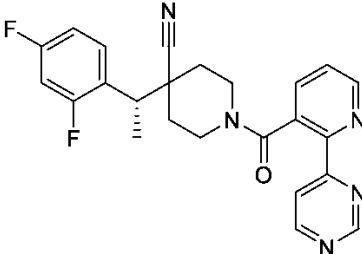
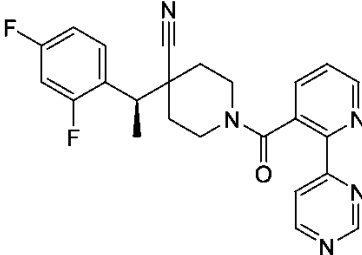
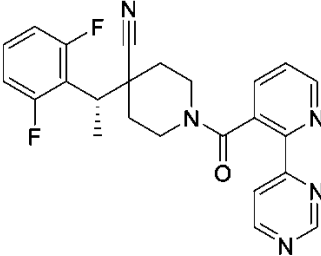
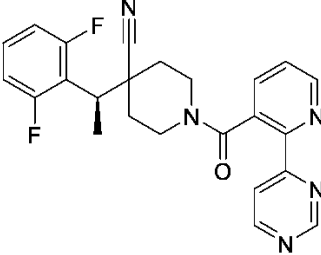
20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A240 |    | A |
| A241 |    | A |
| A242 |   | A |
| A243 |  | A |
| A244 |  | A |

10

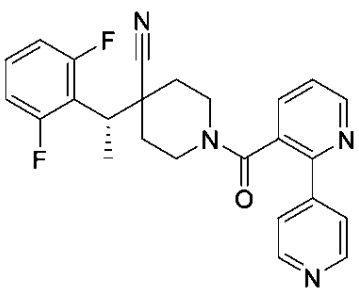
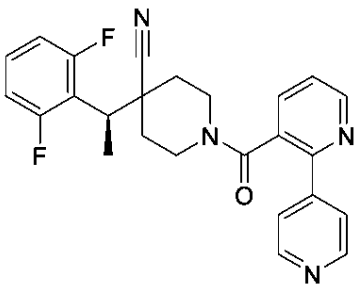
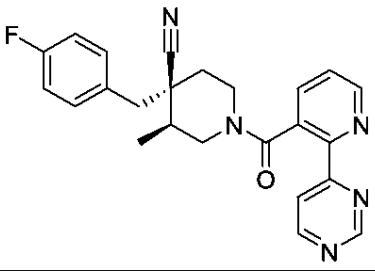
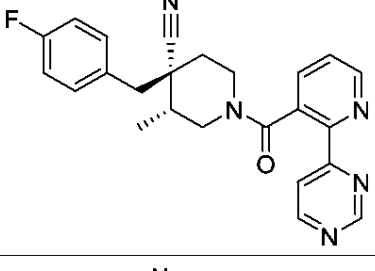
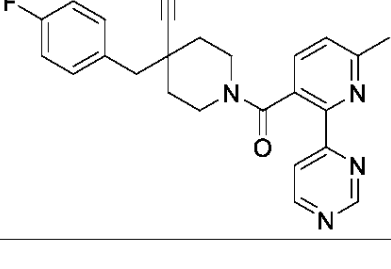
20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A245 |    | A |
| A246 |    | A |
| A247 |   | A |
| A248 |  | A |
| A249 |  | C |

10

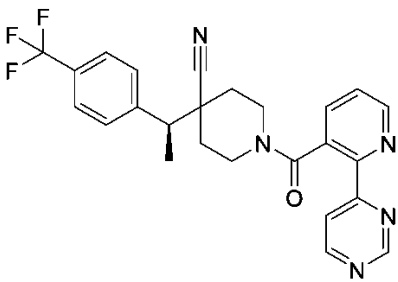
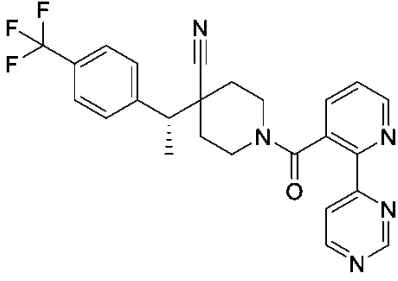
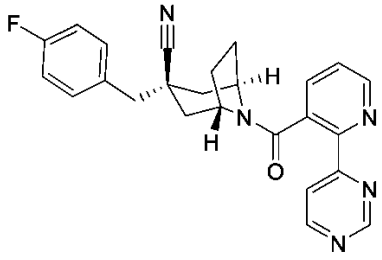
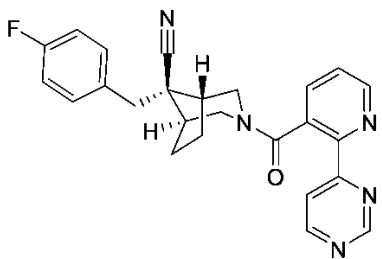
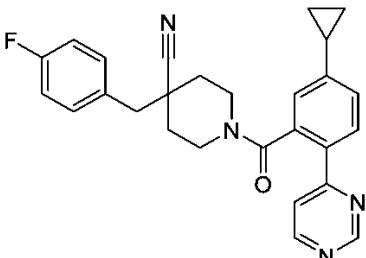
20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A250 |    | A |
| A251 |    | A |
| A252 |   | B |
| A253 |  | C |
| A254 |  | A |

10

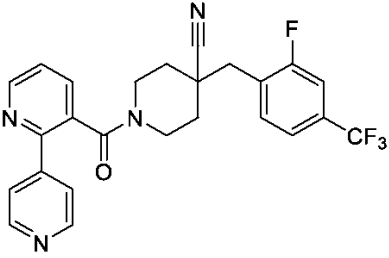
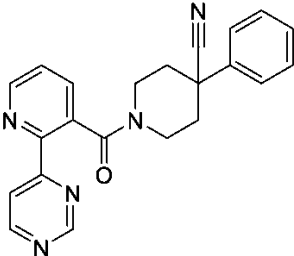
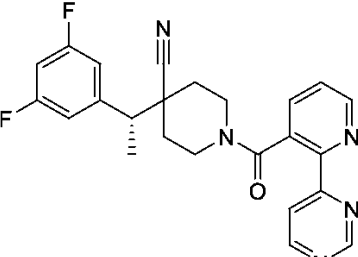
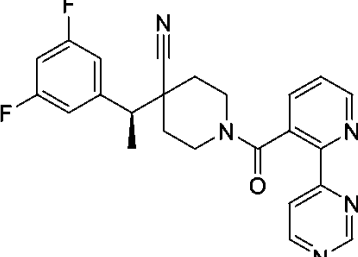
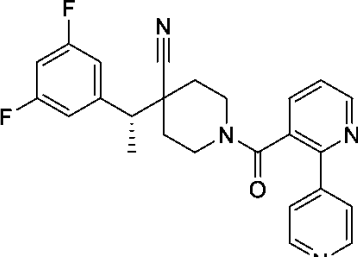
20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A255 |    | A |
| A256 |    | C |
| A257 |   | A |
| A258 |  | A |
| A259 |  | A |

10

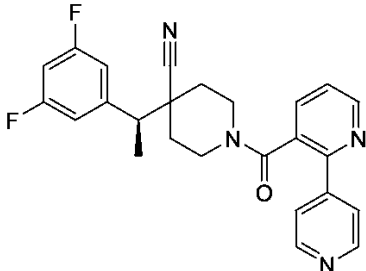
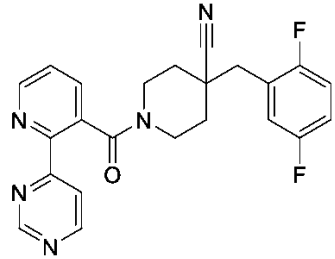
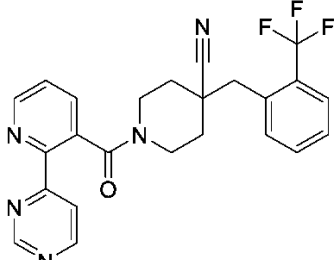
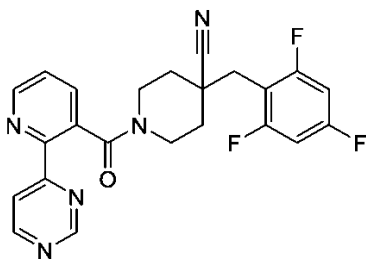
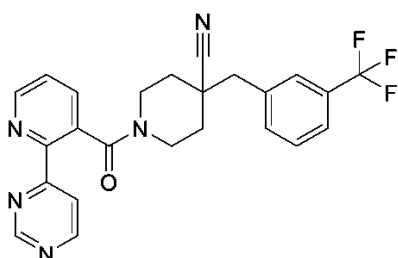
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A260 |    | A |
| A261 |    | A |
| A262 |   | A |
| A263 |  | A |
| A264 |  | A |

10

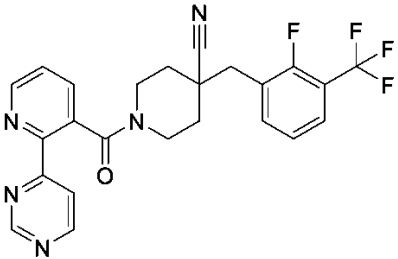
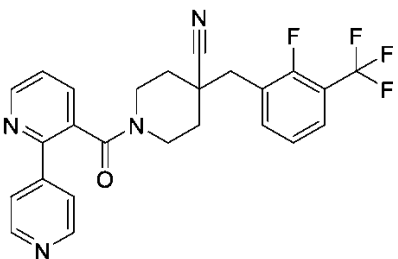
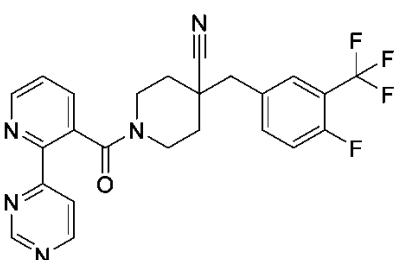
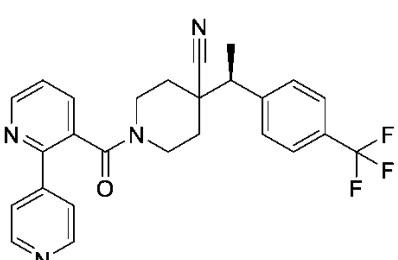
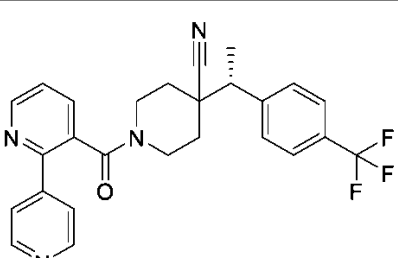
20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A265 |    | A |
| A266 |    | A |
| A267 |   | A |
| A268 |  | A |
| A269 |  | A |

10

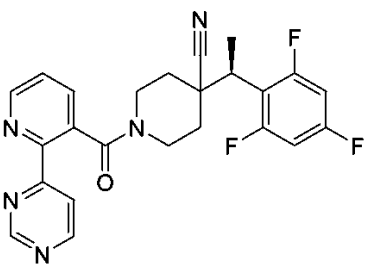
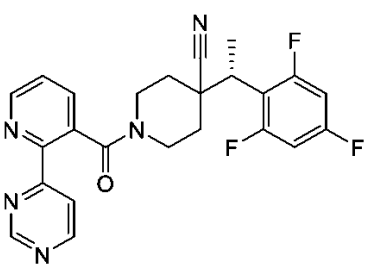
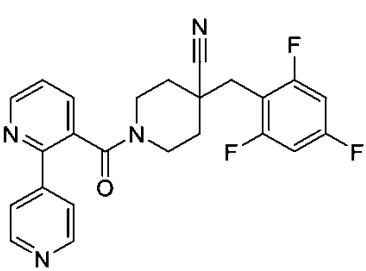
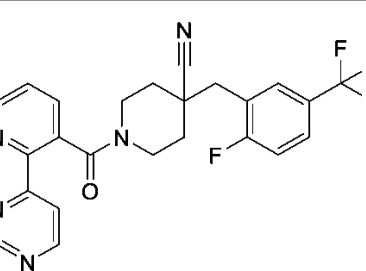
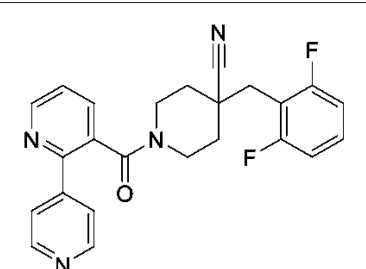
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A270 |    | A |
| A271 |    | A |
| A272 |   | A |
| A273 |  | A |
| A274 |  | A |

10

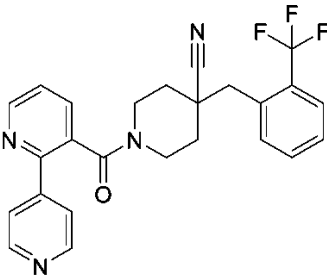
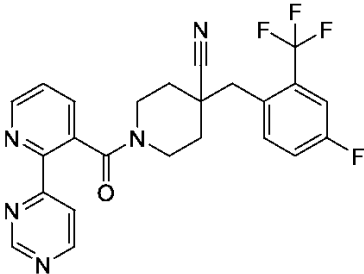
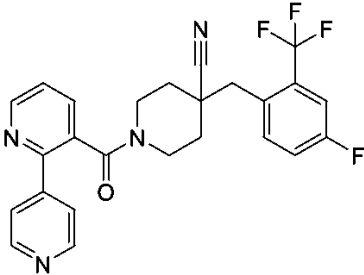
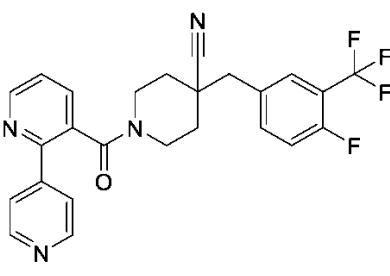
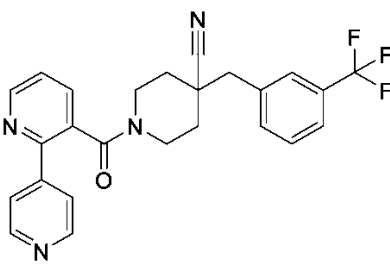
20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A275 |    | A |
| A276 |    | B |
| A277 |   | A |
| A278 |  | A |
| A279 |  | A |

10

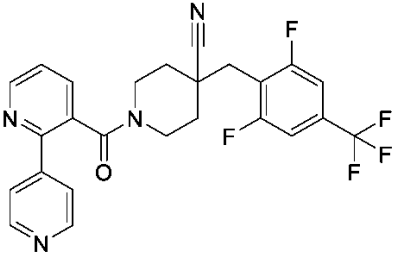
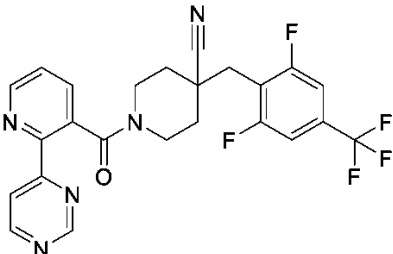
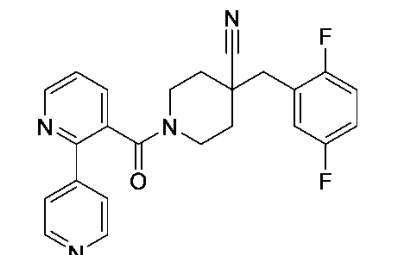
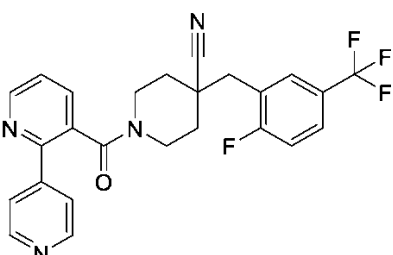
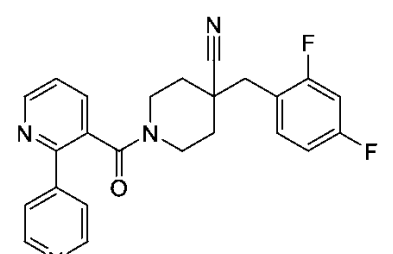
20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

|      |                                                                                     |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A280 |    | A |
| A281 |    | A |
| A282 |   | A |
| A283 |  | A |
| A284 |  | A |

10

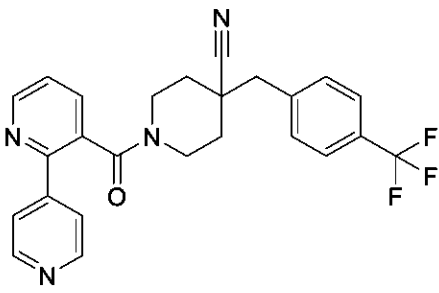
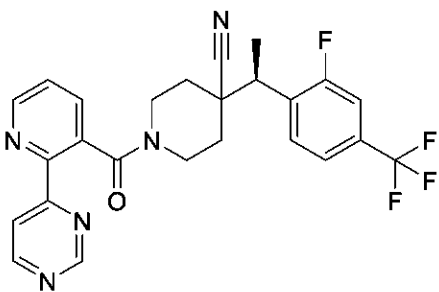
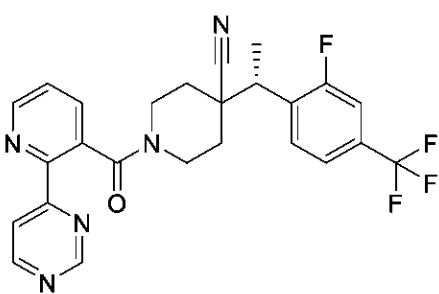
20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

|      |                                                                                    |   |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|---|
| A285 |   | A |
| A286 |   | A |
| A287 |  | A |

## 【 0 4 9 9 】

選択された化合物についてのヒト肝細胞の安定性およびMDCK-MDR1細胞単層データ全体の透過性は、以下の表4に示す。

10

20

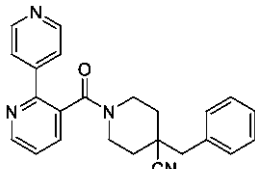
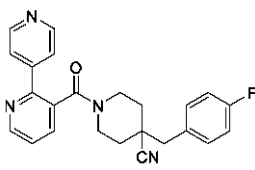
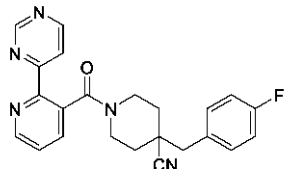
30

40

50

## 【表 4】

表 4. 例示的な化合物のヒト肝細胞安定性およびMDCK-MDR1細胞単層透過性データ。

| 中間体 | 構造                                                                                 | ヒト Hep<br>Clint(mL/分/kg) | MDCK 平均<br>Papp A:B<br>( $10^{-6}$ cm/s) | MDCK<br>Efflux 比<br>(B:A/A:B) |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| A32 |   | <18                      | 28                                       | 1.2                           |
| A14 |   | <18                      | 21                                       | 1.2                           |
| A6  |  | <18                      | 22                                       | 1.4                           |

## 【0500】

## 実施例 116. マウス薬物動態

マウス薬物動態 (PK) 研究において、化合物 A6 を評価した。30 mg/kg 経口で 3 匹の雄 CD-1 マウスに化合物を投与し、30%ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストラン中の溶液として配合し、投与体積を 5 mL/kg とした。投与後 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 および 24 時間で血漿試料を収集した。3 匹のマウス/群を有する 2 つの別々の群において、化合物 A6 を 30 mg/kg で投与し、経口および血漿および脳試料を投与後 0.5 および 2.0 時間で収集した。化合物は、0.96 時間の  $T_{1/2}$ 、10,700 ng/mL の  $C_{max}$  および 14,400 ng·h/mL の AUC を有した。0.25 および 2.0 時間における脳と血漿との比は、それぞれ、0.39 および 0.41 であった。

## 【0501】

## 同等物および範囲

本特許請求の範囲では、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、反対のことが示されない限り、または文脈から明らかでない限り、1 つ以上を意味し得る。群の 1 つ以上のメンバー間の「または」を含む請求項または説明は、群のメンバーのうちの 1 つ、2 つ以上、またはすべてが、反対のことが示されない限り、または文脈から明らかでない限り、所与の製品またはプロセスに存在する、使用される、または他の方法で関連する場合、満足されると見なされる。本発明は、群の正確に 1 つのメンバーが、所与の生成物またはプロセス中に存在するか、使用されるか、またはそれ以外の場合、所与の生成物またはプロセスに関連する実施形態を含む。本発明は、群メンバーのうちの 1 つ以上、またはすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用するか、またはそれ以外の

場合、所与の生成物またはプロセスに関連する実施形態を含む。

【0502】

さらに、本発明は、列挙された特許請求の範囲の1つ以上からの1つ以上の限定、要素、条項、および説明用語が別の特許請求の範囲に導入される、すべての変形、組み合わせ、および順序を包含する。例えば、別の特許請求の範囲に従属する任意の特許請求の範囲は、同じ基本特許請求の範囲に従属する任意の他の特許請求の範囲に見出される1つ以上の限定を含むように修正され得る。要素がリストとして提示される場合、例えば、Markush群フォーマットで、要素の各サブグループも開示され、任意の要素をグループから削除することができる。概して、本発明、または本発明の態様が、特定の要素および／または特徴を含むと称される場合、本発明の特定の実施形態、または本発明の態様は、そのような要素および／または特徴からなるか、または本質的になることを理解されたい。簡略化のために、これらの実施形態は、本明細書において*h a e c v e r b a*に具体的に記載されていない。「含む」および「含有する」という用語は、開放的であることが意図され、追加の要素またはステップの包含を可能にすることにも留意されたい。範囲が指定されている場合、エンドポイントが含まれる。さらに、別途示されない限り、または当業者の文脈および理解から明らかでない限り、範囲として表現される値は、文脈が別途明確に指示しない限り、本発明の異なる実施形態における記載された範囲内の任意の特定の値またはサブ範囲を、範囲の下限の単位の10分の1まで想定することができる。

10

【0503】

本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、ジャーナル論文、および他の刊行物を指し、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文献のいずれかと即席の明細書との間に矛盾がある場合は、明細書が優先されるものとする。さらに、従来技術に該当する本発明の任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲の任意の1つ以上から明示的に除外され得る。そのような実施形態は当業者に既知であると見なされるため、除外が本明細書に明示的に記載されていない場合でも除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、先行技術の存在に関連するかどうかにかかわらず、いかなる理由でも、任意の請求項から除外され得る。

20

【0504】

当業者は、本明細書に記載される特定の実施形態に対する多くの等価物を、日常的な実験のみを使用して認識するか、または確認することができるであろう。本明細書に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図するものではなく、むしろ添付の特許請求の範囲に記載されるものである。当業者は、以下の特許請求の範囲で定義されるように、本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更および修正が行われ得ることを理解するであろう。

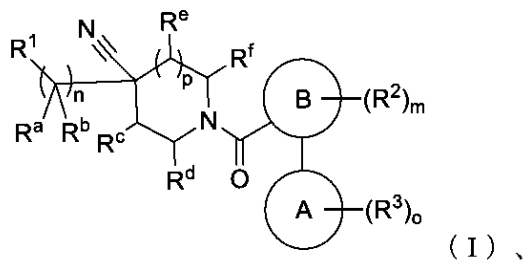
30

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物：

【化201】



40

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R<sup>1</sup>が、C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>アリール、C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>シクロアルキル、3～7員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、R<sup>1</sup>が、R<sup>4</sup>の1、2、3、

50

または4つの例で任意選択的に置換され、

$R^a$ および $R^b$ の各々が、独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^a$ および $R^b$ が、それらが結合する炭素とともに、 $C_3-C_7$ シクロアルキルを形成し得、

$R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、および $R^f$ の各々が、独立して、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか、または $R^c$ および $R^e$ が、それらが結合する炭素とともに、 $C_1-C_3$ アルキレンブリッジを形成し得るか、または $R^d$ および $R^f$ が、それらが結合する炭素とともに、 $C_1-C_3$ アルキレンブリッジを形成し得、

10

各 $R^4$ が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$ アリール、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、および3～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、

各 $R^5$ が、独立して、Hおよび $C_1-C_6$ アルキルから選択され、

各 $R^2$ が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

各 $R^3$ が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、および $C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択され、

20

Aが、5～6員窒素含有ヘテロアリールであり、

Bが、 $C_6-C_{10}$ アリールおよび5～6員ヘテロアリールから選択され、

mが、0、1、2、または3であり、

nが、0、1、2、3、または4であり、

oが、0、1、2、または3であり、

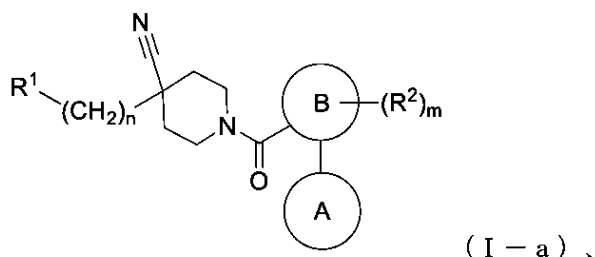
pが、0、1、または2である、化合物。

(項目2)

前記式Iの化合物が、式I-aの化合物：

【化202】

30



またはその薬学的に許容される塩である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

40

$R^1$ が、置換 $C_6-C_{10}$ アリールである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

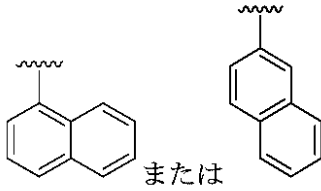
$R^1$ が、非置換 $C_6-C_{10}$ アリールである、項目1または2に記載の化合物。

(項目5)

$R^1$ が、

50

## 【化 2 0 3】

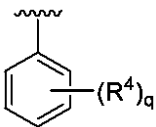


である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 6)

$R^1$  が、

## 【化 2 0 4】

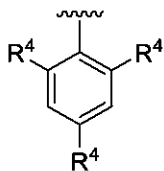


であり、式中、各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、または 3～7 員ヘテロシクリルであり、各  $R^5$  が、独立して、H または  $C_1-C_6$  アルキルであり、 $q$  が、0、1、2、または 3 である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 7)

$R^1$  が、

## 【化 2 0 5】

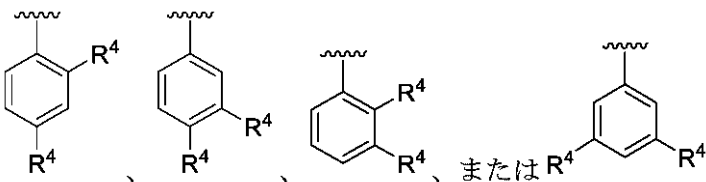


である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

$R^1$  が、

## 【化 2 0 6】

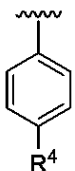


である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 9)

$R^1$  が、

## 【化 2 0 7】

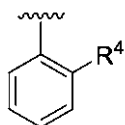


である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 1 0)

R<sup>1</sup>が、

【化 2 0 8】



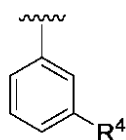
である、項目 6 に記載の化合物。

10

(項目 1 1)

R<sup>1</sup>が、

【化 2 0 9】



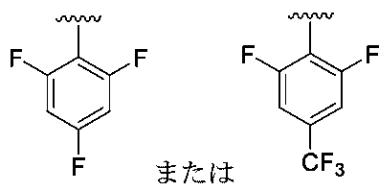
である、項目 6 に記載の化合物。

20

(項目 1 2)

R<sup>1</sup>が、

【化 2 1 0】



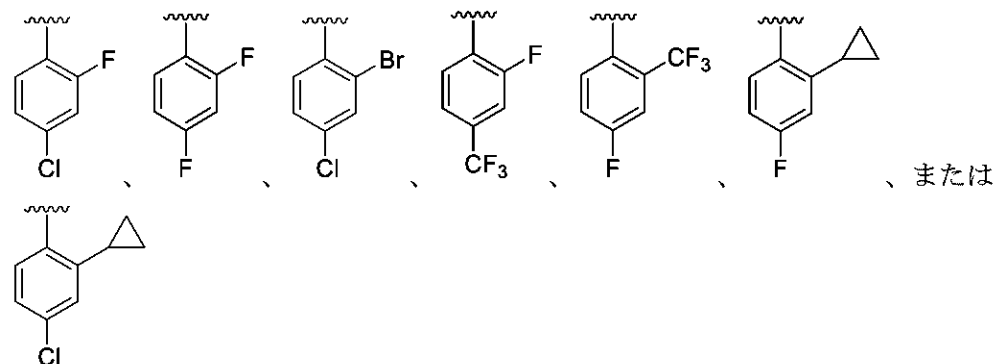
である、項目 6 に記載の化合物。

30

(項目 1 3)

R<sup>1</sup>が、

【化 2 1 1】



40

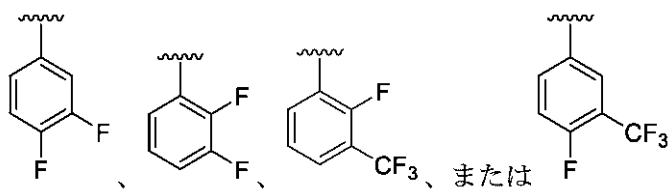
である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R<sup>1</sup>が、

50

## 【化 2 1 2】



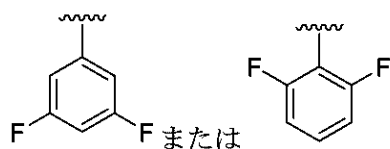
である、項目 6 に記載の化合物。

## (項目 1 5)

$R^1$  が、

10

## 【化 2 1 3】



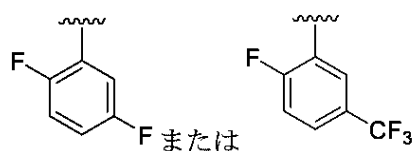
である、項目 6 に記載の化合物。

## (項目 1 6)

$R^1$  が、

20

## 【化 2 1 4】



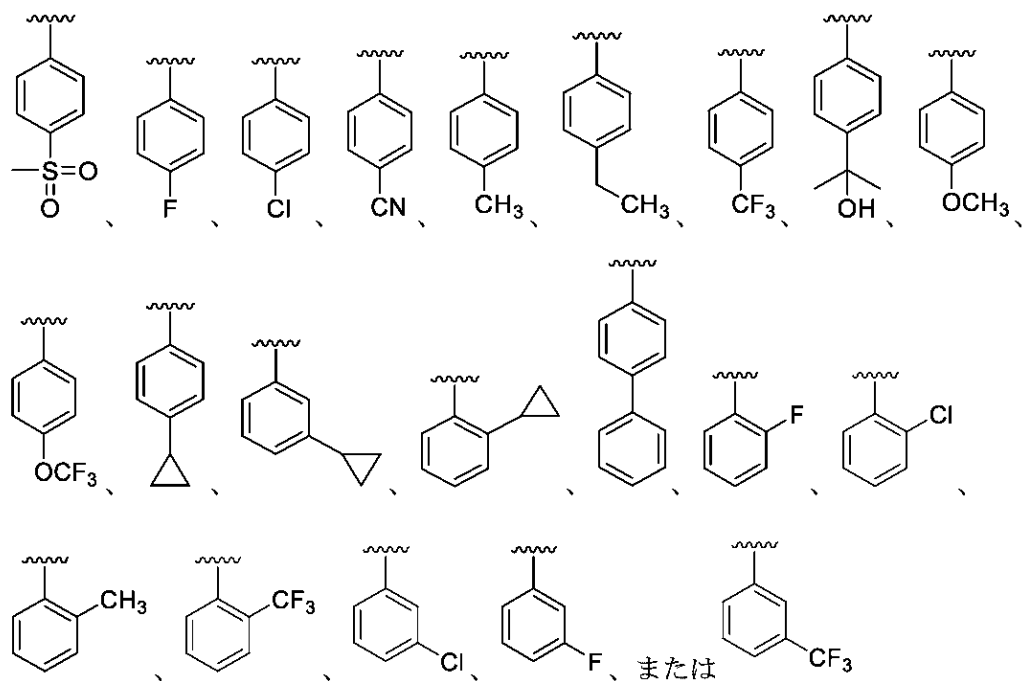
である、項目 6 に記載の化合物。

## (項目 1 7)

$R^1$  が、

30

## 【化 2 1 5】



40

50

である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 18)

$R^1$  が、置換 5 ～ 10 員ヘテロアリアルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 19)

$R^1$  が、非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリアルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 20)

$R^1$  が、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾリル、アゾシニル、ジチアジニル、またはオキサジニルである、項目 18 または 19 に記載の化合物。

10

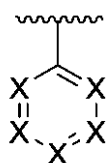
(項目 21)

$R^1$  が、ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、ピリダジニル、またはピラジニルである、項目 18 または 19 に記載の化合物。

(項目 22)

$R^1$  が、

【化 216】



20

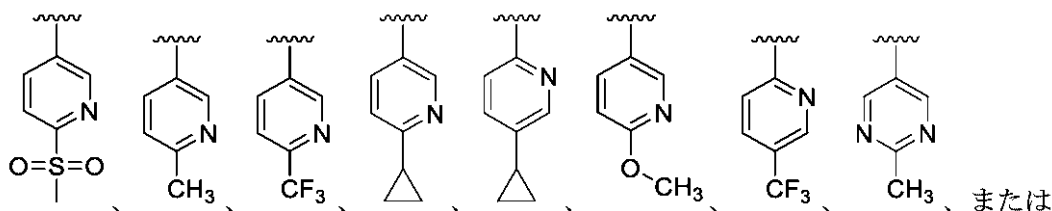
であり、式中、各 X が、独立して、CH または N であり、前記 CH の H が、 $R^4$  の 1 つ以上の例で置換され得、各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、 $C_6-C_{10}$  アリール、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、または 3 ～ 7 員ヘテロシクリルであり、各  $R^5$  が、独立して、H または  $C_1-C_6$  アルキルである、項目 18 または 19 に記載の化合物。

30

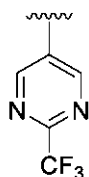
(項目 23)

$R^1$  が、

【化 217】



40



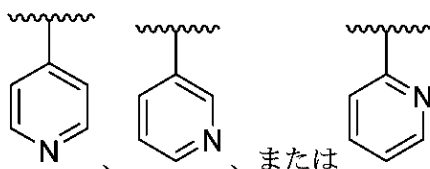
である、項目 22 に記載の化合物。

(項目 24)

$R^1$  が、

50

## 【化 2 1 8】



である、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 5)

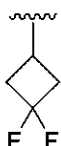
$R^1$  が、置換  $C_3 - C_7$  シクロアルキルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

10

(項目 2 6)

$R^1$  が、

## 【化 2 1 9】



である、項目 2 5 に記載の化合物。

20

(項目 2 7)

$R^1$  が、非置換  $C_3 - C_7$  シクロアルキルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 2 8)

$R^1$  が、

## 【化 2 2 0】



である、項目 2 7 に記載の化合物。

30

(項目 2 9)

$R^1$  が、シクロプロピルまたはシクロブチルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 3 0)

$R^1$  が、置換 3 ～ 7 員ヘテロシクリルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 3 1)

$R^1$  が、非置換 3 ～ 7 員ヘテロシクリルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 3 2)

$R^1$  が、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジオキソラン、ジオキサン、チオモルホリン、またはジチアンである、項目 3 0 または 3 1 に記載の化合物。

40

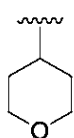
(項目 3 3)

$R^1$  が、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピランである、項目 3 0 または 3 1 に記載の化合物。

(項目 3 4)

$R^1$  が、

## 【化 2 2 1】



50

である、項目 30 または 31 に記載の化合物。

(項目 35)

各  $R^4$  が、独立して、置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換  $C_1-C_6$  アルコキシ、または置換  $C_3-C_7$  シクロアルキルである、項目 1～34 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 36)

各  $R^4$  が、独立して、非置換  $C_1-C_6$  アルキル、非置換  $C_1-C_6$  アルコキシ、または非置換  $C_3-C_7$  シクロアルキルである、項目 1～34 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 37)

各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、または  $C_6-C_{10}$  アリールである、項目 1～36 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 38)

各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ハロアルコキシ、または  $C_6-C_{10}$  アリールである、項目 1～37 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 39)

各  $R^4$  が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、または  $-C_6H_5$  である、項目 1～38 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 40)

各  $R^4$  が、独立して、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Br$ 、または  $I$  である、項目 1～39 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 41)

$n$  が、4 である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 42)

$n$  が、3 である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 43)

$n$  が、2 である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 44)

$n$  が、1 である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 45)

$n$  が、0 である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 46)

$n$  が、1 であり、 $R^a$  が、 $C_1-C_6$  アルキルであり、 $R^b$  が、 $H$  である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 47)

$n$  が、1 であり、 $R^a$  が、エチルであり、 $R^b$  が、 $H$  である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 48)

$n$  が、1 であり、 $R^a$  が、メチルであり、 $R^b$  が、 $H$  である、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 49)

$n$  は、1 であり、 $R^a$  および  $R^b$  が、それらが結合する炭素とともに、シクロプロピルを形成する、項目 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 50)

$p$  が、2 である、項目 1～49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 51)

$p$  が、1 である、項目 1～49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 52)

50

p が、1 であり、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$  および  $R^f$  が、H である、項目 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 53)

p が、1 であり、 $R^c$  が、メチルであり、 $R^d$ 、 $R^e$ 、および  $R^f$  が、H である、項目 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 54)

p が、1 であり、 $R^c$  および  $R^e$  が、H であり、 $R^d$  および  $R^f$  が、それらが結合する炭素とともに、 $C_1 - C_3$  アルキレンブリッジを形成する、項目 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 55)

p が、1 であり、 $R^d$  および  $R^f$  が、H であり、 $R^c$  および  $R^e$  が、それらが結合する炭素とともに、 $C_1 - C_3$  アルキレンブリッジを形成する、項目 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 56)

p が、0 である、項目 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

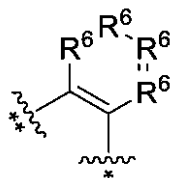
(項目 57)

p が、0 であり、 $R^c$ 、 $R^d$ 、および  $R^f$  が、H である、項目 1 ～ 49 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 58)

B が、

【化 222】



であり、式中、各  $R^6$  が、独立して、N または  $CR^{6a}$  であり、 $R^{6a}$  が、H または  $R^2$  であり、\*\* が、カルボニルへの結合点であり、\* が、A への結合点である、項目 1 ～ 57 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 59)

最大 2 つの  $R^6$  が、N であり得、 $R^6$  の他の出現が、CH である、項目 58 に記載の化合物。

(項目 60)

B が、

10

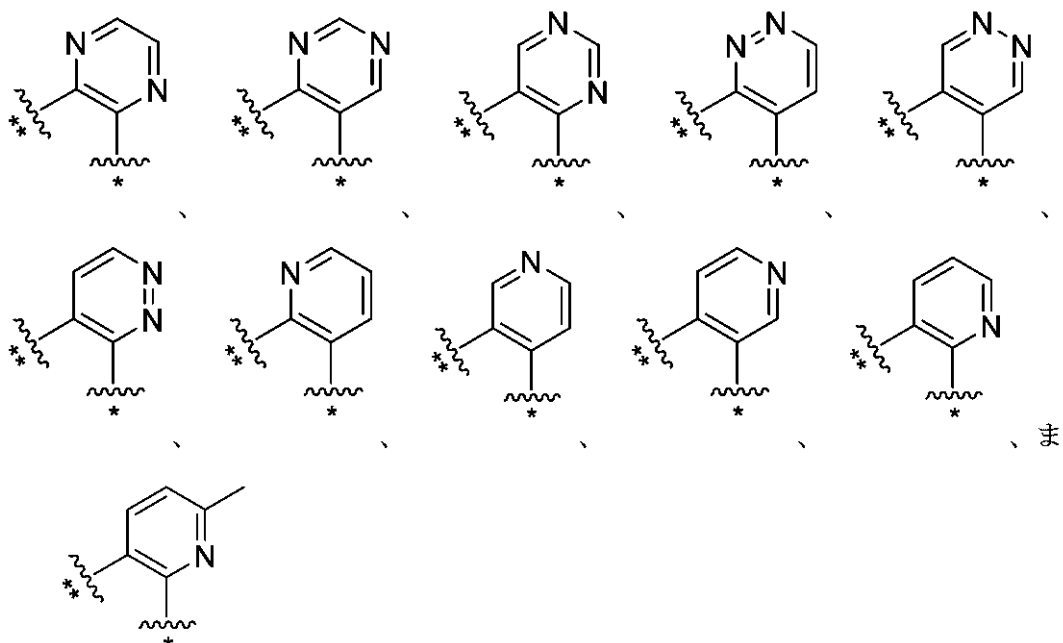
20

30

40

50

【化 2 2 3】



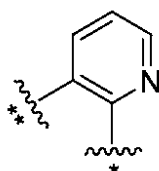
たは

であり、式中、\*\*が、カルボニルへの結合点であり、\*が、Aへの結合点である、項目 1 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 1)

B が、

【化 2 2 4】



であり、式中、\*\*が、カルボニルへの結合点であり、\*が、Aへの結合点である、項目 1 ~ 60 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 2)

B が、

10

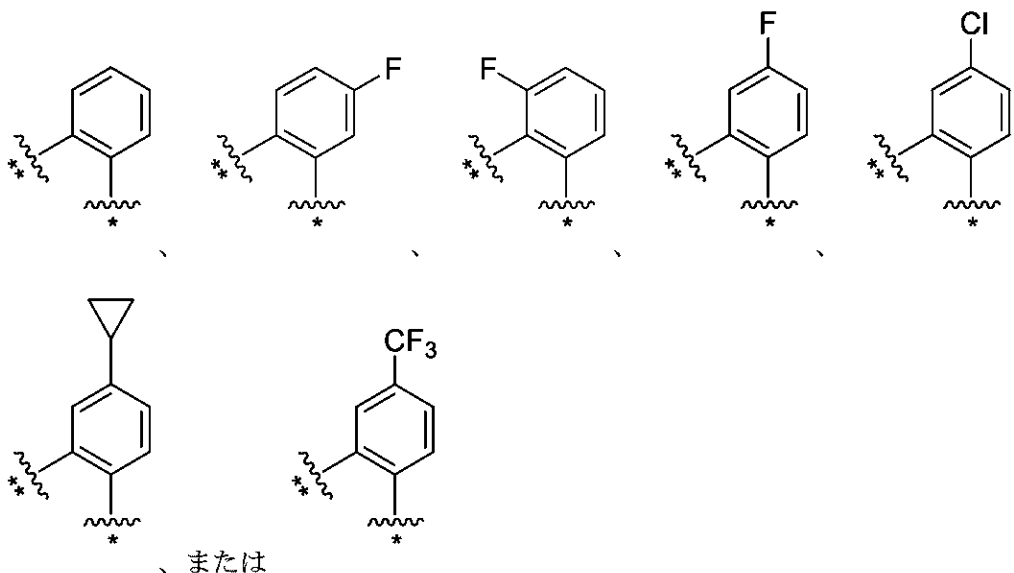
20

30

40

50

## 【化 2 2 5】



10

であり、式中、\*\*が、カルボニルへの結合点であり、\*が、Aへの結合点である、請求項1～61のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目63)

mが、1である、項目1～62のいずれか一項に記載の化合物。

(項目64)

mが、0である、項目1～62のいずれか一項に記載の化合物。

(項目65)

R<sup>2</sup>が、ハロ、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、シクロプロピル、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である、項目1～64のいずれか一項に記載の化合物。

(項目66)

Aが、ピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、またはチオゾリルである、項目1～65のいずれか一項に記載の化合物。

30

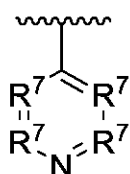
(項目67)

Aが、ピリジニルオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルである、項目1～66のいずれか一項に記載の化合物。

(項目68)

Aが、

## 【化 2 2 6】



40

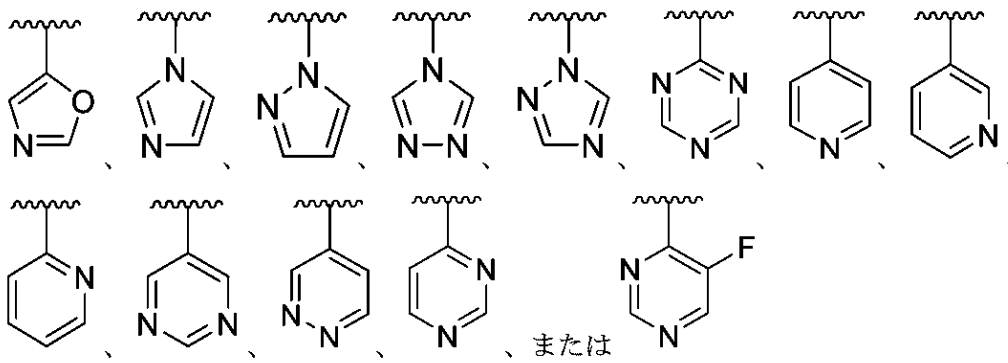
であり、式中、各R<sup>7</sup>が、独立して、NまたはCHであり、最大2つのR<sup>7</sup>が、Nであり得、R<sup>7</sup>の他の出現が、CHであり、前記CHの水素が、R<sup>3</sup>で置換され得る、項目1～67のいずれか一項に記載の化合物。

(項目69)

50

Aが、

【化 2 2 7】



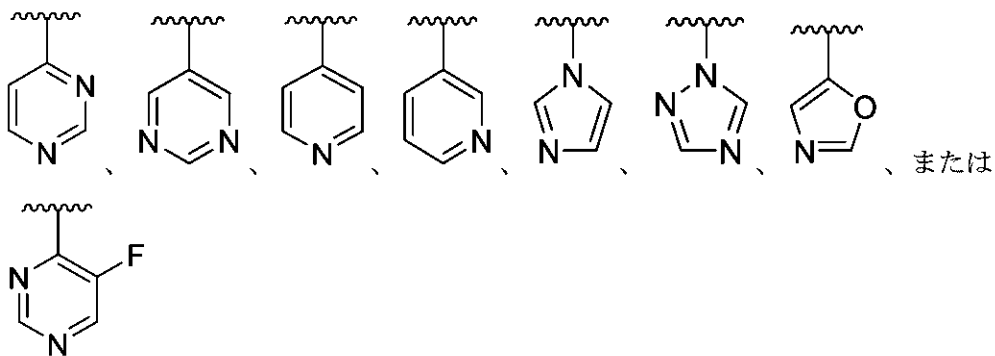
10

である、項目 1 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 0)

Aが、

【化 2 2 8】



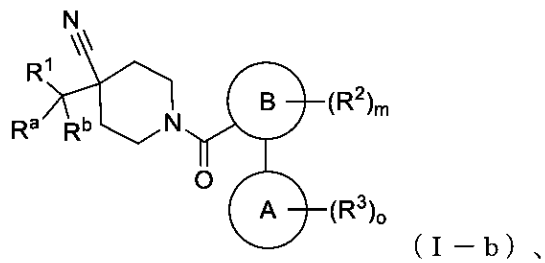
20

である、項目 1 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 1)

前記式 I の化合物が、式 I - b の化合物：

【化 2 2 9】



40

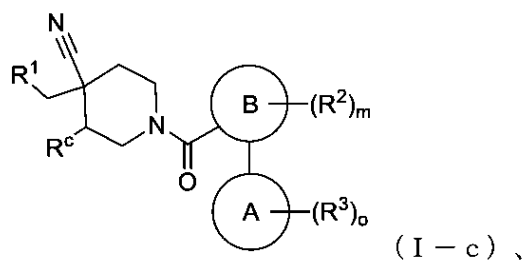
またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 2)

前記式 I の化合物が、式 I - c の化合物：

50

【化 2 3 0】



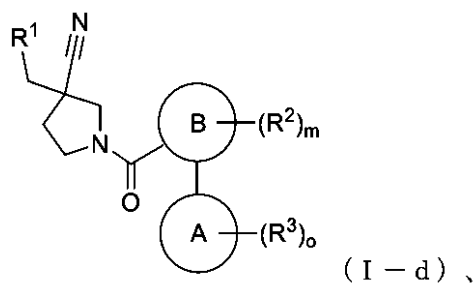
またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 7 3)

前記式 I の化合物が、式 I - d の化合物：

【化 2 3 1】



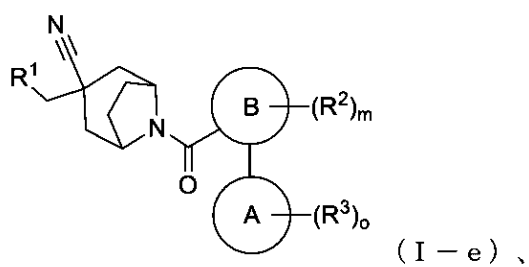
20

またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 4)

前記式 I の化合物が、式 I - e の化合物：

【化 2 3 2】



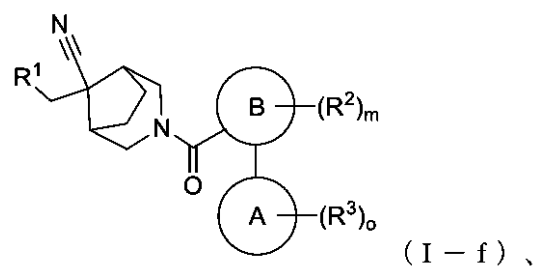
30

またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 5)

前記式 I の化合物が、式 I - f の化合物：

【化 2 3 3】



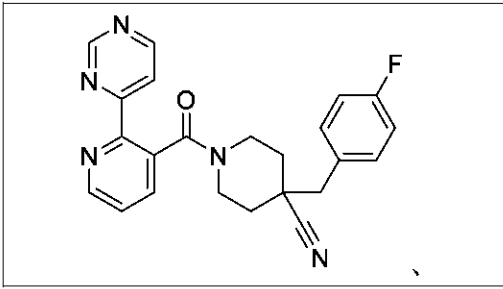
40

またはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 6)

50

前記化合物が、  
【化 2 3 4】



10

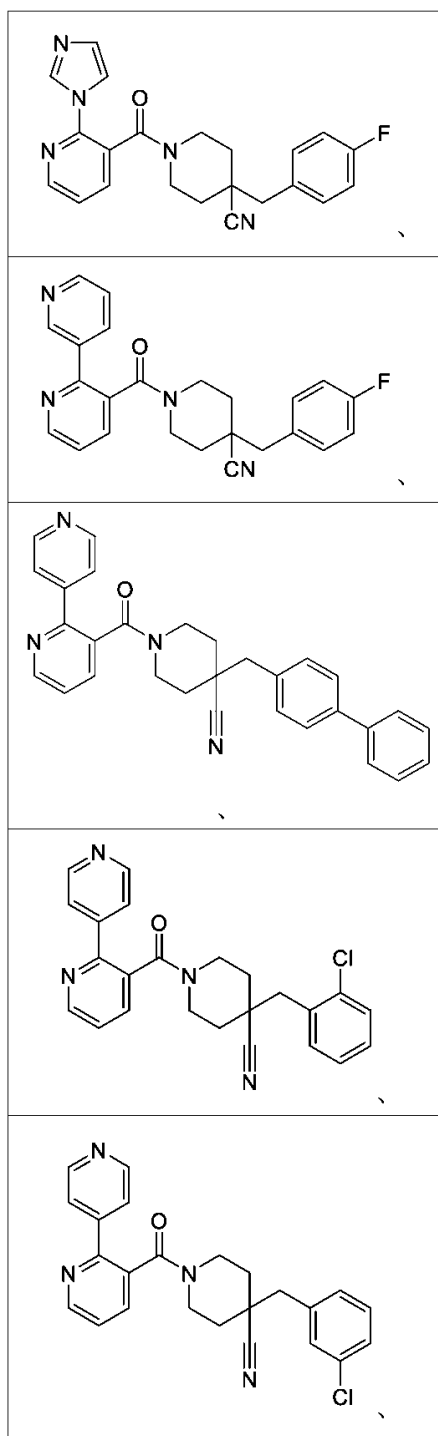
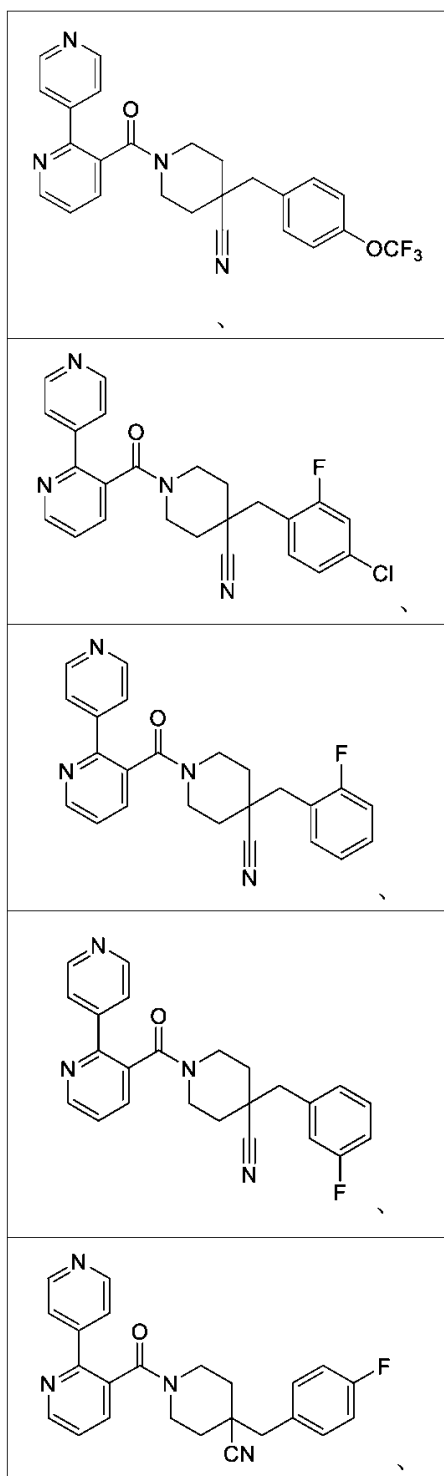
20

30

40

50

【化 2 3 5】



10

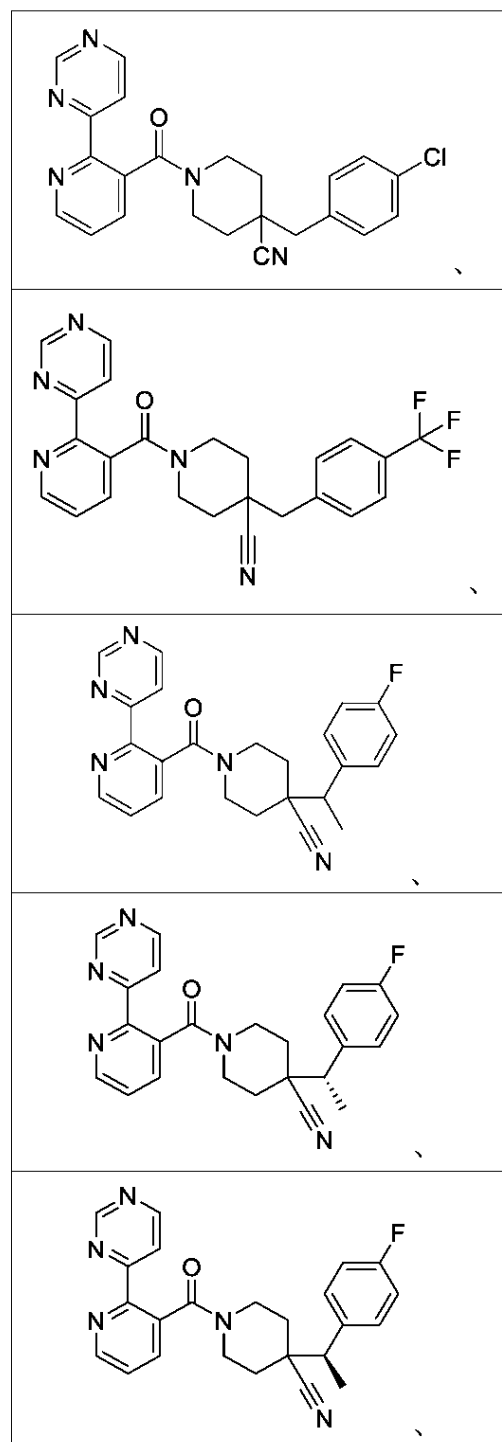
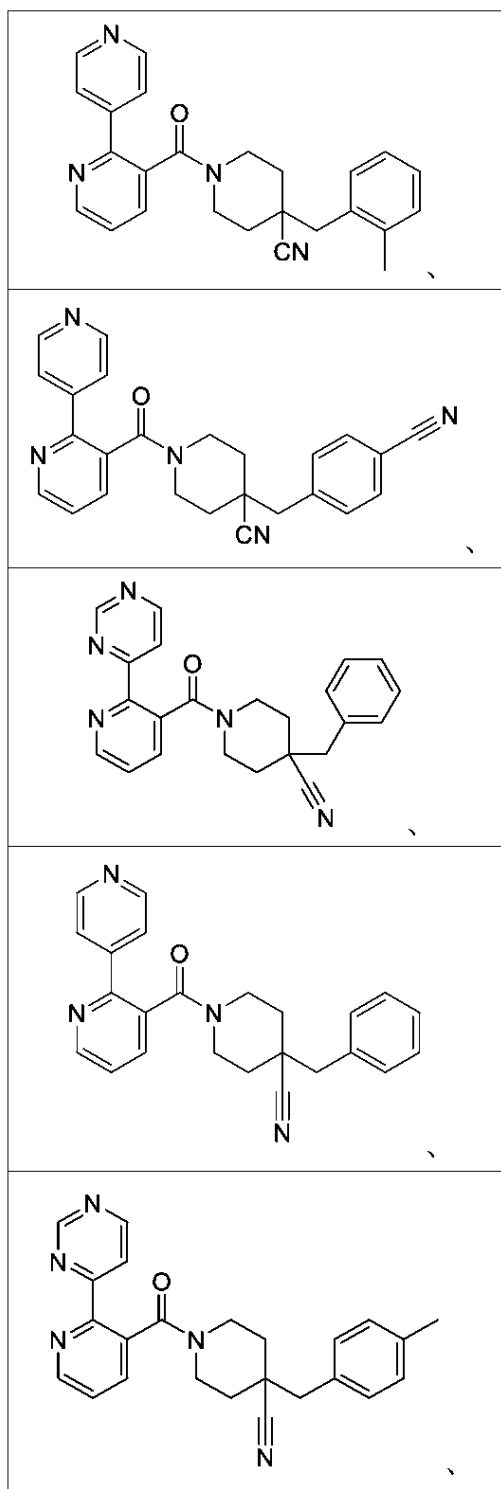
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

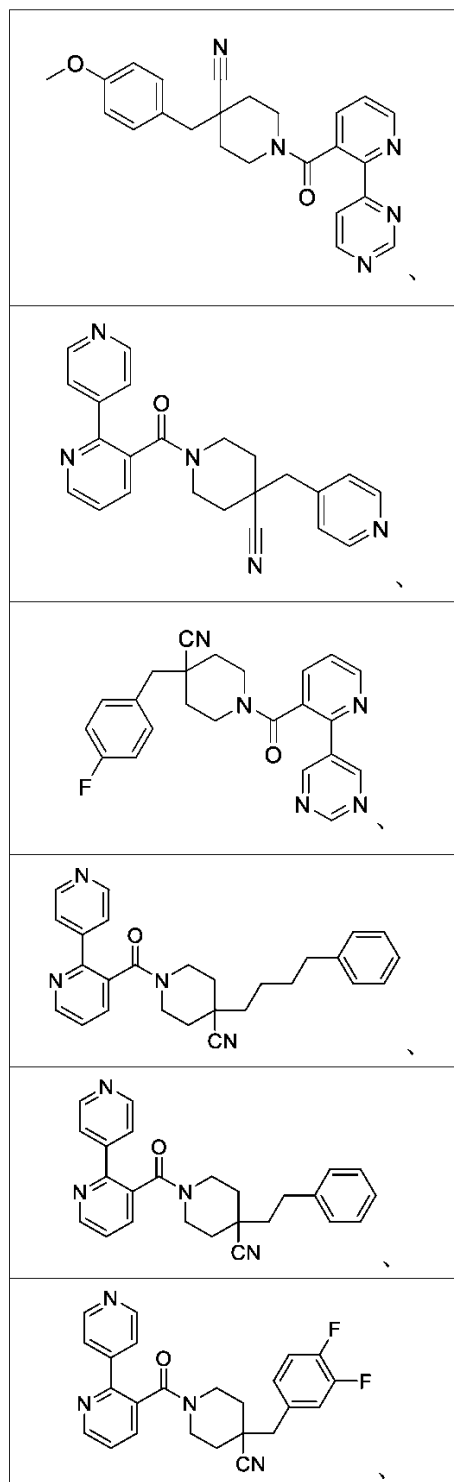
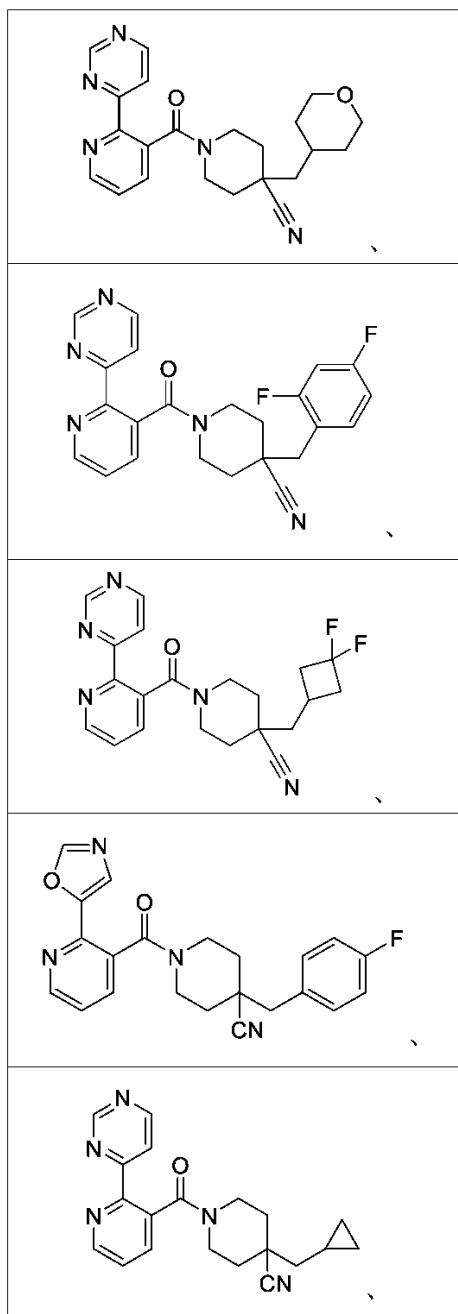
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

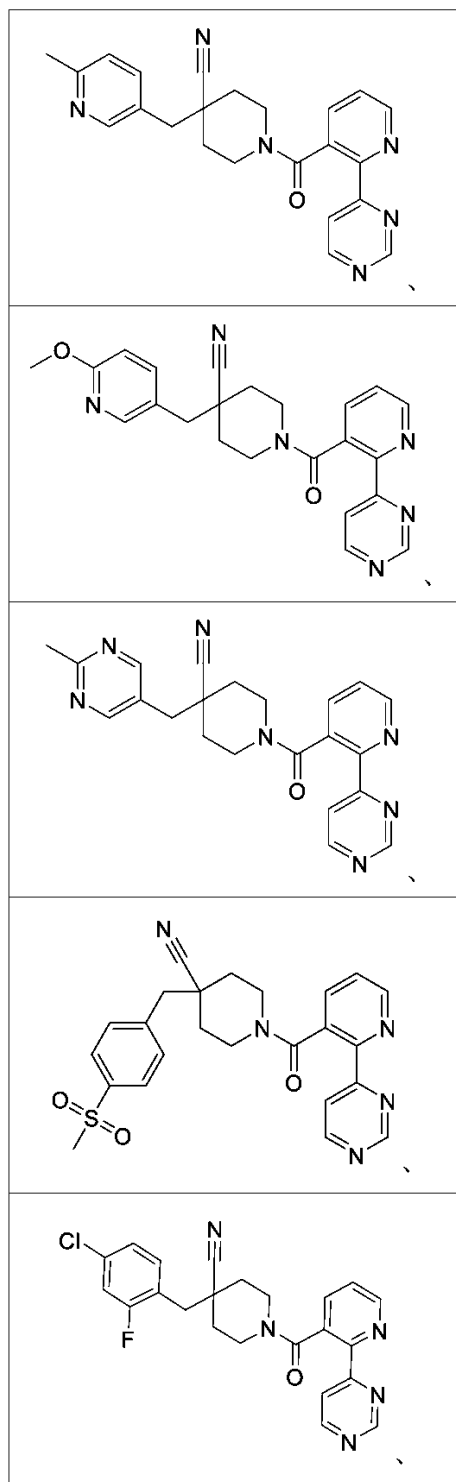
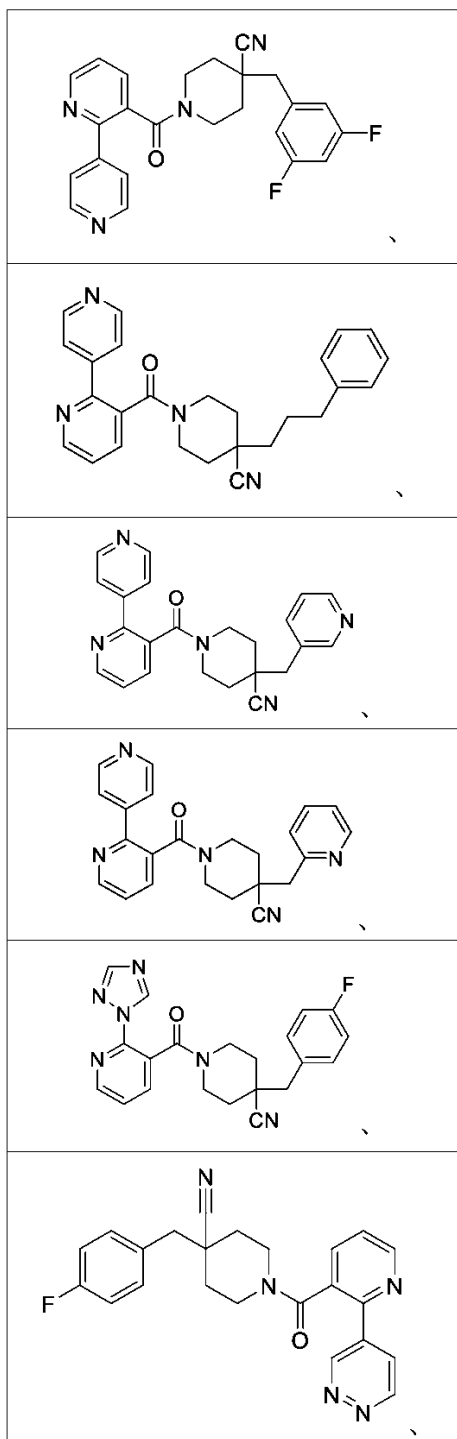
20

30

40

50

## 【化 2 3 8】



10

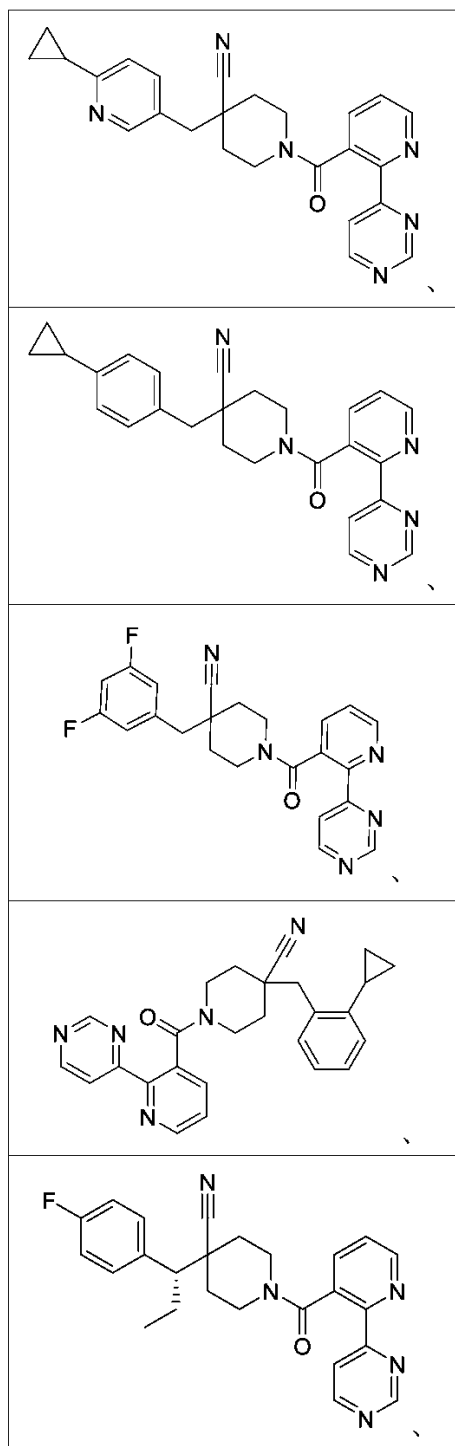
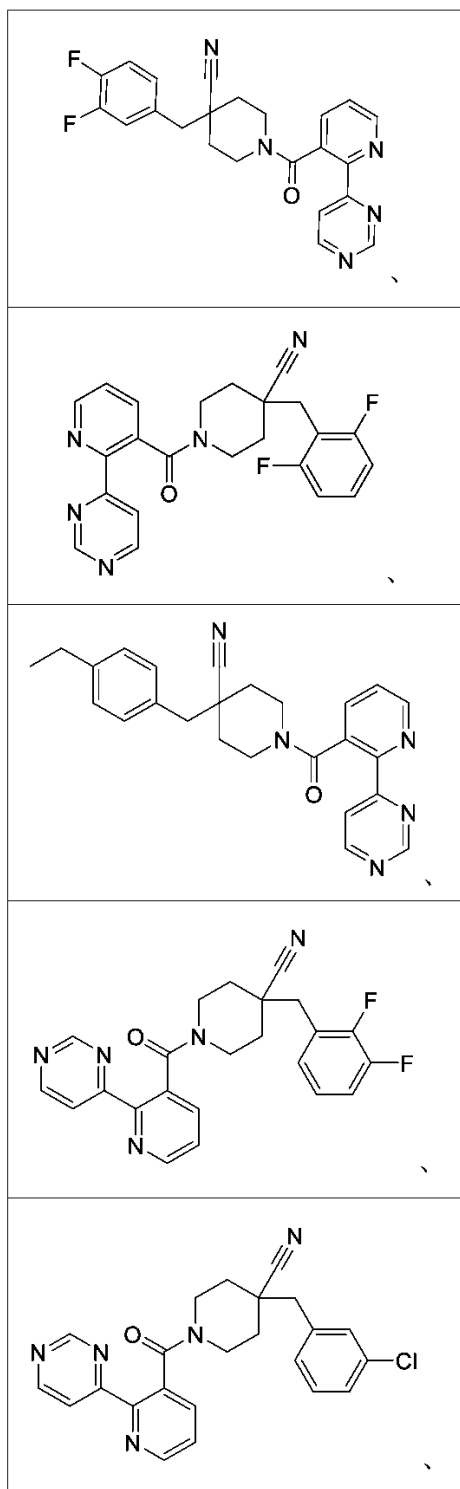
20

30

40

50

## 【化 2 3 9】



10

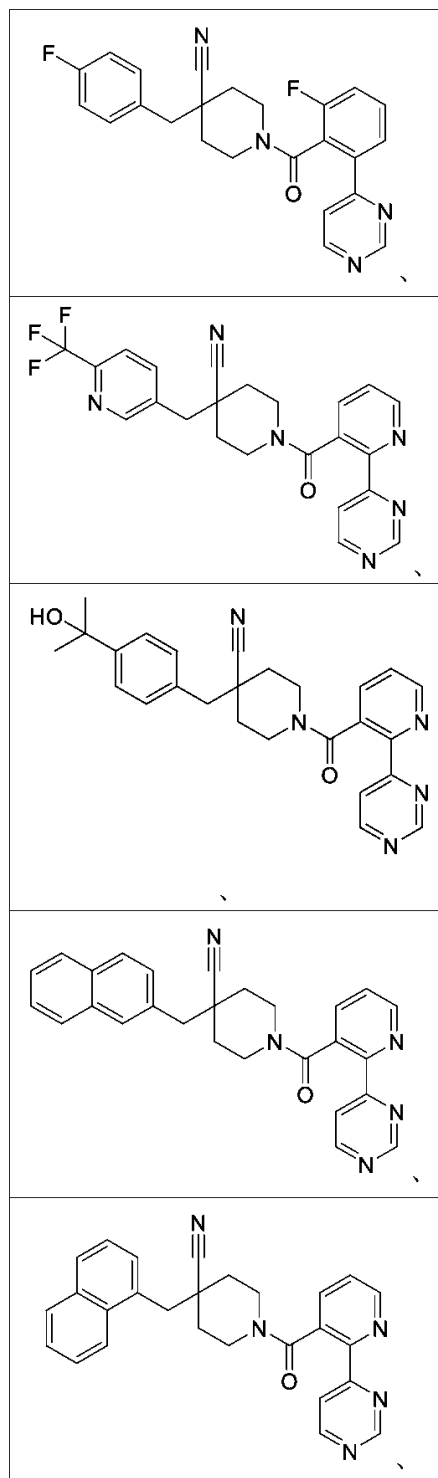
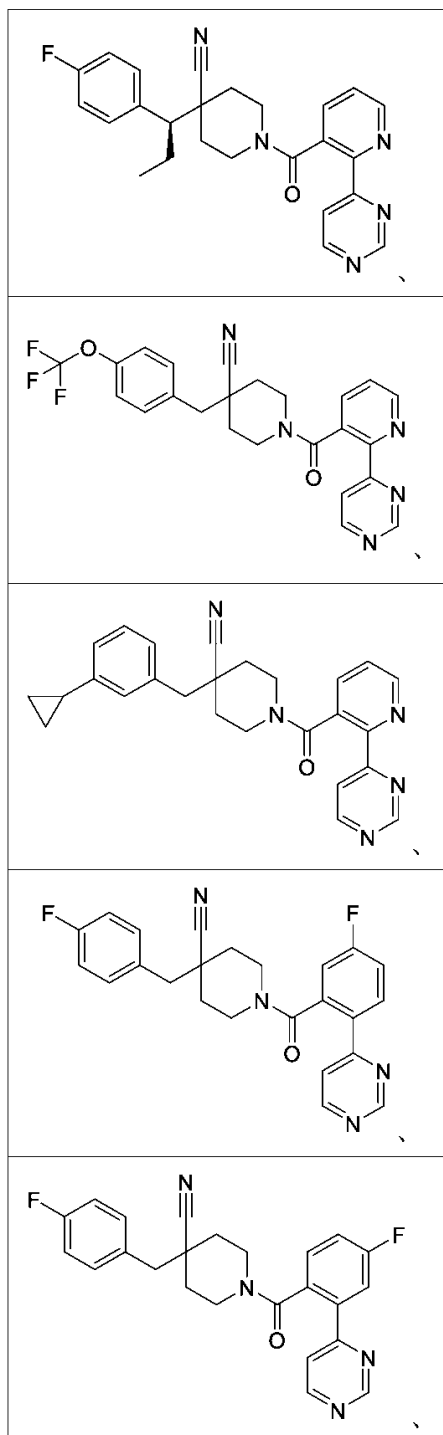
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

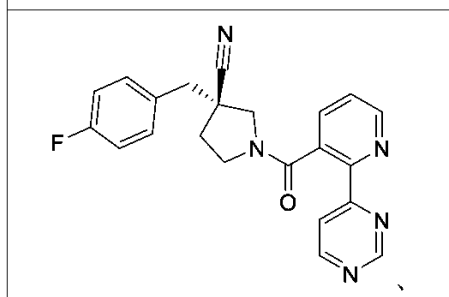
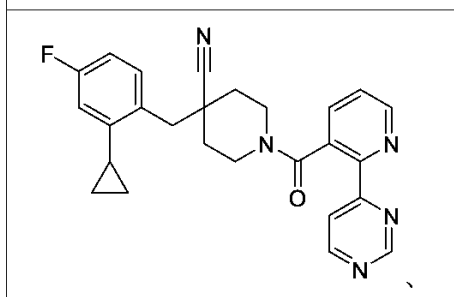
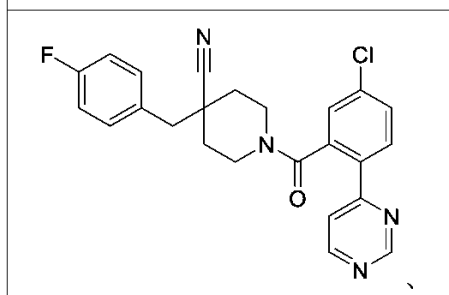
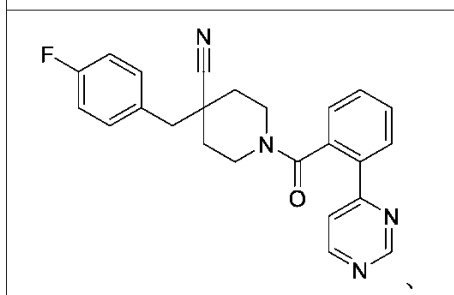
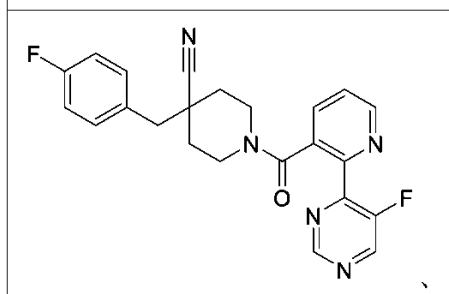
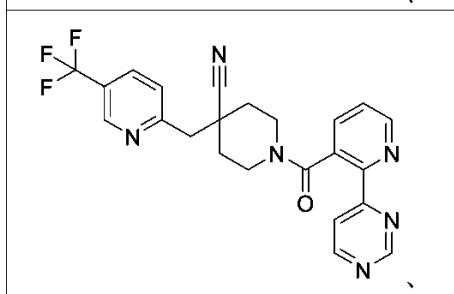
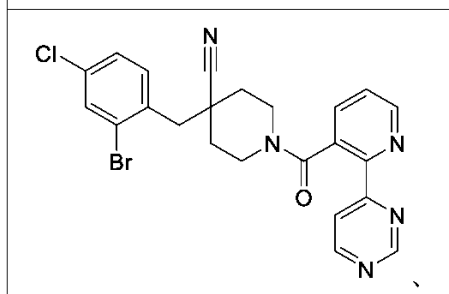
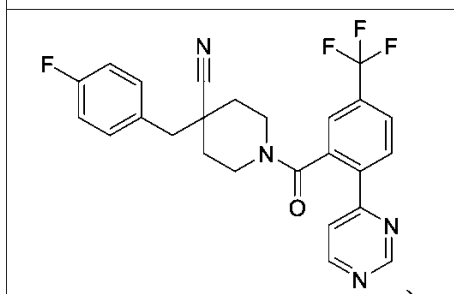
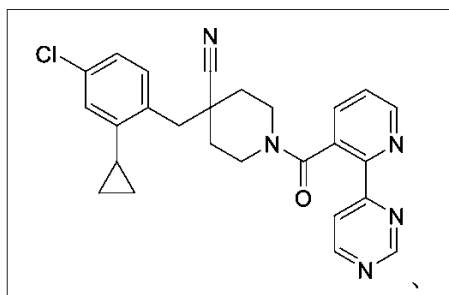
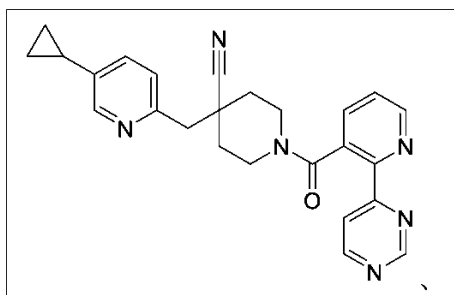
20

30

40

50

【化 2 4 1】



10

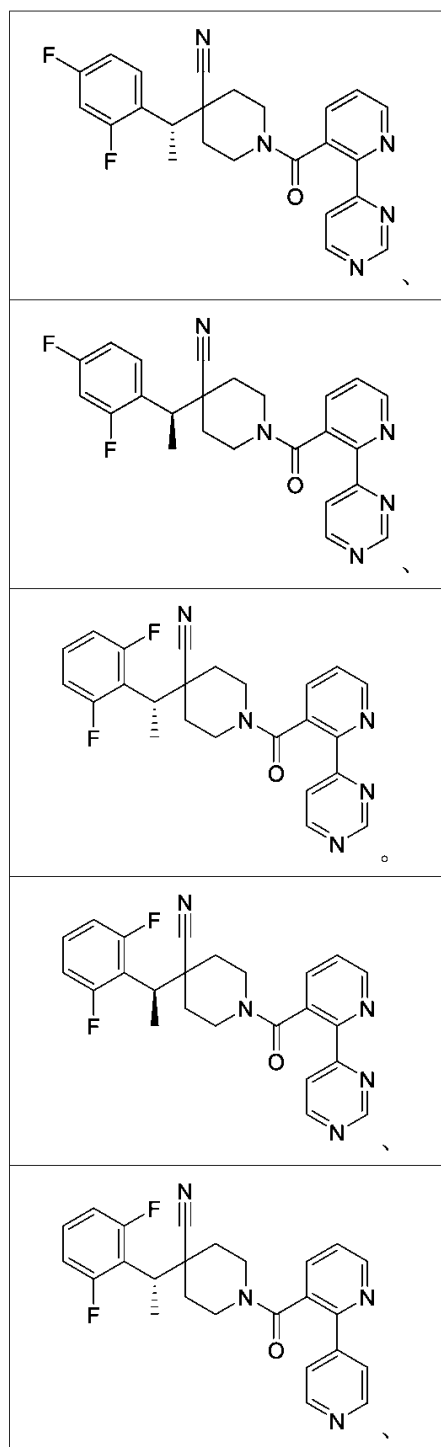
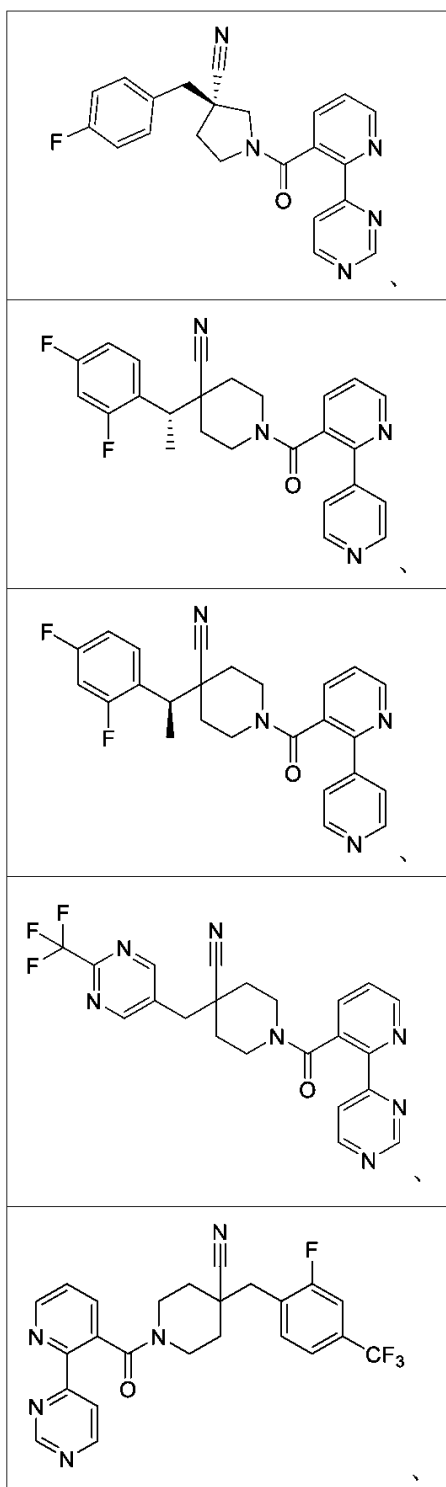
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

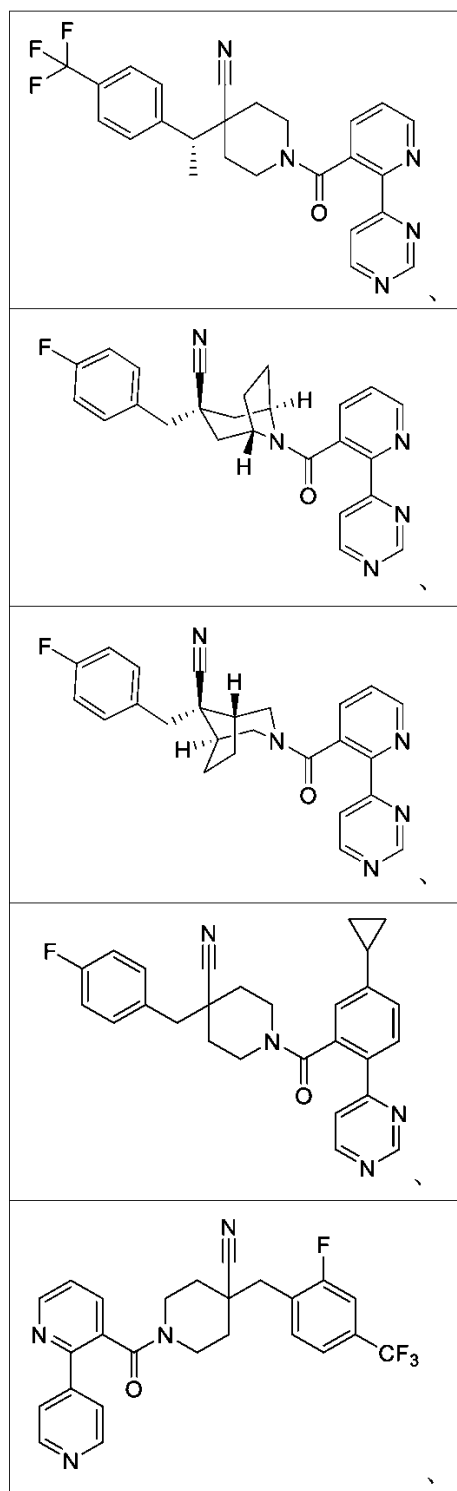
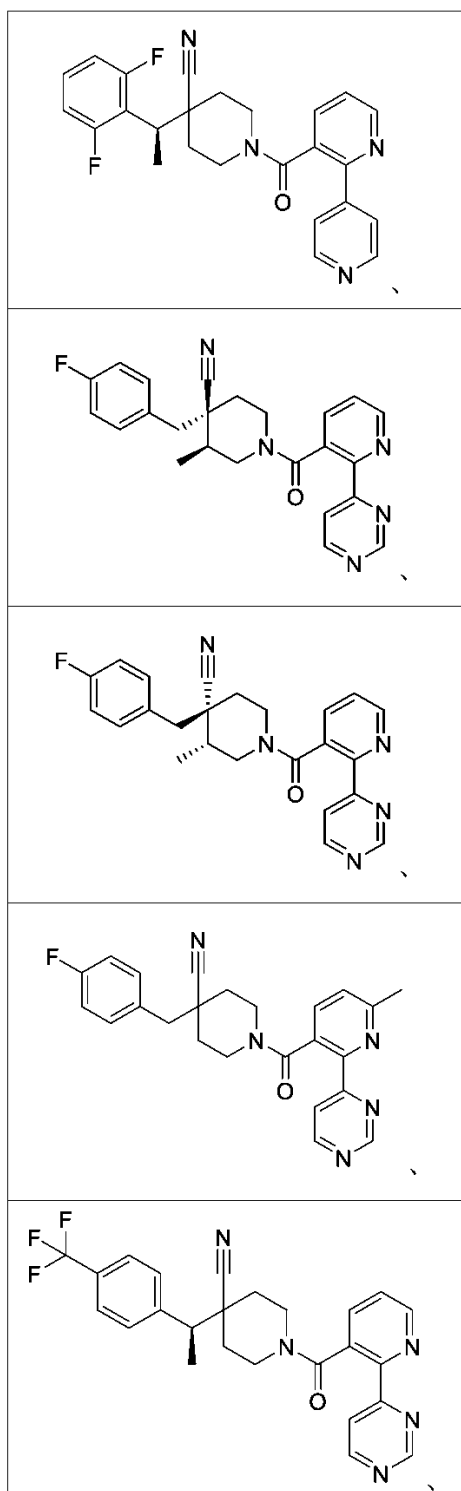
20

30

40

50

## 【化 2 4 3】



10

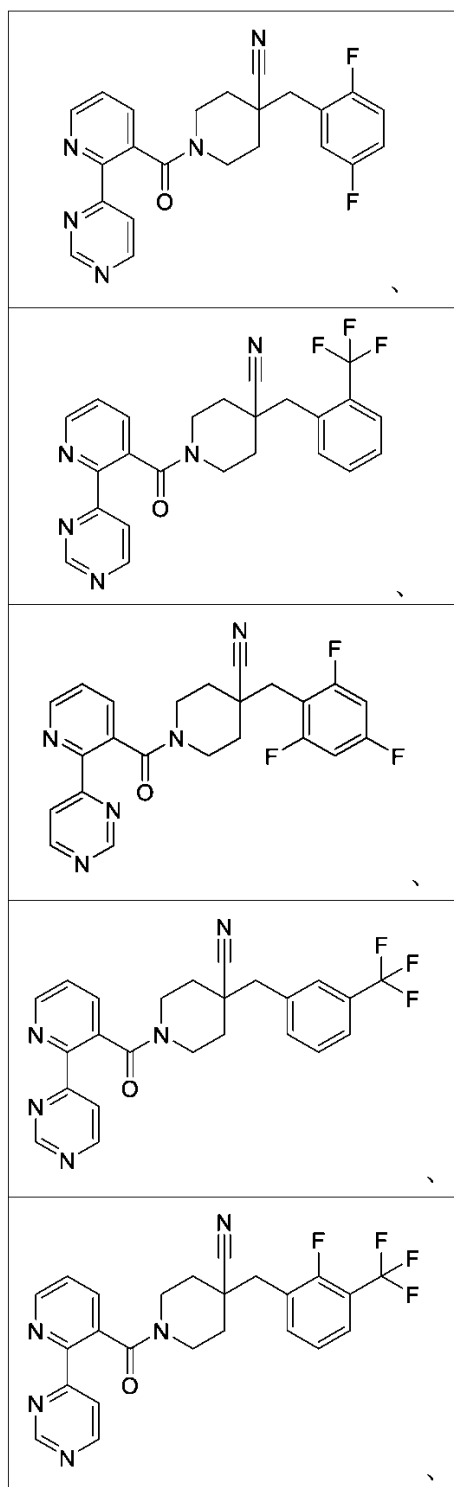
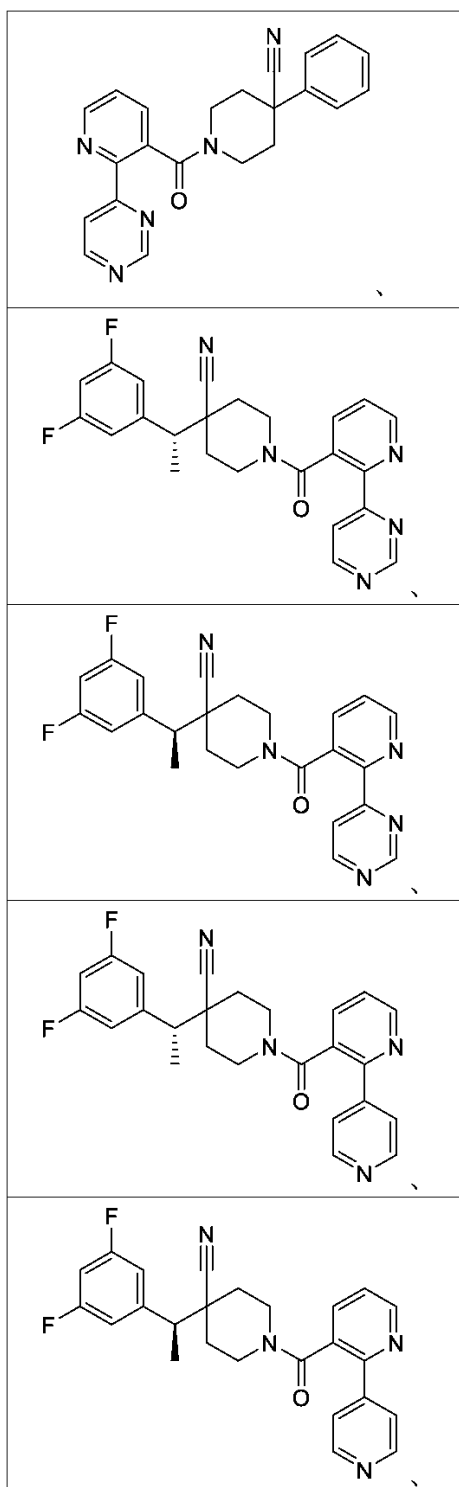
20

30

40

50

【化 2 4 4】



10

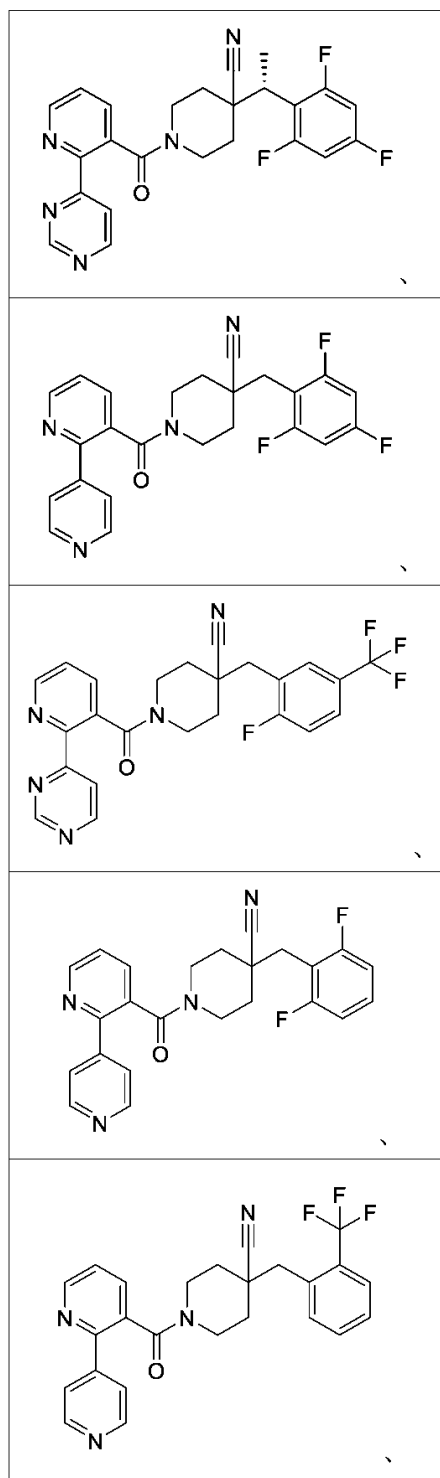
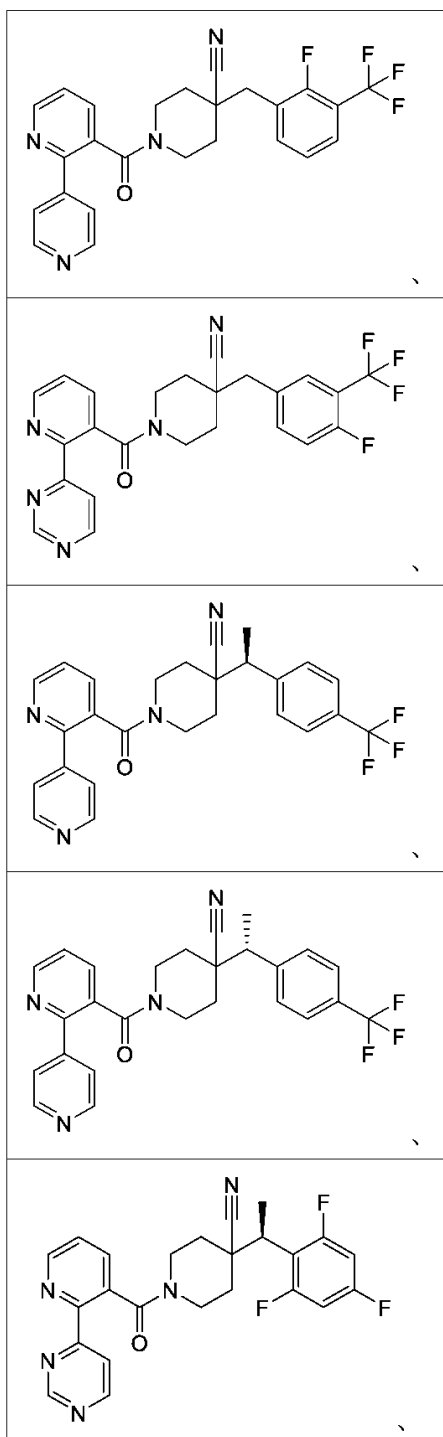
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

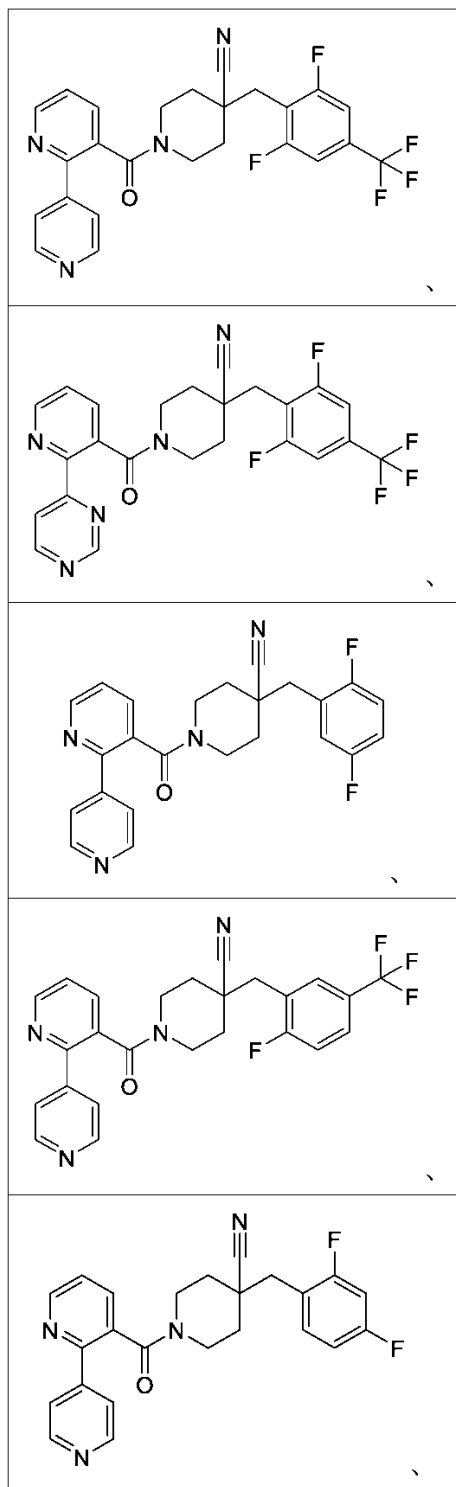
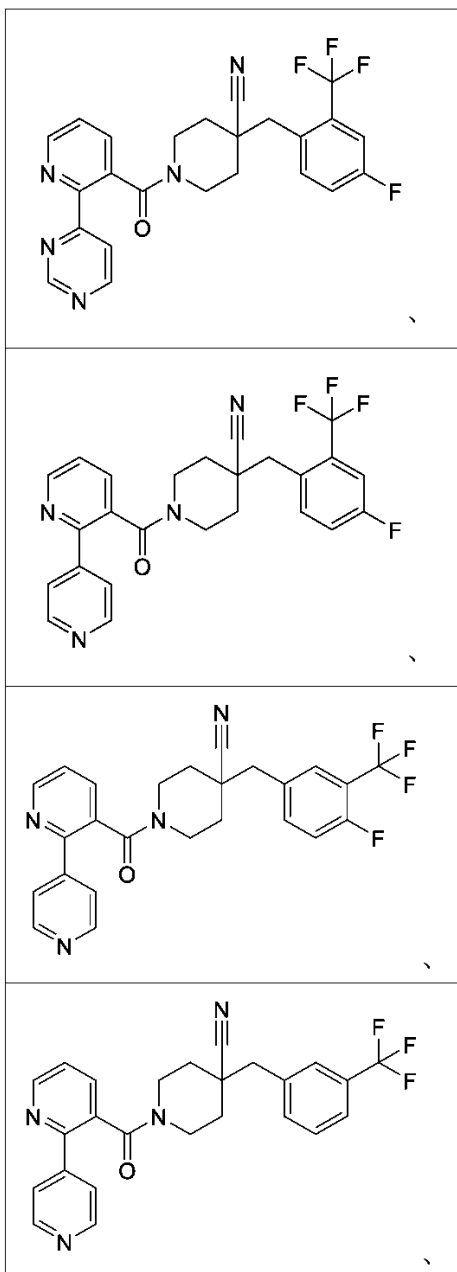
20

30

40

50

【化 2 4 6】



10

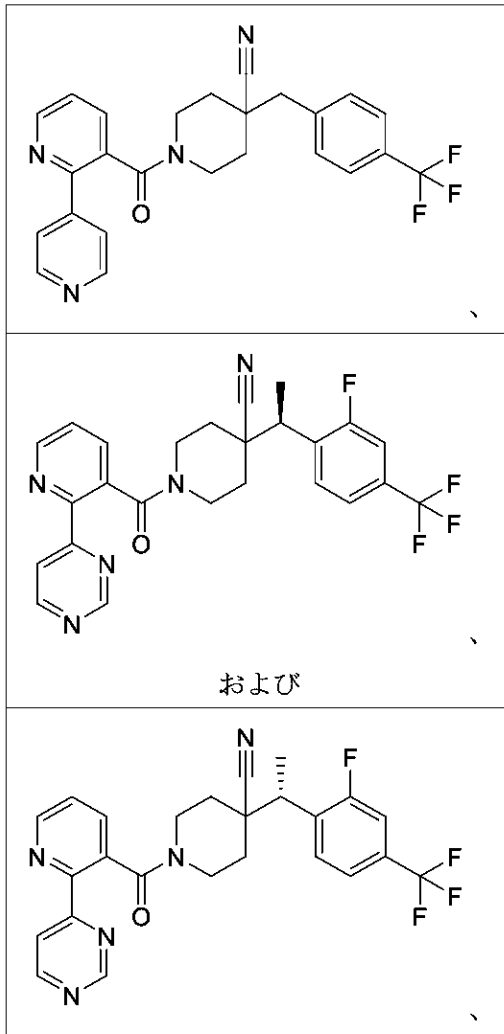
20

30

40

50

## 【化 2 4 7】



10

20

30

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、項目 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 7)

項目 1 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

(項目 7 8)

治療を必要とする対象における CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害を治療または予防するための方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または項目 7 7 に記載の薬学的組成物を、前記対象に投与することを含み、前記 CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害が、神経変性障害、てんかん、発達性およびてんかん性脳症、精神障害、ならびにけいれんからなる群から選択される、方法。

40

(項目 7 9)

前記 CYP46A1 の阻害を伴う疾患または障害が、神経変性障害である、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記神経変性障害が、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、緑内障、および多発性硬化症からなる群から選択される、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

50

前記CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害が、てんかんである、項目78に記載の方法。

(項目82)

前記CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害が、発達性およびてんかん性脳症である、項目78に記載の方法。

(項目83)

前記CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害が、精神障害である、項目78に記載の方法。

(項目84)

前記精神障害が、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、妄想性障害、統合失調感情性障害、およびうつ病からなる群から選択される、項目83に記載の方法。

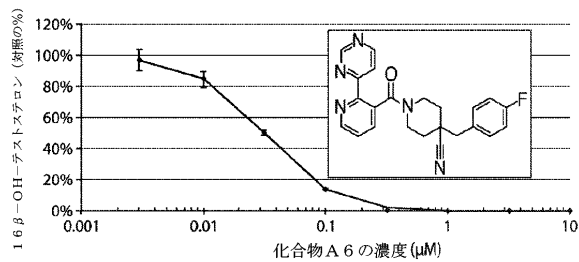
(項目85)

前記CYP46A1の阻害を伴う疾患または障害が、けいれんである、項目78に記載の方法。

【図面】

【図1】

【図1】



| A 6 濃度(μM) |  | 活性 1 % | 活性 2 % | 活性平均% |       |
|------------|--|--------|--------|-------|-------|
| 10         |  | 0.0%   | 0.0%   |       | 0.0%  |
| 3.2        |  | 0.0%   | 0.0%   |       | 0.0%  |
| 1          |  | 0.0%   | 0.0%   |       | 0.0%  |
| 0.32       |  | 0.0%   | 0.0%   |       | 0.0%  |
| 0.1        |  | 13.7%  | 13.1%  |       | 13.4% |
| 0.032      |  | 50.8%  | 48.6%  |       | 49.7% |
| 0.01       |  | 80.2%  | 87.2%  |       | 83.7% |
| 0.003      |  | 101%   | 91.5%  |       | 96.4% |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |                  |         |         |       |
|---------|------------------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/4545(2006.01) | A 6 1 K | 31/4545 |       |
| C 0 7 D | 405/14 (2006.01) | C 0 7 D | 405/14  |       |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 25/08 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/08   |       |
| A 6 1 P | 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/00   |       |
| A 6 1 P | 25/28 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/28   |       |
| A 6 1 P | 25/14 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/14   |       |
| A 6 1 P | 25/16 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/16   |       |
| A 6 1 P | 21/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 21/02   |       |
| A 6 1 P | 27/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 27/06   |       |
| C 0 7 D | 471/18 (2006.01) | C 0 7 D | 471/18  |       |

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ホッパー, アレン テイラー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, アダムズ ストリート 7 5

(72)発明者 ミシュク, スティーブン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 3, ウォルサム, サウス ストリート 6 4 6, ア  
パートメント ビー

(72)発明者 ラ, ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 7, チェスナット ヒル, ランドルフ ロード 5 1

審査官 安田 周史

## (56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 2 7 1 6 2 (J P, A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 4 6 1 3 (J P, A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 8 9 0 4 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 9 2 1 0 0 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 6 3 1 6 1 (W O, A 1)

REGISTRY (STN) [online], 2017年08月04日, CAS登録番号 2108621-36-7, 1 - [3 -  
(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンゾイル] - 4 - フェニル - 4 - ピペ  
リジンカルボニトリルREGISTRY (STN) [online], 2014年06月06日, CAS登録番号 1609792-20-2, 1 - [3 -  
(1 H - イミダゾール - 2 - イル) ベンゾイル] - 4 - フェニル - 4 - ピペリジンカル  
ボニトリルREGISTRY (STN) [online], 2014年06月06日, CAS登録番号 1609750-33-5, 4 - フェ  
ニル - 1 - [ [2 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジニル]  
カルボニル] - 4 - ピペリジンカルボニトリルREGISTRY (STN) [online], 2014年06月06日, CAS登録番号 1609743-80-7, 4 - フェ  
ニル - 1 - [4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾイル] - 4 - ピペリジンカルボ  
ニトリルREGISTRY (STN) [online], 2013年09月20日, CAS登録番号 1452797-48-6, 4 - フェ  
ニル - 1 - [ [2 - (4 - ピリジニル) - 5 - ピリミジニル] カルボニル] - 4 - ピペリ  
ジンカルボニトリルREGISTRY (STN) [online], 2013年06月05日, CAS登録番号 1434337-76-4, 4 - フェ  
ニル - 1 - [3 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 4 - ピ  
ペリジンカルボニトリル

British Journal of Pharmacology, 2017年, 174(5), 396-408

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)